

Farmako-ekonomický rozbor lieku (na účely kategorizácie liekov)

Časť A Údaje o žiadateľovi

1. Žiadateľ (držiteľ registrácie alebo zdravotná poisťovňa):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **Ferring Pharmaceuticals A/S**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Kay Fiskers Plads 11
Kodaň S
2300
Dánsko**

2. Splnomocnený zástupca (ak je určený):

Meno a priezvisko alebo obchodné meno: **FERRING Slovakia s.r.o.**
Adresa (ulica, číslo, PSČ, mesto, štát): **Galvaniho 7/D
Bratislava
821 04
Slovenská republika**

3. Osoba oprávnená konať za žiadateľa:

Meno a priezvisko: **Helena Vojteková**
E-mailová adresa: **helena.vojtekova@ferring.com**
Telefónne číslo (pevná linka, mobil): **+421 2 54 416 010
+421 911 123 054**

Časť B Údaje o lieku

1. Kód ŠÚKL-u, názov lieku, lieková forma, cesta podania, veľkosť balenia a sila:

4579C, REKOVELLE 12 mikrogramov/0,36 ml injekčný roztok v naplnenom pere, sol inj, s.c., 1x0,36 ml/12 µg (pero napl. skl. + 3 x inj. ihla)
4580C, REKOVELLE 36 mikrogramov/1,08 ml injekčný roztok v naplnenom pere, sol inj, s.c., 1x1,08 ml/36 µg (pero napl. skl. + 6 x inj. ihla)
4581C, REKOVELLE 72 mikrogramov/2,16 ml injekčný roztok v naplnenom pere, sol inj, s. c., 1x2,16 ml/72 µg (pero napl. skl. + 9 x inj. ihla)

2. ATC kód liečiva: G03GA10

3. Liečivo obsiahnuté v lieku: folitropín delta

Časť C Farmako-ekonomický rozbor lieku

1. Indikácie lieku podľa platného rozhodnutia o registrácii lieku:

Kontrolovaná ovariálna stimulácia na vyvolanie rastu viacerých folikulov u žien podstupujúcich asistovanú reprodukciu (ART), ako sú in vitro fertilizácia (IVF) alebo intracytoplazmatická injekcia spermie (ICSI).

2. Indikácie lieku, ktoré sú predmetom tohto farmako-ekonomického rozboru:

- V prípade potreby sa uvedie aj návrh preskripčného obmedzenia.

Hradená liečba sa môže indikovať na schválenom pracovisku pre in vitro fertilizáciu (IVF) pri zdravotnej indikácii, resp. v prípade

1. chýbania alebo nepriechodnosti vajíčkovodov na podklade laparoskopického, laparotomického, hysterosalpingografického alebo hysterosonosalpingografického dôkazu,
2. endometriózy malej panvy potvrdennej laparoskopicky alebo laparotomicky,
3. príznakov syndrómu polycystických ovárií (PCOS) potvrdených hormonálne, ultrazvukovo a klinicky,

4. idiopatickej sterility po zlyhaní troch inseminácií,
5. mužskej neplodnosti potvrdenej dvoma spermioqramami a overenej urológom alebo andrológom,
6. imunologických príčin sterility, potvrdených imunológom,
7. genetických príčin sterility, potvrdených genetikom,
8. endokrinných príčin sterility, potvrdených endokrinológom.

Navrhované preskripčné obmedzenie: END, GYN, RPM

3. Epidemiologické údaje:

Súčasný celosvetový odhad výskytu neplodnosti trvajúcej najmenej 12 mesiacov je približne 9 % u žien vo veku 20 – 44 rokov (1). V roku 2010 takmer 1,9 % žien na celom svete nebolo schopných otehotnieť a mať prvé dieťa (prvorodička), zatiaľ čo takmer 10,5 % žien po predchádzajúcom tehotenstve nebolo schopných opäť otehotnieť (druhorodička) (2). Odhaduje sa, že za 20 ročné obdobie (od roku 1990 do 2010) vzrástol počet dvojíc, ktoré sa snažia o dieťa 5 rokov zo 42,0 milióna na 48,5 milióna (2).

Znížená plodnosť v dôsledku odkladania plánovaného tehotenstva prispela k rastúcemu výskytu neplodnosti v rozvinutých krajinách (3). Ženy vo veku 30 až 34 rokov majú vysokú pravdepodobnosť, že sa u nich vyskytnú problémy s plodnosťou (4). V roku 1970 bol priemerný vek ženy prvorodičky vo väčšine európskych krajín medzi 24 až 25 rokov (5). Do roku 2000 priemerný vek žien prvorodičiek vo väčšine európskych krajín vzrástol na 28 až 29 rokov (5), pričom tento vek stále rastie (6). Podobné trendy je možné pozorovať aj na Slovensku, kde sledovanie veku rodičiek naznačuje trend posunu pôrodov z nižších vekových kategórií do vyšších. Zatiaľ čo v roku 2006 mali rodičky vo veku 25 – 29 rokov najvyššie, 36 % zastúpenie, v roku 2015 to bolo len 30 % a prevyšovali ich ženy vo vekovej skupine 30 – 34 rokov (30,9 %). Navyše stúpa aj počet rodičiek vo veku 35 – 39 rokov a 40 – 44 rokov na úkor rodičiek v mladšom veku (oproti roku 2006 v oboch vekových skupinách narástol počet pôrodov viac ako dvojnásobne). Rovnako aj vek prvorodičiek sa každým rokom posúva smerom nahor. Podiel prvorodičiek vo veku 25 – 29 rokov medziročne vzrástol z 35,4 % na 36,0 % a vo veku 30 – 34 rokov z 23,9 % na 24,5 % (7).

So zvyšujúcim sa počtom žien, ktoré s rastúcim vekom odkladajú svoje tehotenstvo rastie aj pravdepodobnosť výskytu neplodnosti (8).

Štatistiky ukazujú, že neplodnosť v 30 % tvorí ženský faktor, 30 % mužský faktor, v 25 % je príčina neplodnosti v páre a 15 % tvoria nevysvetliteľné príčiny (9). Za neplodný sa považuje pár uskutočňujúci nechránený pohlavný styk v období jedného roku a stáva sa ním vtedy, keď sa rozhodne v otázke reprodukcie vyhľadať odbornú pomoc (10).

• Incidencia a prevalencia choroby v Slovenskej republike:

Údaje o výskyte neplodnosti na Slovensku nie sú oficiálne publikované. V roku 2012 bola publikovaná práca, ktorej cieľom bolo odhadnúť prevalenciu neplodnosti a jej trend medzi rokmi 1990 a 2010 na základe údajov z 277 demografických a reprodukčných prieskumov s použitím Bayesiánskeho hierarchického modelu (2). Z výsledkov tejto štúdie vyplýva, že odhadovaná prevalencia primárnej infertility u žien vo veku 20-44 rokov na Slovensku bola v roku 1990 1,2 % (95 % CI 0,6 – 2,2 %) a v roku 2010 vzrástol odhad na 1,5 % (CI 95 % 0,7 – 2,9 %). Na Slovensku sa pri splnení indikačných kritérií podľa Nariadenia vlády SR č. 777/2004 Z. z. (v zmysle § 3 ods. 8 cit. zákona č. 577/2004 Z. z. ktorým sa vydáva Zoznam chorôb) na základe verejného zdravotného poistenia uhrádzajú najviac tri cykly výkonov asistovanej reprodukcie ženám do dovŕšenia 39. roku veku života, ak ide o príčiny neplodnosti, ktoré sú uvedené v aktuálne platných indikačných obmedzeniach. Ak by sme hore uvedenú prevalenciu (1,5 %) aplikovali na stredný stav žien vo veku 18-39 rokov (852 551 v roku 2016), bolo by možné predpokladať, že v roku 2016 bolo na Slovensku približne 12 788 žien s primárnou infertilitou.

Na webovom sídle MZ SR (Inštitút zdravotnej politiky) boli zverejnené anonymizované údaje o individuálnych pacientoch a liekoch, ktoré boli zdravotnými poisťovňami uhradené v rokoch 2015-2017 (11). Z analýzy údajov za rok 2015 vyplýva, že akýkoľvek liek s obsahom ľudského alebo rekombinantného gonadotropínu (G03GA09, G03GA04, G03GA02, G03GA05, G03GA06, G03GA07) bol v roku 2015 uhradený 2 423 unikátnym pacientom, pričom celkovo sa uhradilo 11 257,199 balení liekov v celkovej sume úhrad zdravotných poisťovní vo výške 1 163 346,31 €. V roku 2016 boli akékoľvek lieky s obsahom ľudského alebo rekombinantného gonadotropínu (G03GA09, G03GA04, G03GA02, G03GA05, G03GA06, G03GA07) uhradené 2 733 unikátnym pacientom v celkovej sume úhrad zdravotných poisťovní 1 271 134,65 € za 11 939 balení lieku. V roku 2017 bol počet unikátnych pacientov 2 892 so sumou úhrad zdravotných poisťovní 1 394 816 € za 11 176,499 balení. Údaje o počte unikátnych pacientov, sume úhrad zdravotných poisťovní a počte balení liekov s obsahom ľudského alebo rekombinantného gonadotropínu (G03GA09, G03GA04, G03GA02, G03GA05, G03GA06, G03GA07) sú zhrnuté v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: Hradené lieky s obsahom ľudského alebo rekombinantného gonadotropínu v rokoch 2015 - 2017 (11).

| | 2015 | 2016 | 2017 |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Počet unikátnych pacientov | 2 423 | 2 733 | 2 892 |
| Suma úhrad ZP | 1 163 346,31 € | 1 271 134,65 € | 1 394 816,00 € |
| Počet uhradených balení | 11 257,2 | 11 939,0 | 11 176,5 |

ZP – zdravotné poisťovne

- **Opis cieľovej skupiny pacientov, prípadných podskupín pacientov a ich charakteristika:**

Neplodnosť je celosvetovým problémom, ktorý je podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) definovaný ako ochorenie reprodukčného systému, ktorého následkom je neschopnosť dosiahnuť klinické tehotenstvo po 12 mesiacoch alebo po pravidelnom nechránenom pohlavnom styku (12). Existuje množstvo príčin neplodnosti, od fyziologických až po vplyv životného štýlu, pričom v značnom percente prípadov nie je možné príčinu vysvetliť (13). Neplodnosť môže postihovať rovnako mužov, ako aj ženy, pričom pre postihnuté páry predstavuje osobnú záťaž (14). Neplodnosť predstavuje rovnako veľkú záťaž aj z pohľadu demografického a spoločenského vývoja (4).

Problematika neplodnosti je skutočnosťou, ktorá sa v súčasnosti dotýka mnohých párov túžiacich založiť si rodinu. Neschopnosť počať dieťa vyvoláva u zúčastnených množstvo negatívnych emócií, intrapersonálnych, ako aj interpersonálnych konfliktov, ktoré následne vplyvajú na celkový psychický, zdravotný i sociálny status jednotlivcov. Mnohé páry sa stretávajú s nepríjemnými reakciami zo strany svojho okolia, čím sa u nich prehlbujú psychopatologické symptómy v zmysle depresie, úzkosti a affinity k spoločenskej izolácii (10).

Neplodnosť predstavuje pre postihnuté páry značnú záťaž. Psychologická záťaž neplodnosti môže byť taká veľká, akú zažívajú napríklad pacienti so život ohrozujúcim ochorením, ako je napríklad onkologické alebo kardiovaskulárne ochorenie (14). Takmer u 85 % neplodných žien sa vyskytla úzkosť a depresiou trpelo viac ako 40 % žien (15). Viac ako 50 % neplodných žien dotazovaných v rámci európskeho prieskumu uviedlo že sa cítili „nedostatočne ako žena“ z dôvodu ich neplodnosti (16). 25 % pacientiek so syndrómom polycystických ovárií (PCOS) uviedlo zníženú kvalitu života z dôvodu depresie v dôsledku neschopnosti otehotnieť (17).

Neschopnosť otehotnieť môže mať negatívny vplyv aj na partnerský vzťah a na intímny život postihutej dvojice (18). Neplodnosť môže na ženy vplyvať výraznejšie v porovnaní s ich partnermi. U neplodných žien bolo zaznamenané nižšie skóre duševného zdravia, sociálneho fungovania a emocionálneho správania v porovnaní s neplodnými mužmi (19; 20; 21).

- **Predpokladaný počet liečených pacientov v roku, v ktorom sa farmako-ekonomický rozbor predkladá:**

Najskorší možný termín zaradenia lieku Rekovelle do Zoznamu kategorizovaných liekov je 1.5.2019. Preto predpokladáme, že v roku predkladania tohto rozboru sa nebude liečiť liekom Rekovelle žiadna pacientka.

- **Predpokladaný počet liečených pacientov v nasledujúcich piatich rokoch:**

Tabuľka 2 Predpokladaný počet pacientov liečených liekom Rekovelle v rokoch 2018-2023

| | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|-----------------------------|------|------|------|------|------|
| Pacientky liečené Rekovelle | 133 | 200 | 267 | 333 | 333 |

4. Klinický prínos liečby liekom preukázaný významným upravením merateľných parametrov, ktoré majú vzťah k patogeneze choroby:

- **Technika asistovanej reprodukcie (ART) znamená všetky liečebné postupy, ktoré zahŕňajú in vitro manipuláciu s vajíčkami a spermiami. Najčastejšie používané techniky sú in vitro fertilizácia (IVF) a intracytoplazmatická injekcia spermie (ICSI).**
- **Na vývoj viacerých dominantných ováriových folikulov sa pri IVF/ICSI používa kontrolovaná ovariálna stimulácia (COS). Dosahuje sa použitím gonadotropínov, ktoré sa rozdeľujú na urinálne (menopauzálné gonadotropíny) alebo gonadotropíny vyrábané rekombinantnou technológiou (rFSH).**
- **Odpoveď na COS je variabilná a jej extrémny (hyper- alebo suboptimálna odpoveď) vedú k nežiaducim účinkom alebo k prerušeniu cyklu. Iatrogénnou komplikáciou COS, ktorá môže potenciálne ohrozovať život pacientky, je syndróm z ovariálnej hyperstimulácie (OHSS).**
- **Správna dávka gonadotropínu výrazne ovplyvňuje liečebnú odpoveď.**
- **Individualizované dávkovanie gonadotropínov pri COS má za cieľ zvýšiť šancu na dosiahnutie tehotenstva ako aj znížiť riziko vzniku OHSS.**

Termín techniky asistovanej reprodukcie (ART) pomenúva všetky liečebné postupy, ktoré zahŕňajú in vitro manipuláciu s vajíčkami, spermiami a embryami s cieľom dosiahnuť tehotenstvo (22).

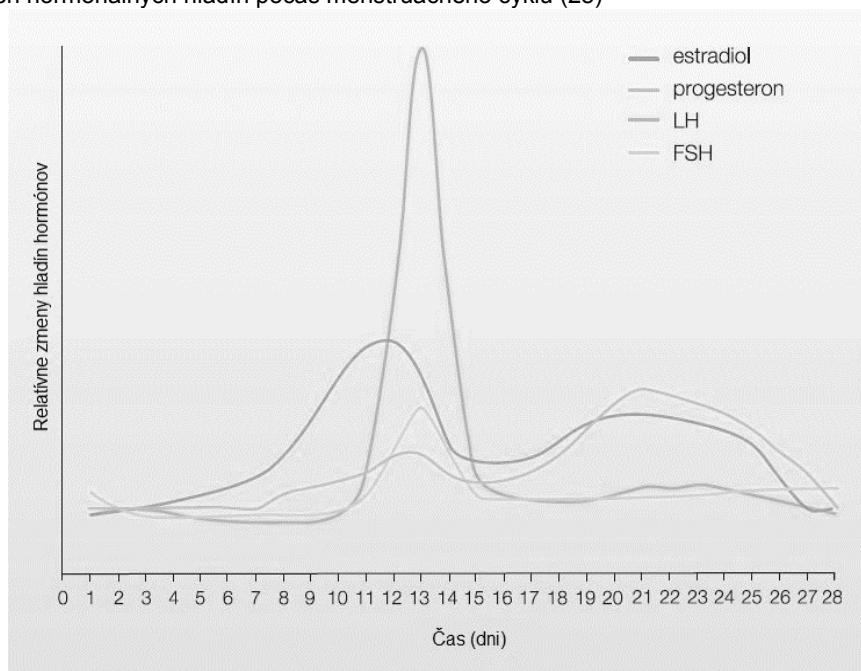
Existuje viacero typov ART: in vitro fertilizácia (IVF), intracytoplazmatická injekcia spermií (ICSI), darcovstvo oocytov, transfer gamét alebo zygot do vnútra vajcovodov (GIFT, ZIFT) a transfer zmrazených embryí (22). **Najčastejšie používanými technikami sú IVF a ICSI.** Napríklad z prípadovej štúdie realizovanej na Slovensku vyplýva, že IVF/ICSI bola realizovaná v takmer 65 % cyklov (23). IVF znamená odobratie vajíčok, ich oplodnenie v laboratórnych podmienkach a transfer vzniknutých embryí do maternice cez krčok. ICSI je špecializovaná technika používaná na fertilizáciu, kedy je do vajíčka injekčne vložená jediná spermia (24). **Prvým krokom IVF/ICSI je kontrolovaná ovariálna stimulácia (COS),** kedy sa s použitím gonadotropínov dosiahne vznik viacerých ovariálnych folikulov (24). Následne sa indukuje ovulácia a oocyty sa z vaječníkov odoberú. Vybrané vajíčka a spermie sa skombinujú v laboratórnych podmienkach a vzniknuté embryá sa transferujú po 2-3 dňoch od oplodnenia alebo v štádiu blastocysty (4-6 dní po oplodnení) (8). Priemerná miera úspešnosti pri IVF klesá so zvyšujúcim sa vekom pacientky. V USA je pravdepodobnosť pôrodu po IVF u žien pod 35 rokov 41-43 %, u žien medzi 38–40 rokmi 23–27 % a u žien nad 41 rokov 13–18 % (25).

Prirodzené riadenie menštruačného cyklu

Na riadení menštruačného cyklu v organizme ženy sa zúčastňuje hypotalamus, hypofýza a ovária. Z hypotalamických jadier dochádza v dospelosti k uvoľneniu gonadotropin releasing hormónu (gonadoliberín, GnRH), ktorý je transportovaný do predného laloku hypofýzy. Tam sa naviaže na receptory buniek nazývaných gonadotropy, z ktorých stimuluje uvoľňovanie gonadotropínov, t.j. folikuly stimulujúceho hormónu (FSH) a luteinizačného hormónu (LH). Spoločné pôsobenie FSH a LH na kohortu folikulov v ováriách spôsobuje rast folikulov a dozrievanie oocytov. Zároveň sa začne uplatňovať regulácia spätnej väzby. Rastúce folikuly produkujú estradiol, ktorý tlmí sekréciu FSH a LH. Z vybranej kohorty folikulov tak postupne pokračuje v raste len jeden, tzv. dominantný folikul, ktorý nesie najviac receptorov pre FSH a je tak schopný reagovať i na nižšie hladiny FSH. Ostatné folikuly postupne zanikajú.

Ak hladina estradiolu v krvi presiahne určitú hladinu, mení sa negatívna spätná väzba na pozitívnu a dochádza k vyplaveniu veľkého množstva LH z hypofýzy. Po tomto náhlom vzostupe LH (tzv. peak) dochádza v priebehu 36 hodín k dozretiu oocytu, k jeho uvoľneniu z folikulu a k premene folikulu na žlté teliesko (luteinizácia). Žlté teliesko produkuje predovšetkým progesterón, ktorého hodnoty v druhej fáze cyklu stúpajú a sú nevyhnutné pre prosperitu eventuálne vzniknutého tehotenstva. Ak nedôjde k počatiu, žlté teliesko zaniká, hladiny hormónov v krvi klesajú a v dôsledku toho dochádza k odlučovaniu sliznice maternice. Žena začína menštruovať a celý cyklus sa opakuje (obrázok nižšie) (26; 27).

Obrázok 1 Priebeh hormonálnych hladín počas menštruačného cyklu (28)



LH- luteinizačný hormón; FSH- folikuly stimulujúci hormón

Kontrolovaná ovariálna stimulácia (COS)

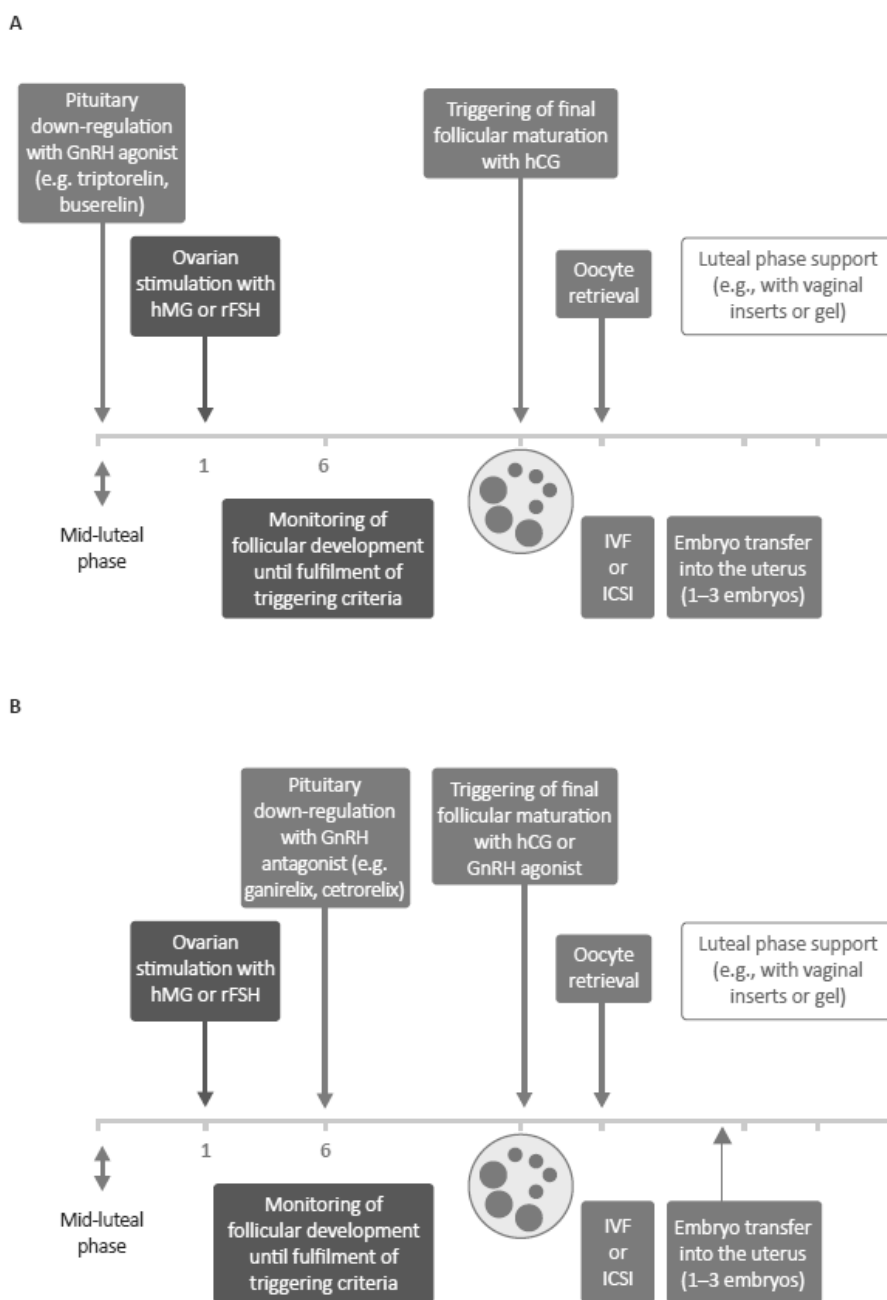
COS sa používa vo väčšine cyklov ART na podporu vývoja viacerých dominantných ováriových folikulov s cieľom vyprodukovania kohorty dozretých oocytov, ktoré bude neskôr možné odobrať. COS pozostáva z nasledujúcich krokov:

1. **Stimulácia vývoja viacerých folikulov**, ktorá sa dosahuje pomocou exogénne podávaných gonadotropínov a jej cieľom je vývoj viacerých folikulov, ktoré následne umožnia odber viacerých

oocytov, čo zvyšuje šancu na otehotnenie (8). Medzi gonadotropíny, ktoré sa v tejto fáze používajú patria *urinálne gonadotropíny* (ľudský menopauzový gonadotropín, vysoko purifikovaný menopauzový gonadotropín, urofolitropín) alebo *rekombinantné FSH* (*folitropín alfa*, *folitropín beta*, *korifolitropín alfa*).

2. **Supresia predčasnej luteinizácie**, počas ktorej je potlačená predčasná ovulácia v dôsledku uvoľnenia LH hypofýzou pomocou podania agonistov alebo antagonistov GnRH (8).
3. **Monitoring folikulárneho vývoja**, sa vykonáva prostredníctvom merania hladín estradiolu v sére a transvaginálneho ultrazvuku (8).
4. **Spustenie folikulárneho dozrievania**, dozrievanie oocytov je indukované podaním choriového gonadotropínu v čase, keď folikuly dosiahli primeranú veľkosť (17-18 mm alebo viac, merané ultrazvukom), čo je po približne 9 -11 dňoch (8). V cykloch s použitím protokolu antagonistov GnRH možno pacientke podať namiesto hCG agonistu GnRH, čím sa zníži riziko vzniku syndrómu z hyperstimulácie ovárií (29).
5. **Odobratie oocytov** sa vykonáva po 32 – 36 hodinách po podaní hCG. Výkon sa robí transvaginálne s použitím ultrazvuku (8).

Obrázok 2 Kroky kontrolovanej ovariálnej stimulácie (A – protokol agonistov; B – protokol antagonistov)



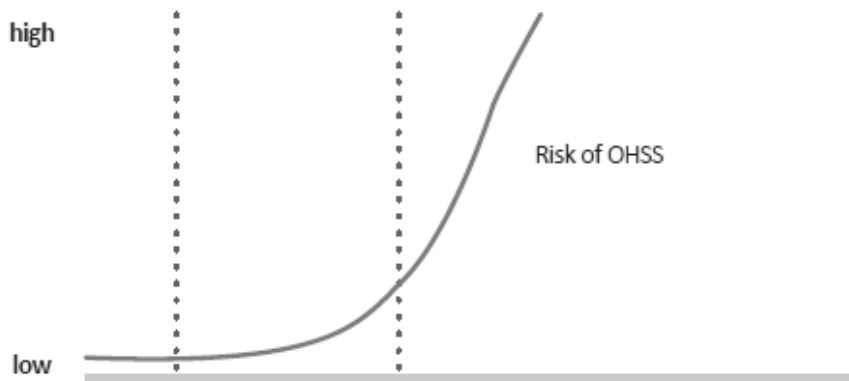
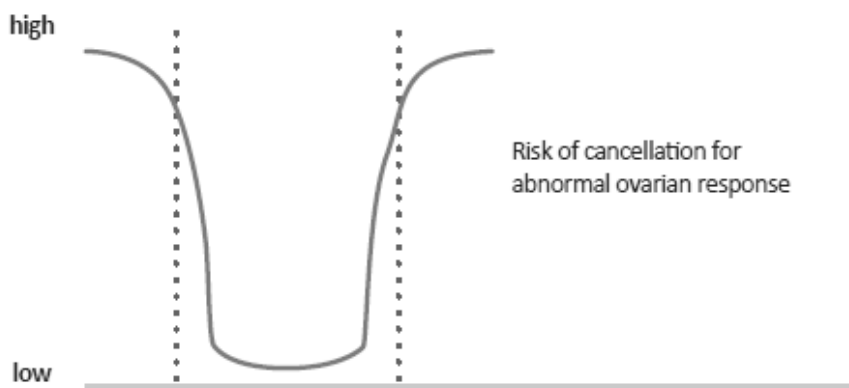
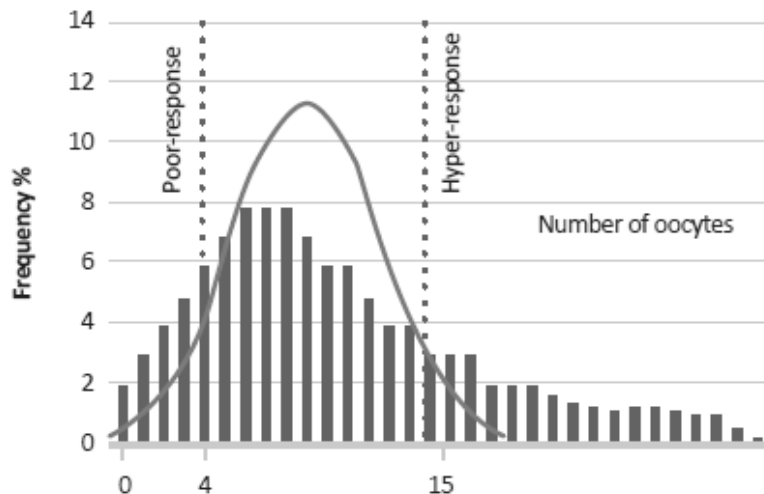
Väčšie ovály reprezentujú dozreté oocyty, menšie nedozreté oocyty.

ART – asistovaná reprodukcia, GnRH gonadoliberín, hMG ľudský menopauzový gonadotropín, HP-hMG – vysoko purifikovaný ľudský menopauzový gonadotropín, ICSI – intracytoplasmatická injekcia spermie, IVF – in vitro fertilizácia, rFSH – rekombinantný folikuly stimulujúci hormón

Ovariálna rezerva a odpoveď na COS

Existuje viac definícií nedostatočnej a nadmernej odpovede na COS. Vo všeobecnosti majú ženy, u ktorých sa odoberie 4-9 oocytov, o 20 -30 % nižšiu šancu na pôrod živého novorodenca ako ženy, u ktorých sa odoberie 10-15 oocytov. Preto možno takúto odpoveď považovať za suboptimálnu (30; 31). Nadmerná odpoveď môže byť definovaná ako odber viac ako 15 oocytov (32; 33).

Obrázok 3 Odpoveď na ovariálnu stimuláciu (podľa La Marca et al.) (32)



OHSS – syndróm ovariálnej hyperstimulácie

Suboptimálna odpoveď na COS vedie k odobratiu malého počtu oocytov, čo vedie k prenosu malého počtu embryí alebo k prerušeniu cyklu (34; 35).

Nadmerná odpoveď na stimuláciu je asociovaná s rizikom vzniku **syndrómu ovariálnej hyperstimulácie (OHSS)** (32; 33).

OHSS je najzávažnejšou iatrogénnou komplikáciou ART. Základným rysom tohto stavu je hyperpermeabilita kapilár s únikom tekutiny do extravaskulárneho priestoru – interstícia – a do dutín (brušnej, pohrudničnej, perikardiálnej). Hemokoncentrácia môže viesť k vzniku trombózy, hypoperfúzia orgánov môže zasa viesť k ich zlyhaniu (pečeň, obličky). Úmrtia z uvedených príčin sú síce vzácne ale nie ojedinelé (36). Výpotky tekutiny z ciev môžu spôsobiť ascites. Veľký objem ovárií (>15 cm) a vysoká poloha bránice pri ascite môžu viesť k vzniku dušnosti, ktorá však môže byť spôsobená aj pleurálnym alebo perikardiálnym exsudátom. Pri obmedzení dolnej dutej žily ascitom a pri opuchoch a hemokoncentracii sú

časté aj žilové trombózy, môžu sa vyskytnúť aj tepnové trombózy. Hypotenzia pri hypovolémii zasa môže mať za následok hypoperfúziu orgánov, ktorá môže vyústiť do cirkulačného šoku (36).

OHSS sa môže prezentovať v dvoch formách: skorý OHSS (vyskytuje sa do 9 dní od spustenia dozrievania folikulov podaním hCG a je typický nadmerným množstvom folikulov a vysokými hladinami estradiolu) (37; 38) a neskorý OHSS (vyskytuje sa 10 a viac dní po spustení ovulácie ako výsledok hCG produkovaného od včasnej doby tehotenstva) (37; 38).

OHSS má viacero klinických manifestácií a existuje viacero klasifikačných schém. Schéma podľa Golana je uvedená v tabuľke nižšie.

Tabuľka 3 Klasifikácia stupňa závažnosti OHSS (36)

| |
|---|
| 1. Ľahký stupeň OHSS |
| a) stupeň 1: rozťahnutie brucha a diskomfort b) stupeň 2: príznaky 1 + nauzea, zvracanie a/alebo hnačka spolu so zväčšením vaječníkov na 5 – 12 cm |
| 2. Stredný stupeň OHSS |
| Stupeň 3: manifestácia ľahkého stupňa + ultrasonografické známky ascitu |
| 3. Ťažký stupeň OHSS |
| a) stupeň 4: známky stredného stupňa + dušnosť ako klinický príznak ascitu a/alebo hydrotoraxu b) stupeň 5: zmeny v krvnom objeme, stúpajúca viskozita krvi spôsobená hemokoncentráciou, abnormality koagulácie a postihnutie funkcie obličiek s oligúriou |

Terapia OHSS je symptomatická. Ak dôjde k výskytu mierneho OHSS, uvažuje sa o profylaktických opatreniach (napr. zníženie dávky hCG, eventuálne kontraindikácia jeho podávania). V terapii je veľmi dôležité podanie albumínu a kryštaloïdov). Ak sa nekontrolovane rozbehne patogenetický reťazec vedúci k závažnému OHSS, je pacientku potrebné hospitalizovať (36).

S odpoveďou na COS koreluje ovariálna rezerva, pretože úspech COS je determinovaný počtom a kvalitou odobratých oocytov. Na stanovenie ovariálnej rezervy možno použiť markery (32; 39) ako napríklad počet antrálnych folikulov (AFC), ktorý je považovaný za najpresnejší marker predikcie ovariálnej odpovede (32) avšak neexistujú štandardizované definície hladín a meranie je predmetom výraznej variability medzi hodnotiteľmi aj v rámci toho istého hodnotiteľa (40; 41; 42). Ďalším markerom sú hladiny inhibínu B, ktoré však majú iba strednú presnosť predikcie ovariálnej odpovede pri COS (43). Nepriamy odhad odpovede poskytujú aj hladiny FSH (44). Tieto hladiny sú však predmetom častej zmeny a jedno meranie nezaručuje presnosť (45).

Nepriamy ukazovateľ počtu antrálnych folikulov vo vaječníkoch poskytuje meranie **anti-Müllerovho hormónu (AMH)** v sére (46). Hladiny AMH dosahujú vrchol v puberte a postupne s vekom klesajú pričom v období menopauzy je už AMH nedetekovateľný (47; 48; 49). AMH je jediný z markerov ovariálnej rezervy, ktorý zostáva na konzistentných hladinách počas celého menštruačného cyklu (50; 51) a meranie v ktoromkoľvek bode cyklu poskytuje predikciu odpovede na COS (52). Hladiny AMH vykazujú menšiu intra-individuálnu fluktuáciu v porovnaní s AFC (53).

Zvýšenie šance na otehotnenie a zredukovanie rizika vzniku OHSS či potreby prerušenia cyklu je možné dosiahnuť pomocou individuálneho dávkovania liečiv pri COS (32).

SKUPINY LIEČIV POUŽÍVANÝCH PRI COS

Gonadotropíny

V prednom laloku hypofýzy sa uvoľňujú dva prirodzené **gonadotropíny** – **FSH** a **LH**. Tretím gonadotropným hormónom je ľudský **choriový gonadotropín (hCG)**, ktorý sa tvorí v choriových bunkách placenty.

Prvé gonadotropíny boli izolované z moču menopauzálnych žien. Látky obsahovali rovnaký pomer FSH a LH. Vývoj postupne ukazoval, že prítomnosť LH pri stimulácii nie je žiaduci, môže spôsobovať predčasnú luteinizáciu folikulov a tým aj zhoršenie kvality odobratých oocytov. Preto sa postupne začali vyrábať viac purifikované preparáty s minimálnym obsahom LH. S rozvojom rekombinantných metód sa postupne začali využívať prípravky, ktoré obsahujú len FSH (28).

Najnovšie štúdie však preukazujú, že aj keď vysoké hladiny LH zhoršujú kvalitu oocytov, určitá bazálna hladina LH je zrejme nutná k správne mu rastu a maturácii folikulov (54). FSH a LH na zrejúcim folikule pôsobia synergicky prostredníctvom svojich receptorov (28).

FSH je potrebné aplikovať v dostatočne vysokých dávkach, aby bola prekročená jeho prahová koncentrácia pre čo najvyšší počet folikulov. Naopak nedostatočné dávky gonadotropínov zostávajú bez odozvy. Zvyčajne sa stimulácia začína dávkami okolo 225 – 300 IU FSH denne.

Posledný z klinicky používaných gonadotropínov je hCG, ktorý indukuje vlastnú ovuláciu pre dozretie oocyty. Približne po 36 hodinách po aplikácii dochádza k ovulácii. K indukcii ovulácie v prípade dozrievania 1 – 2 folikulov pri pokuse o počatie prirodzenou cestou, či IUI sa väčšinou aplikuje 5 000 jednotiek, pri aplikácii pred odberom oocytov pre IVF sa parenterálne aplikuje 10 000 jednotiek (26; 27; 55).

Rekombinantné folikuly stimulujúce hormóny

Folitropín alfa (Gonal-f, Bemfola)

Gonal-f a Bemfola sú indikované na stimuláciu dozrievania viacerých folikulov u žien podstupujúcich superovuláciu pri metódach ART, ako sú IVF, intratubárny transfer gamét a intratubárny transfer zygot (56; 57).

Aktívnou zložkou je rekombinantný ľudský folikuly stimulujúci hormón (r-hFSH) produkovaný v bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO) rekombinantnou DNA technológiou. Bežne používaná schéma superovulácie spočíva v podaní 150 - 225 IU Gonalu-f denne, začína sa 2. alebo 3. deň cyklu. Liečba pokračuje dovtedy, kým sa nedosiahne adekvátny vývoj folikulov (ako sa stanoví sledovaním koncentrácií estrogénu v sére a/alebo ultrazvukovým vyšetrením) s dávkou, ktorá sa upravuje podľa odpovede pacientky, no zvyčajne nepresahuje 450 IU denne. Adekvátny vývoj folikulov sa spravidla dosiahne v priemere na desiaty deň liečby (v rozmedzí od 5 do 20 dní).

Na Slovensku je v zmysle platných indikačných obmedzení možné hradenú liečbu podľa platného indikačného obmedzenia indikovať na schválenom pracovisku pre IVF pri zdravotnej indikácii, resp. v prípade chýbania alebo nepriechodnosti vajcovodov na podklade laparoskopického, laparotomického, hysterosalpingografického alebo hysterosonosalpingografického dôkazu, v prípade endometriózy malej panvy potvrdenej laparoskopicky alebo laparotomicky, v prípade príznakov syndrómu polycystických ovárií (PCOS) potvrdených hormonálne, ultrazvukovo a klinicky. Taktiež v prípade idiopatickej sterility po zlyhaní troch inseminácií, v prípade mužskej neplodnosti potvrdenej dvoma spermigramami a overenej urológom alebo andrológom, ako aj v prípade imunologických príčin sterility, potvrdených imunológom, alebo genetických príčin sterility, potvrdených genetikom, alebo endokrinných príčin sterility, potvrdených endokrinológom.

Liečbu možno indikovať aj v špecializovanej ambulancii pre diagnostiku a liečbu sterility po preukázaní hormonálnych výsledkov a priechodnosti vajčkovodov, pri hypogonadotropných stavoch, pri ľahkých formách oligoasthenospermii (2 mil. spermii /1ml) alebo pri potvrdenej anovulácii, alebo v endokrinologickej ambulancii u pacientov s deficitom gonadotropínov (58).

Folitropín beta (Puregon)

Puregon je podľa platného SPC indikovaný na liečbu ženskej neplodnosti v nasledujúcich klinických stavoch:

- 1) Anovulácia (vrátane syndrómu polycystických ovárií) u žien, ktoré nereagovali na liečbu klomiféncitrátom.
- 2) Riadená ovariálna hyperstimulácia na indukciu vývoja viacpočetných folikulov v liečebných programoch asistovanej reprodukcie (napr. IVF, transfer embrya, intratubárny transfer gamét a intracytoplazmatická injekcia spermii) (59).

Aktívnou zložkou je rekombinantný FSH produkovaný v bunkách CHO. Odporúča sa počiatočná dávka 100 - 225 IU minimálne prvé štyri dni. Potom možno dávku individuálne prispôsobiť na základe odpovede ovárií. Pre folitropín beta podľa platného indikačného obmedzenia platia rovnaké indikačné obmedzenia, ako sú uvedené pri folitropíne alfa (58).

Folitropín alfa a folitropín beta sú v zozname kategorizovaných liekov združené v úhradovej skupine U18. Podľa literárnych údajov je možné konštatovať, že v zmysle účinnosti a bezpečnosti možno oba folitropíny považovať za porovnateľné až rovnaké (60; 61; 62).

Korifolitropín alfa (Elonva)

Elonva je podľa platného SPC indikovaná na kontrolovanú ovariálnu stimuláciu (COS) v kombinácii s antagonistom GnRH, zameranú na vývoj viacerých folikulov u žien, ktoré sa podrobujú ART.

Ide o glykoproteín tvorený bunkami CHO pomocou rekombinantnej DNA technológie. Elonva je určená len na jednorazové subkutánne podanie o sile 100 µg ženám, ktoré majú hmotnosť ≤60 kg a vek ≤36 rokov, alebo o sile 150 µg ženám, ktoré majú hmotnosť >60 kg (bez ohľadu na vek) alebo ženám, ktoré majú hmotnosť ≥50 kg a vek >36 rokov (63).

Na Slovensku je možné hradenú liečbu podľa platného indikačného obmedzenia indikovať na schválenom pracovisku pre IVF pri zdravotnej indikácii, resp. v prípade chýbania alebo nepriechodnosti vajcovodov na podklade laparoskopického, laparotomického, hysterosalpingografického alebo hysterosonosalpingografického dôkazu, v prípade endometriózy malej panvy potvrdenej laparoskopicky alebo laparotomicky, v prípade príznakov syndrómu polycystických ovárií (PCOS) potvrdených

hormonálne, ultrazvukovo a klinicky. Taktiež v prípade idiopatickej sterility po zlyhaní troch inseminácií, v prípade mužskej neplodnosti potvrdenej dvoma spermioqramami a overenej urológom alebo andrológom, ako aj v prípade imunologických príčin sterility, potvrdených imunológom, alebo genetických príčin sterility, potvrdených genetikom, alebo endokrinných príčin sterility, potvrdených endokrinológom.

Liečbu možno indikovať aj v špecializovanej ambulancii pre diagnostiku a liečbu sterility po preukázaní hormonálnych výsledkov a priechodnosti vajíčkovodov, pri hypogonadotropných stavoch, pri ľahkých formách oligoasthenospermii (2 mil. spermii /1ml) alebo pri potvrdenej anovulácii (58).

Rekombinantný folikuly stimulujúci hormón a rekombinantný luteinizačný hormón

Folitropín alfa a Lutropín alfa (Pergoveris a Luveris)

Pergoveris a Luveris sú indikované na stimuláciu vývoja folikulov u dospelých žien so závažnou deficienciou LH a FSH (64; 65). Pergoveris obsahuje rekombinantný FSH aj LH (64), pričom Luveris obsahuje iba rekombinantný LH a je určený pre použitie spolu s FSH preparátmi (folitropín alfa) (65). Obe liečby by mali byť podávané v denných injekciách a mali by byť prispôsobené na individuálnu odpoveď pacienta (64; 65). Odporúčaná začiatková dávka lieku Luveris je 75 IU denne spolu so 75-150 IU FSH (65).

Na Slovensku je možné hradenú liečbu podľa platného indikačného obmedzenia indikovať na schválenom pracovisku pre IVF pri zdravotnej indikácii, resp. v prípade chýbania alebo nepriechodnosti vajcovodov na podklade laparoskopického, laparotomického, hysterosalpingografického alebo hysterosonosalpingografického dôkazu, v prípade endometriózy malej panvy potvrdenej laparoskopicky alebo laparotomicky, v prípade príznakov syndrómu polycystických ovárií (PCOS) potvrdených hormonálne, ultrazvukovo a klinicky. Taktiež v prípade idiopatickej sterility po zlyhaní troch inseminácií, v prípade mužskej neplodnosti potvrdenej dvoma spermioqramami a overenej urológom alebo andrológom, ako aj v prípade imunologických príčin sterility, potvrdených imunológom, alebo genetických príčin sterility, potvrdených genetikom, alebo endokrinných príčin sterility, potvrdených endokrinológom.

Liečbu možno indikovať aj v špecializovanej ambulancii pre diagnostiku a liečbu sterility po preukázaní hormonálnych výsledkov a priechodnosti vajíčkovodov, pri hypogonadotropných stavoch, pri ľahkých formách oligoasthenospermii (2 mil. spermii /1ml) alebo pri potvrdenej anovulácii (58).

Urinárne FSH

Ľudský menopauzálny gonadotropín (vysoko čistený: Menopur, Meriofert)

Menopur (vysoko čistený ľudský gonadotropín) je indikovaný na vyvolanie rastu viacerých folikulov pri metódach ART, napríklad IVF, prenos embrya, prenos gamét do vajcovodu a intracytoplazmatická injekcia spermie. Menopur obsahuje FSH a LH v aktivite 1:1. Denná dávka je od 75 IU až 300 IU (66).

Meriofert (vysoko čistený ľudský gonadotropín) je indikovaný na riadenú ovariálnu hyperstimuláciu v rámci metód ART: indukcia vývoja viacerých folikulov u žien, ktoré podstupujú metódy ART, ako napríklad IVF. Odporúčaná začiatková dávka počas prvých päť až sedem dní podáva je 150 až 225 IU Merioferty denne. Dávka sa potom upraví v závislosti od odpovede ovárií (67).

Pre liečivá zo skupiny ľudského menopauzálného gonadotropínu podľa platného indikačného obmedzenia platia rovnaké indikačné obmedzenia, ako sú uvedené pri folitropíne alfa (58).

Urofolitropín (Fostimon)

Fostimon je indikovaný na kontrolovanú ovariálnu hyperstimuláciu na indukciu viacpočetného vývoja folikulov počas metód ART akými sú IVF, intratubulárny transfer gamét a intratubulárny transfer zygot. Ide o vysoko purifikovaný FSH získaný z ľudského menopauzálného gonadotropínu. Obvykle zaužívaný protokol na superovuláciu zahŕňa podávanie 150 –225 IU Fostimonu denne so začiatkom na 2. alebo 3. deň cyklu. Liečba pokračuje s dávkovaním upraveným vzhľadom na reakciu pacientky (obvykle nie vyššie ako 450 IU denne) dovtedy, kým sa nedosiahne dostatočný vývoj folikulu (68).

Pre liečivá zo skupiny urofolitropínu podľa platného indikačného obmedzenia platia rovnaké indikačné obmedzenia, ako sú uvedené pri rekombinantnom FSH a rekombinantnom LH (58).

Agonisti a antagonisty gonadoliberínu

Gonadoliberín (GnRH) je dekaeptid uvoľňovaný v hypotalame, ktorý stimuluje sekréciu FSH a LH z predného laloku hypofýzy. Vývoj látok schopných agonisticky alebo antagonisticky ovplyvňovať GnRH receptory v hypofýze umožňuje úplne kontrolovať hormonálnu situáciu počas stimulovaného cyklu.

Agonisti GnRH

Bolo syntetizovaných niekoľko látok, ktoré sa na GnRH receptoroch správajú ako agonisti. Ide predovšetkým o nonapeptidy (**leuprorelín, buserelín, goserelín, histerelín**) alebo dekaeptidy (**nafarelín, triptorelín**). V protokoloch liečby sterility sa ich aplikácia využíva na začiatku stimulovaného cyklu, kedy najprv dochádza k masívnemu vyplaveniu FSH a LH z hypofýzy (tzv. flare-up fenomén) a následne

k úplnému potlačeniu sekrécie gonadotropínu (tzv. down-regulácia). S aplikáciou gonadotropínov sa obvykle začína až po bezpečnom utlmení vlastnej sekrécie hypofýzy. U malého percenta pacientiek by sa však neúspech mohol pripočítať k nadmernej supresii hypofýzy, kedy sa hladiny LH budú pohybovať práve pod vyššie spomínanou bazálnou hladinou potrebnou na správny rast folikulov a maturáciu oocytov (54). Výnimočne možno použiť flare-up fenomén, kedy sa stimulácia gonadotropínov zaháji ihneď po aplikácii agonistov GnRH (tzv. ultrakrátky stimulačný protokol). Tento protokol sa využíva v prípade, kedy sa u pacientiek predpokladá aplikácia veľmi vysokých dávok FSH k prekonaniu prahových koncentrácií k rastu folikulov, ako to môže byť napríklad v prípade hroziaceho predčasného ovariálneho zlyhania. Takto sa využije aj uvoľnený FSH z hypofýzy, čím sa zníži celková spotreba liekov. Nevýhodou tohto protokolu je, že pri vyplavení FSH súčasne dochádza k vyplaveniu LH, čo môže viesť k predčasnej luteinizácii a k horšej kvalite získaných oocytov. Preto sa tento protokol využíva len veľmi zriedkavo. Pri porovnaní účinnosti agonistov a antagonistov GnRH na ovplyvnenie parametrov oplodnenia ženy, bola u týchto pacientiek (tzv. low-responder) pozorovaná vyššia účinnosť liečbou antagonistami GnRH (69).

Antagonisti GnRH

Ide o látky s peptidovou štruktúrou, ktoré boli vyvinuté až o 20 rokov neskôr ako agonisti. Medzi najpoužívanejšie patria **ganirelix**, prípadne **cetorelix** alebo **abarelix**. Aplikáciou antagonistov GnRH dochádza k rýchlemu poklesu hladín FSH a LH v krvi. Účelom tejto aplikácie v IVF cykloch je zabrániť predčasnému peaku LH indukovaného estradiolu uvoľňovaného z rastúcich folikulov a tak predísť predčasnej ovulácii a luteinizácii jednotlivých folikulov, ktoré sa nachádzajú v rôznych vývojových štádiách. Na začiatku cyklu odpadá flare-up efekt, avšak na druhej strane antagonisti neumožňujú od začiatku stimulovaného cyklu tak dobrú kontrolu hormonálnej situácie (26; 27; 55).

Odporúčania pre kontrolovanú ovariálnu stimuláciu

Na Slovensku nie sú dostupné oficiálne publikované odporúčania na vykonávanie COS. Publikovaný je **Konsenzus manažmentu párov s poruchami plodnosti** schválený Slovenskou gynekologicko-pôrodnickou spoločnosťou (9), ktorého cieľom je sprístupniť párom s poruchami plodnosti adekvátnu a efektívnu liečbu štandardizáciou diagnosticko-liečebného postupu a tiež zefektívniť spoluprácu medzi gynekológmi primárneho kontaktu, urológmi a centrami asistovanej reprodukcie. Konsenzus zahŕňa skrýning, resp. stanovenie ovariálnej rezervy u žien starších ako 30 rokov, ktoré plánujú v budúcnosti otehotnieť a algoritmus diagnostiky a liečby páru s poruchami plodnosti gynekológom primárneho kontaktu. Konsenzus odporúča, aby gynekológ primárneho kontaktu ženám vykonal test ovariálnej rezervy pomocou merania AMH (alebo AFC). Následne sa odporúča vykonať zhodnotenie spermogramu, vyšetrenie priechodnosti uterinných túb a stimulácia klomifén citrátom. V prípade, že sa zistí nízka ovariálna rezerva, patologický spermogram, nepriechodnosť túb alebo stimulácia klomifén citrátom je neúspešná, má gynekológ primárneho kontaktu odoslať pacientku do centra asistovanej reprodukcie.

Vzhľadom na to, že na Slovensku nie sú publikované ďalšie odporúčania na výkon COS, uvádzame v tabuľke nižšie súhrn odporúčaní NICE na vykonávanie COS (70).

Tabuľka 4 Odporúčania NICE pre vykonávanie COS (70)

| Smernica pre COS | Predikcia ovariálnej odpovede | Špecifické odporúčania |
|--|---|--|
| <p>Pri gonadotropínom stimulovanej IVF sa odporúča použiť GnRH agonistu, alebo GnRH antagonistu.</p> <p>U žien s nízkym rizikom OHSS použiť GnRH agonistu.</p> <p>Kliniky, kde sa vykonáva ovariálna stimulácia by mali mať k dispozícii protokol zameraný na prevenciu, diagnostiku a manažment OHSS.</p> | <p>Použiť jedno z nasledujúcich na predikciu ovariálnej odpovede pri stimulácii gonadotropínom:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Celkový počet AFC ≤ 4 pri nízkej odpovedi a >16 pri vysokej odpovedi • AMH $\leq 5,4$ pmol/L pri nízkej odpovedi a $\geq 25,0$ pmol/L pri vysokej odpovedi • FSH $>8,9$ IU/L pri nízkej odpovedi a <4 IU/L pri vysokej odpovedi <p>Ako individuálne testy by nemali byť použité ovariálny objem, ovariálny prietok krvi, inhibín B a hladina estrogénu.</p> | <p>Pri ovariálnej stimulácii ako súčasť IVF liečby použiť buď urinárny alebo rekombinantný gonadotropín.</p> <p>Použiť individuálnu štartovaciu dávku FSH na základe faktoru predikcie úspechu, ako napríklad vek, BMI, prítomnosť PCOS a ovariálna rezerva.</p> |

COS- kontrolovaná ovariálna stimulácia; GnRH- gonadoliberín; OHSS- syndróm ovariálnej hyperstimulácie; AFC- antrálny počet folikulov; AMH- anti-Müllerov hormón; FSH- folikuly stimulujúci hormón; IVF- *in vitro* fertilizácia; BMI- body mass index; PCOS- syndróm polycystických ovárií

NENAPLNENÁ POTREBA

Neadekvátne a neočakávané, nadmerné a nedostatočné odpovede na ovariálnu stimuláciu sú neprijateľné (71).

Vzhľadom na to, že prístupy k dávkovaniu gonadotropínu sú v súčasnosti variabilné, existuje nenaplnená potreba individualizovaného dávkovania, ktorá by maximalizovala šance otehotnieť a redukovala riziko extrémnej ovariálnej odpovede. Hoci dávkovanie súčasne dostupných gonadotropínov je možné upravovať, u mnohých pacientiek sa vyvinie extrémna ovariálna odpoveď (72), ktorá potenciálne môže viesť k prerušeniu cyklu, OHSS alebo potrebe prevencie OHSS (37; 73).

Ako bolo uvedené vyššie, na odhad ovariálnej odpovede existuje viacero markerov (hladiny AMH, AFC, inhibínu C a FSH), avšak tieto majú limitovanú presnosť a spoľahlivosť.

Dostupné preventívne opatrenia na predchádzanie OHSS nie sú vždy účinné, preto existuje potreba takých protokolov COS, ktoré redukujú riziko vzniku OHSS (74; 29; 75; 76).

Individuálne dávkovanie pre kontrolu ovariálnej stimulácie s cieľom maximalizovať pravdepodobnosť tehotenstva a minimalizovať riziko zlyhania cyklu alebo vzniku nežiaducich udalostí si vyžaduje:

- biomarker, ktorý môže presne predikovať ovariálnu odpoveď na normálnej ako aj extrémnej úrovni,
- na mieru šitý dávkovací režim, ktorý je prispôsobený na predikciu odpovede u každého individuálneho pacienta.

REKOVELLE (folitropín delta)

- *Rekovele (folitropín delta) je nový rekombinantný FSH s personalizovaným dávkovaním založeným na štandardizovanom a na dôkazoch založenom prístupe.*
- *Dávka Rekovele sa stanoví na začiatku cyklu COS podľa hmotnosti pacientky a hladiny anti-Müllerovho hormónu (AMH), pričom dávka sa ďalej, na rozdiel od súčasne hradených folitropínov, nemení.*
- *V štúdii ESTHER 1 sa preukázala non-inferiorita folitropínu delta (Rekovele) v porovnaní s folitropínom alfa (Gonal-f) v zmysle proporcie pacientiek s pokračujúcim tehotenstvom resp. pokračujúcou implantáciou oplodneného vajíčka.*
- *V štúdii sa v ramene s Rekovele v porovnaní s ramenom s Gonalom-f pozorovala signifikantne vyššia proporcia pacientiek, ktoré dosiahli cieľovú ovariálnu odpoveď (8-14 oocytov) ($p=0,019$).*
- *V podskupine pacientiek v riziku suboptimálnej ovariálnej odpovede (AMH <15 pmol/l) sa pri liečbe Rekovele odobral signifikantne vyšší počet oocytov ako pri liečbe Gonalom-f ($p=0,004$), incidencia suboptimálnej odpovede (t.j. proporcia pacientiek v riziku, s počtom odobratých oocytov menším ako 4), bola signifikantne nižšia v skupine s Rekovele ($p=0,039$).*
- *V podskupine pacientiek s rizikom nadmernej odpovede (AMH ≥ 15 pmol/l) sa pri liečbe Rekovele odobralo signifikantne menej oocytov ako pri liečbe Gonalom-f ($p=0,002$) a incidencia nadmernej ovariálnej odpovede (t.j. proporcia pacientiek v riziku s počtom odobratých oocytov ≥ 20) bola signifikantne nižšia u pacientiek liečených Rekovele ($p=0,030$).*
- *Z vyššie uvedených dvoch bodov vyplýva, že práve v skupinách pacientiek s rizikom extrémnej ovariálnej odpovede sa pozoroval prínos individualizovaného dávkovania lieku Rekovele.*
- *Okrem toho sa pri Rekovele pozorovala signifikantne nižšia proporcia pacientiek, ktoré vyžadovali preventívne opatrenia proti výskytu OHSS ($p=0,005$) a celková dávka gonadotropínu (v μg) bola signifikantne nižšia pri Rekovele (90 μg) v porovnaní s Gonalom-f (103,7 μg , $p<0,001$).*
- *V skupine pacientiek liečených Rekovele sa zaznamenal numericky nižší počet hospitalizácií kvôli OHSS s kratšou priemernou dĺžkou hospitalizácie.*

Rekovele je injekčný roztok, ktorý obsahuje folitropín delta (rekombinantný ľudský folikuly stimulujúci hormón produkovaný ľudskými bunkovými líniami pomocou rekombinantnej DNA technológie).

Liek Rekovele je indikovaný na kontrolovanú ovariálnu stimuláciu na vyvolanie rastu viacerých folikulov u žien podstupujúcich ART, ako sú IVF alebo ICSI.

Rekovele je jediný produkt používaný počas COS, ktorý ponúka personalizované dávkovanie založené na štandardizovanom a na dôkazoch založenom prístupe, čím v porovnaní s existujúcimi liečbami zvyšuje prediktabilitu odpovede na COS a redukuje riziko extrémnej ovariálnej odpovede.

V súčasnej klinickej praxi je iníciaľná dávka rFSH/urinálnych FSH veľmi variabilná (77) a dávky sa počas cyklu ďalej upravujú s cieľom zvýšiť/znížiť počet oocytov. Na rozdiel od tejto praxe nie je denná dávka Rekovele určovaná lekárom ale stanovená dávkovacím algoritmom špecifickým pre Rekovele, ktorý berie do úvahy účinky Rekovele, ovariálnu rezervu pacientky (stanovenú meraním AMH) a známy vplyv telesnej hmotnosti na expozíciu Rekovele. Pri prvom cykle dostanú pacientky s nízkou hladinou AMH (<15 pmol/l) fixnú dávku 12 μg bez ohľadu na telesnú hmotnosť. U pacientiek s vysokými hladinami AMH (≥ 15 pmol/l) sa denná dávka Rekovele pohybuje medzi 0,10 – 0,19 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a maximálna dávka je 12 μg . Dávka má byť zaokrúhlená na najbližších 0,33 mikrogramov, čo zodpovedá dávkovacej škále na injekčnom pere. Individuálna denná dávka sa má zachovať po celú dobu stimulácie (78).

Tabuľka 5 Dávkovací režim Rekovelle (78)

| Koncentrácia AMH (pmol/L) | <15 | 15-16 | 17 | 18 | 19-20 | 21-22 | 23-24 | 25-27 | 28-32 | 33-39 | ≥40 |
|-------------------------------------|--------------------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Fixná denná dávka Rekovelle (µg/kg) | 12 µg (max. dávka) | 0,19 | 0,18 | 0,17 | 0,16 | 0,15 | 0,14 | 0,13 | 0,12 | 0,11 | 0,10 |

Koncentrácia AMH je vyjadrená v pmol/l a zaokrúhľená na najbližšie celé číslo. V prípade, že koncentrácia AMH je v ng/ml, je potrebné ju pred použitím previesť na pmol/l vynásobením 7,14 (ng/ml x 7,14 = pmol/l). µg: mikrogramy

Individualizovaný dávkovací režim Rekovelle stanovený na základe koncentrácie v sére pacientky a telesnej hmotnosti bol stanovený v klinickej štúdii fázy II (79; 80).

Účinnosť a bezpečnosť Rekovelle, použitého pri COS počas „fresh“ (t.j. cyklov, pri ktorých sa vykonala stimulácia, nie cyklov so zmrazenými embryami) cyklov IVF a ICSI bola preukázaná v dvoch klinických štúdiách fázy III – ESTHER 1 a ESTHER 2 – kde sa porovnávali Rekovelle a Gonal-f (81; 82; 83).

ESTHER 1 bola randomizovaná, multicentrická, pre hodnotiteľa zaslepená štúdia non-inferiority fázy III, ktorá porovnávala bezpečnosť a účinnosť Rekovelle s bezpečnosťou a účinnosťou folitropínu alfa pri COS u 1 329 žien vo veku 18-40 rokov podstupujúcich IVF (81).

Pacientky, ktoré v štúdii ESTHER 1 nedosiahli tehotenstvo mohli vstúpiť do štúdie ESTHER 2 a podstúpiť ďalšie dva cykly COS s liečbou, na ktorú boli priradené v štúdii ESTHER 1. ESTHER 2 bola štúdia imunogenicity a ako taká nebola určená na detekciu štatisticky významných rozdielov koncových ukazovateľov medzi liečenými skupinami.

V štúdii ESTHER 1 bola preukázaná non-inferiorita medzi liekom Rekovelle a Gonal-f v zmysle miery pokračujúcej gravidity a miery pokračujúcej implantácie (81).

Spodná hranica 95 % CI bola nad vopred stanovenou hranicou non-inferiority (-8,0 %) pre mieru pokračujúcej gravidity a mieru pokračujúcej implantácie (tabuľka nižšie). Non-inferiorita lieku Rekovelle v porovnaní s Gonal-f sa preukázala pri oboch primárnych koncových ukazovateľoch účinnosti štúdie ESTHER 1.

Tabuľka 6 Miera pokračujúcej gravidity a miera pokračujúcej implantácie v štúdii ESTHER 1 (mITT populácia) (81)

| | Rekovelle | | | Gonal-f | | | Rozdiel (95 % CI) |
|---------------------------|-----------|-----|------|---------|-----|------|----------------------|
| | n | N | % | n | N | % | |
| Pokračujúca gravidita* | 204 | 665 | 30,7 | 209 | 661 | 31,6 | -0,9 % (-5,9 až 4,1) |
| Pokračujúca implantácia** | 206 | 585 | 35,2 | 209 | 584 | 35,8 | -0,6 % (-6,1 až 4,8) |

mITT- modifikovaná intent-to-treat populácia; CI- interval spoľahlivosti

*aspoň jeden intrauterinný vitálny fétus 10-11 týždňov po transfere.

**počet vitálnych intrauterinných fétov v týždni 10-11 po transfere delený počtom prenášaných blastocyst.

V skupine liečenej liekom Rekovelle malo signifikantne menej pacientiek nadmernú odpoveď, ktorá viedla k potrebe podania agonistu GnRH v procese spustenia folikulárneho dozrievania v porovnaní so skupinou liečenou liekom Gonal-f (p=0,019) (81).

Proporcia pacientiek s nadmernou ovariálnou odpoveďou, ktorá viedla k použitiu GnRH agonistov na spustenie folikulárneho dozrievania bola signifikantne nižšia v skupine pacientiek liečených liekom Rekovelle v porovnaní so skupinou liečenou liekom Gonal-f (p=0,019), tabuľka nižšie.

Tabuľka 7 Manažment cyklov v mITT populácii počas štúdie ESTHER 1 (81)

| | Rekovelle | | | Gonal-f | | | OR (95 % CI) | p hodnota |
|--|-----------|-----|-----|---------|-----|-----|-------------------|-----------|
| | n | N | % | N | N | % | | |
| Prerušenie cyklu z dôvodu nízkej ovariálnej odpovede | 25 | 665 | 3,8 | 18 | 661 | 2,7 | 1,38 (0,74; 2,57) | 0,302 |
| Spúšťanie folikulárneho dozrievania pomocou GnRH agonistov | 10 | 665 | 1,5 | 23 | 661 | 3,5 | 0,42 (0,20; 0,90) | 0,019 |

CI- interval spoľahlivosti; mITT- modifikovaná intent-to-treat; OR- pomer šanci; GnRH- gonadoliberín

Signifikantne viac pacientiek v skupine liečenej liekom Rekovelle dosiahlo cieľový rozsah získaných oocytov (8 až 14 oocytov) v porovnaní so skupinou liečenou liekom Gonal-f (p=0,019) (81).

V počte získaných oocytov neboli zistené štatisticky významné rozdiely medzi liečebnými skupinami. Priemerné hodnoty v skupine pacientiek liečených liekom Rekovelle boli 10,0±5,6 a v skupine pacientiek liečených liekom Gonal-f boli 10,4±6,5 (p=0,692). Avšak cieľový rozsah získaných oocytov (8-14) dosiahlo signifikantne viac pacientiek liečených liekom Rekovelle v porovnaní s liekom Gonal-f, tabuľka nižšie.

Tabuľka 8 Ovariálna odpoveď v mITT populácii štúdie ESTHER 1 (81)

| Ukazovateľ | Rekovele | Gonal-f | p hodnota |
|---------------------------------------|------------|------------|-----------|
| Počet získaných oocytov, priemer (SD) | 10,0 (5,6) | 10,4 (6,5) | 0,692 |
| 8-14 získaných oocytov, % | 43,3 | 38,4 | 0,019 |

AMH- Anti-Müllerov hormón; mITT- modifikovaná intent-to-treat; SD- štandardná chyba

U pacientiek s rizikom suboptimálnej alebo nadmernej ovariálnej odpovede sa preukázalo, že liečba liekom Rekovele bola asociovaná s tendenciou dosiahnutia požadovanej ovariálnej odpovede (81).

U pacientiek so spúšťaním konečného folikulárneho dozrievania s nízkou hladinou AMH (<15 pmol/l, riziko suboptimálnej odpovede) bolo získaných signifikantne viac oocytov v skupine liečenej liekom Rekovele v porovnaní so skupinou liečenou liekom Gonal-f (p=0,004) (81).

U pacientiek s vysokou hladinou AMH (≥15 pmol/l, riziko nadmernej odpovede) bolo získaných signifikantne menej oocytov v skupine liečenej liekom Rekovele v porovnaní so skupinou liečenou liekom Gonal-f (p=0,002) (81).

Tabuľka 9 Ovariálna odpoveď u pacientiek s AMH <15 pmol/l a ≥15 pmol/l v štúdiu ESTHER 1 (81)

| Ukazovateľ | Rekovele | Gonal-f | p hodnota |
|--|------------|------------|-----------|
| AMH <15 pmol/l (riziko suboptimálnej odpovede) | | | |
| Počet získaných oocytov, priemer (SD) | 8,0 (4,3) | 7,0 (3,9) | 0,004 |
| <4 získané oocyty, % | 11,8 | 17,9 | 0,039 |
| AMH ≥15 pmol/l (riziko nadmernej odpovede) | | | |
| Počet získaných oocytov, priemer (SD) | 11,6 (5,9) | 13,3 (6,9) | 0,002 |
| ≥15 získaných oocytov, % | 27,9 | 35,1 | 0,038 |
| ≥20 získaných oocytov, % | 10,1 | 15,6 | 0,030 |

AMH- Anti-Müllerov hormón; SD- štandardná chyba

Výskyt OHSS bol medzi oboma liečebnými skupinami porovnateľný (81)

Počas štúdie ESTHER 1 neboli zistené žiadne signifikantné rozdiely vo výskyte skorého OHSS (v žiadnom stupni) (p=0,291) medzi liečebnými skupinami, ani v prípade stredne ťažkého/ťažkého skorého OHSS (p=0,644) (81). V skupine s liekom Rekovele potrebovalo signifikantne menej pacientiek preventívne opatrenia proti výskytu OHSS (2,3 % vs. 4,5 % pri lieku Gonal-f, p=0,005) (81).

Bola pozorovaná signifikantne vyššia redukcia výskytu skorého OHSS (všetky stupne) a/alebo preventívnych intervencií a stredne ťažkého/ťažkého skorého OHSS a/alebo preventívnych intervencií pri liečbe liekom Rekovele v porovnaní s liekom Gonal-f (p=0,046 a p=0,019, v tomto poradí) (81).

Výskyt OHSS počas štúdie ESTHER 1 je uvedený v tabuľke nižšie.

V skupine liečenej liekom Rekovele boli z dôvodu OHSS hospitalizované 2 pacientky v porovnaní so 6 pacientkami, ktoré boli liečené liekom Gonal-f (v priemere 4,0 dní vs. 8,7 dní, v tomto poradí) (81).

Tabuľka 10 Výskyt OHSS a preventívne intervencie pre OHSS počas štúdie ESTHER 1 (81)

| Ukazovateľ | Rekovele (N=665), n (%) | Gonal-f (N=661), n (%) | p hodnota* |
|---|-------------------------|------------------------|------------|
| Všetky preventívne intervencie pre skorý OHSS | 15 (2,3) | 30 (4,5) | 0,005 |
| Skorý OHSS (všetky stupne) | 17 (2,6) | 20 (3,0) | 0,291 |
| Skorý OHSS (stredne ťažký/ťažký) | 9 (1,4) | 9 (1,4) | 0,644 |
| Skorý OHSS (všetky stupne) a/alebo preventívne intervencie | 31 (4,7) | 41 (6,2) | 0,046 |
| Skorý OHSS (stredne ťažký/ťažký) a/alebo preventívne intervencie | 24 (3,6) | 34 (5,1) | 0,019 |
| Oba typy OHSS (všetky stupne) | 23 (3,5) | 32 (4,8) | 0,238 |
| Oba typy OHSS (stredne ťažký/ťažký) | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 0,514 |
| Oba typy OHSS (všetky stupne) a/alebo preventívne intervencie | 37 (5,6) | 53 (8,0) | 0,037 |
| Oba typy OHSS (stredne ťažký/ťažký) a/alebo preventívne intervencie | 29 (4,4) | 44 (6,7) | 0,013 |
| Priemerná dĺžka hospitalizácie kvôli OHSS, n | 4,0 | 8,7 | 0,276 |

OHSS- syndróm ovariálnej hyperstimulácie; AMH- Anti-Müllerov hormón

* logistická regresia zohľadňujúca AMH

Výskyt liečbou indukovaných anti-FSH protilátok bol porovnateľný v skupine pacientov liečených liekom Rekovele v porovnaní s liekom Gonal-f.

Výskyt anti-FSH protilátok bol v rovnakom rozsahu pri liečbe liekom Rekovele a Gonal-f, pričom v 2. ani 3. cykle COS (štúdia ESTHER 2) sa nezvyšoval. Z toho vyplýva, že pri opakovanom podávaní lieku Rekovele nedochádza k nárastu anti-FSH protilátok (tabuľka nižšie) (82).

Tabuľka 11 Frekvencia výskytu anti-FSH protilátok (pre-existujúcich a liečbou indikovaných) v štúdiu ESTHER 1 a ESTHER 2

| | COS 1 | COS 2 | COS 3 |
|--|-------|-------|-------|
|--|-------|-------|-------|

| | Rekovele (N=665) | Gonal-f (N=661) | Rekovele (N=252) | Gonal-f (N=261) | Rekovele (N=95) | Gonal-f (N=93) |
|---|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| Pre-existujúce protilátky, n (%) | 9 (1,35) | 6 (0,91) | 4 (1,59) | 2 (0,77) | 0 (0,00) | 0 (0,00) |
| Celkové, liečbou indikované protilátky, n (%) | 7 (1,05) | 5 (0,76) | 2 (0,79) | 1 (0,38) | 1 (1,05) | 1 (1,08) |
| Nové, liečbou indikované protilátky, n (%) | - | - | 1 (0,40) | 1 (0,38) | 0 (0,00) | 0 (0,00) |

COS- kontrolovaná ovariálna stimulácia; FSH- folikuly stimulujúci hormón

ZHRNUTIE

V štúdií ESTHER 1 sa preukázala non-inferiorita folitropínu delta (Rekovele) v porovnaní s folitropínom alfa (Gonal-f) v zmysle proporcie pacientiek s pokračujúcim tehotenstvom resp. pokračujúcou implantáciou. V štúdií bolo možné v ramene s Rekovele v porovnaní s ramenom s Gonalom-f pozorovať signifikantne vyššiu proporciu pacientiek, ktoré dosiahli cieľovú ovariálnu odpoveď (8-14 oocytov) ($p=0,019$). V podskupine pacientiek v riziku suboptimálnej ovariálnej odpovede (AMH <15 pmol/l) sa pri liečbe Rekovele odobral signifikantne vyšší počet oocytov ako pri liečbe Gonalom-f ($p=0,004$), incidencia suboptimálnej odpovede (t.j. proporcia pacientiek v riziku s počtom odobratých oocytov menším ako 4) bola signifikantne nižšia v skupine s Rekovele ($p=0,039$). V podskupine pacientiek s rizikom nadmernej odpovede (AMH ≥ 15 pmol/l) sa pri liečbe Rekovele odobralo signifikantne menej oocytov ako pri liečbe Gonalom-f ($p=0,002$) a incidencia nadmernej ovariálnej odpovede (t.j. proporcia pacientiek v riziku s počtom odobratých oocytov ≥ 20) bola signifikantne nižšia u pacientiek liečených Rekovele ($p=0,030$) (81). Práve v skupinách pacientiek s rizikom extrémnej ovariálnej odpovede sa pozoroval prínos individualizovaného dávkovania lieku Rekovele.

Okrem toho sa pri Rekovele pozorovala signifikantne nižšia proporcia pacientiek, ktoré vyžadovali preventívne opatrenia proti výskytu OHSS ($p=0,005$) a celková dávka gonadotropínu (v μg) bola signifikantne nižšia pri Rekovele (90 μg) v porovnaní s Gonalom-f (103,7 μg , $p<0,001$). V skupine pacientiek liečených Rekovele sa zaznamenal numericky nižší počet hospitalizácií kvôli OHSS s kratšou priemernou dĺžkou hospitalizácie (81).

Na základe vyššie uvedeného je možné konštatovať, že liek Rekovele je prinajmenšom rovnako účinný ako folitropín alfa a má tendenciu k vyššej bezpečnosti. Rekovele je charakterizovaný individualizovaným podávaním, pričom dávku počas cyklu nie je potrebné upravovať. Individualizovaná dávka sa javí byť nápomocná hlavne u pacientiek s rizikom extrémnej ovariálnej odpovede, pretože na základe výsledkov štúdie ESTHER 1, sa ovariálna odpoveď u takýchto pacientiek pri použití lieku Rekovele približuje o cieľovým hodnotám.

5. Porovnanie odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia:

- Zvolí sa liek, iná medicínska intervencia alebo ich kombinácia, ktorá je štandardne používaná v podmienkach bežnej terapeutickú praxe, môže byť plne alebo čiastočne nahradená použitím posudzovaného lieku a vo vzťahu k verejnému zdravotnému poisteniu je nákladovo najefektívnejšia. Na mechanizmus účinku liečiv sa neprihliada. Rozdiely v dĺžke liečby a dávkovaní liekov sa zohľadnia primerane.
- Porovnanie sa vykoná za jeden liečebný cyklus, ak ide o lieky určené na liečbu akútnych chorôb alebo za jeden mesiac alebo rok liečby, ak ide o lieky určené na liečbu chronických chorôb.

Porovnanie odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia pri použití lieku

s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu liekmi, ktoré obsahujú rovnaké liečivo:

s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu liekmi, ktoré obsahujú iné liečivo:

s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu inými medicínskymi intervenciami:

V zmysle SPC je Rekovele určený na použitie pri kontrolovanej ovariálnej stimulácii na vyvolanie rastu viacerých folikulov u žien podstupujúcich ART, ako sú IVF alebo ICSI.

Navrhované indikačné obmedzenie zužuje prípady, kedy možno liek hrať nasledovne:

Hradená liečba sa môže indikovať na schválenom pracovisku pre in vitro fertilizáciu (IVF) pri zdravotnej indikácii, resp. v prípade

1. chýbania alebo nepriechodnosti vajíčkovodov na podklade laparoskopického, laparotomického, hysterosalpingografického alebo hysterosonosalpingografického dôkazu,
2. endometriózy malej panvy potvrdenej laparoskopicky alebo laparotomicky,
3. príznakov syndrómu polycystických ovárií (PCOS) potvrdených hormonálne, ultrazvukovo a klinicky,
4. idiopatickej sterility po zlyhaní troch inseminácií,
5. mužskej neplodnosti potvrdenej dvoma spermioqramami a overenej urológom alebo andrológom,
6. imunologických príčin sterility, potvrdených imunológom,
7. genetických príčin sterility, potvrdených genetikom,
8. endokrinných príčin sterility, potvrdených endokrinológom.

Identické indikačné obmedzenia sú platné pre urinálne (urofolitropín, ľudský menopauzový gonadotropín) aj rekombinantné FSH (folitropín alfa, folitropín beta, korifolitropín, kombinácia folitropínu alfa a lutropínu). Podľa údajov o spotrebe liekov, poskytnutých na vyžiadanie Národným centrom zdravotníckych informácií za obdobie Q3 2017 – Q2 2018 je možné konštatovať, že rFSH predstavujú približne 52 % podiel na uhradených baleniach gonadotropínov na Slovensku, pričom trend spotreby rFSH je stúpajúci (v roku 2006 sa zaznamenal 25 % podiel na uhradených baleniach). V rámci rFSH, v plávajúcom roku Q3 2017 – Q2 2018 bol najčastejšie používaným liečivom folitropín alfa (94 % zastúpenie zo všetkých rFSH). Spotreba je vyjadrovaná ako spotrebované balenia, pretože dávky liečiv sú individuálne a nie je preto možné presne vypočítať počet dní liečby.

Tabuľka 12 Spotrebované a uhradené balenia gonadotropínov podľa NCZI, obdobie Q3 2017 – Q2 2018

| Liečivo | Q3 2017 – Q2 2018 | |
|--|-------------------|------------------------|
| | Uhradené balenia | % zo všetkých % z rFSH |
| Gonadotropíny | 11 660 | 100 % |
| rFSH | 6 085 | 52 % |
| Folitropín alfa ^a | 5 745 | 94 % |
| Folitropín beta ^b | 194 | 3 % |
| Lutropín alfa ^c | 127 | 2 % |
| Korifolitropín alfa ^d | 9 | 0 % |
| Gonadotropíny, kombinácie ^e | 10 | 0 % |

^aGonal-f, Bemfola; ^bPuregon; ^cLuveris; ^dElonva; ^ePergoveris

Pozn. spotreba je vyjadrovaná ako spotrebované balenia, pretože dávky liečiv sú individuálne a nie je možné presne vypočítať dni liečby.

Pozn. hodnoty sú vyjadrené na celé čísla a preto pri spätnom prepočte môžu vznikáť odchylky.

Za účelom zistenia reálneho odhadu podielu jednotlivých liečiv v procese COS sa v rámci prípravy prvého farmakoekonomického rozboru pre liek Rekovelle (84) vykonal kvalitatívny prieskum, ktorého sa v apríli 2017 zúčastnilo deväť odborníkov (key opinion leaders, KOLs) z ôsmich centier pre asistovanú reprodukciu (Repromedica Bratislava, GYN-FIV Bratislava, GYN-FIV Žilina, Iscare Bratislava, Sanatórium Helios SK Martin, Ferticent Bratislava, Centrum reprodukčnej medicíny UNB Bratislava, Iscare Martin). V rámci prieskumu sa odborníci vyjadrili aj k zastúpeniu jednotlivých liečiv pri cykloch IVF na ich pracovisku. Výsledok prieskumu je vyjadrený ako vážený priemer odpovedí respondentov, pričom faktor váhy predstavuje počet IVF cyklov, ktoré respondenti vykonali v poslednom roku. Podľa odhadov respondentov sa rFSH používajú v 45 % prípadov IVF, pričom najčastejšie používaným liečivom v rámci tejto skupiny je folitropín alfa (75 %), nasledovaný folitropínom beta (12 %), kombináciou folitropínu alfa a lutropínu alfa (10 %) a korifolitropínom alfa (3 %).

Tabuľka 13 Odhad zastúpenia jednotlivých gonadotropínov pri cykloch IVF na Slovensku (kvalitatívny prieskum, n=9 KOLs)

| Liečivo | Proporcía |
|----------------------------|-------------|
| rFSH | 45 % |
| Folitropín alfa | 75 % |
| Folitropín beta | 12 % |
| Lutropín alfa | 0 % |
| Korifolitropín alfa | 3 % |
| Folitropín alfa + lutropín | 10 % |

Na webovom sídle MZ SR (Inštitút zdravotnej politiky) boli zverejnené anonymizované údaje o individuálnych pacientoch a liekoch, ktoré boli zdravotnými poisťovňami uhradené v rokoch 2015-2017 (11). Z analýzy údajov za obdobie 2015 – 2017 o úhrade liekov s obsahom akéhokoľvek ľudského alebo rekombinantného gonadotropínu (G03GA09, G03GA04, G03GA02, G03GA05, G03GA06, G03GA07) bolo vyjadrené podielové zastúpenie liečiv za základe počtov pacientov, ktorým boli lieky obsahujúce tieto liečivá hradené v jednotlivých rokoch. Z uvedených dát vyplýva, že rFSH sú zastúpené na úrovni 43 – 51 %, pričom najpoužívanejší rFSH je folitropín alfa (73 – 91 % zastúpenie zo všetkých rFSH). Zastúpenie jednotlivých gonadotropínov v rokoch 2015 – 2017 vychádzajúce z údajov zverejnených na webovom sídle MZ SR je vyjadrené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 14: Zastúpenia jednotlivých gonadotropínov hradených ZP na Slovensku (analýza liekov) (11).

| Liečivo | 2015 | 2016 | 2017 |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| | % zo všetkých % z rFSH | % zo všetkých % z rFSH | % zo všetkých % z rFSH |
| Gonadotropíny | 100 % | 100 % | 100 % |
| rFSH | 46 % | 43 % | 51 % |
| Folitropín alfa ^a | 73 % | 88 % | 91 % |
| Folitropín beta ^b | 21 % | 9 % | 8 % |
| Lutropín alfa ^c | 0 % | 0 % | 1 % |
| Korifolitropín alfa ^d | 6 % | 3 % | 0 % |
| Gonadotropíny, kombinácie ^e | 1 % | 0 % | 0 % |

^aGonal-f, Bemfola; ^bPuregon; ^cLuveris; ^dElonva; ^ePergoveris

Pozn. hodnoty sú vyjadrené na celé čísla a preto pri spätnom prepočte môžu vznikáť odchylky.

Zo všetkých troch hore uvedených analýz vyplýva, že rFSH sa v súčasnosti používajú v približne jednej polovici prípadov ART, pričom najčastejšie používaným rFSH je folitropín alfa.

Rekovele je ľudský folikuly stimulujúci hormón produkovaný ľudskými bunkovými líniami pomocou rekombinantnej DNA technológie. Predpokladá sa, že liek Rekovele bude primárne nahrádzať liečbu u pacientiek, ktoré by v súčasnosti boli liečené inými rFSH. Na základe zistenia, že najčastejšie používaným rFSH je folitropín alfa, sa analýza vykonala v porovnaní s folitropínom alfa. Toto je v súlade s bodom 4.2 Metodickéj pomôcky, ktorá hovorí, že „hlavným porovnávacím prvkom je v súčasnosti akceptovaná štandardná liečba/-y, ktorú mieni nový liek alebo nová technológia nahradiť.“

Podľa §1 ods. 4 vyhlášky MZ SR č. 422/2011 o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku: „pri výpočte odhadovaných nákladov a vplyvov na rozpočet verejného zdravotného poistenia sa vychádza z cien liekov, zdravotníckych pomôcok, dietetických potravín alebo zdravotných výkonov a služieb, ktoré sú regulované vecne príslušným orgánom, inak z objektívne overiteľných cien; vychádza sa z cien platných v deň podania farmako-ekonomického rozboru ministerstvu.“

V súlade s citovanou právnou normou vychádzajú náklady na porovnávané lieky zo Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) platného od 1.10.2018.

Tabuľka 15 Úhrada zdravotných poisťovní za lieky z referenčnej skupiny G03GA05 Folitropín alfa (úhradová skupina 18) platná od 1.10.2018

| ATC ŠÚKL | Liečivo Liek | Doplnok názvu | ÚZP2* ÚZP |
|----------------|--|--|---------------|
| G03GA05 | Folitropín alfa | parent. | 15,148 |
| 0257B | Bemfola 450 IU/0,75 ml injekčný roztok v naplnenom pere | sol inj 1x0,75 ml/450 IU (náplň skl.) | 90,89 |
| 0256B | Bemfola 300 IU/0,50 ml injekčný roztok v naplnenom pere | sol inj 1x0,50 ml/300 IU (náplň skl.) | 60,59 |
| 5260B | Bemfola 225 IU/0,375 ml injekčný roztok v naplnenom pere | sol inj 5x0,375 ml/225 IU (náplň skl.) | 227,22 |
| 5258B | Bemfola 150 IU/0,25 ml injekčný roztok v naplnenom pere | sol inj 5x0,25 ml/150 IU (náplň skl.) | 151,48 |
| 5256B | Bemfola 75 IU/0,125 ml injekčný roztok v naplnenom pere | sol inj 5x0,125 ml/75 IU (náplň skl.) | 75,74 |
| 40550 | GONAL-f 450 IU/0,75 ml | sol inj, 1 naplnené pero + 7 ihiel | 90,89 |
| 40551 | GONAL-f 900 IU/1,5 ml | sol inj, 1 naplnené pero + 14 ihiel | 181,78 |

*ŠDL 75 UT

Nakoľko dávkovanie folitropínu alfa je variabilné (pohybuje sa podľa SPC 150-225 IU denne (56)), nie je možné náklady na lieky porovnať len na základe úhrady zdravotných poisťovní za balenie. V SPC sa uvádza, že stimulácia v dávke 150-225 IU denne sa vykonáva tak dlho, kým sa nedosiahne adekvátny vývoj

folikulov. Adekvátny vývoj folikulov sa podľa SPC spravidla dosiahne v priemere na desiaty deň liečby (v rozmedzí od 5 do 20 dní). Pri predpoklade priemernej dennej dávky (187,5 IU) a dĺžke stimulácie 10 dní je priemerná dávka na cyklus 1875 IU/pacientka (56). Podľa odhadu KOLs, ktorí sa v rámci vyššie spomínaného prieskumu vyjadrovali aj k priemernej dávke folitropínu alfa v reálnej praxi, je priemerná dávka folitropínu alfa na jeden cyklus odhadnutá na 2 221 IU v režime agonistov GnRH a 1 837 IU v režime antagonistov GnRH. Na Slovensku sa podľa odborníkov používa režim obsahujúci agonistov GnRH v 57 % cyklov IVF a režim antagonistov v 43 % cyklov IVF. Vážený priemer dávky folitropínu alfa potrebnej na prvý cyklus je 2 055 IU.

Na základe rozhodnutia MZSR o prvej žiadosti (ID konaní 11349, 11348, 11347) o zaradenie lieku Rekovelle do Zoznamu kategorizovaných liekov (84) bolo v roku 2017 vykonané dodatočné dopytovanie KOLs (z nasledujúcich pracovísk: Repromedica Bratislava, GYN-FIV Bratislava, GYN-FIV Žilina, Iscare Bratislava, Sanatórium Helios SK Martin, Ferticent Bratislava, Centrum reprodukčnej medicíny UNB Bratislava, Iscare Martin), ktorí sa zúčastnili prvého dopytovania, s cieľom získať údaje o dávkovaní folitropínu alfa v reálnej praxi počas druhého a tretieho cyklu IVF. Vážený priemer dávky folitropínu alfa potrebnej pri druhom a treťom cykle predstavuje na základe dopytovania KOL 2 350 IU respektíve 2548 IU folitropínu alfa. Náklady a dávkovanie na prvé tri cykly IVF s použitím folitropínu alfa sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 16 Priemerné dávkovanie a náklady na prvé tri cykly IVF s použitím folitropínu alfa

| Folitropín alfa | Priem. dávka/cyklus | ÚZP/SDL | ŠDL | ÚZP/IU | Náklad/cyklus |
|-----------------|---------------------|----------|-----|---------|---------------|
| 1. cyklus | 2055 IU* | 15,148 € | 75 | 0,202 € | 415,00 € |
| 2. cyklus | 2350 IU** | 15,148 € | 75 | 0,202 € | 474,67 € |
| 3. cyklus | 2548 IU** | 15,148 € | 75 | 0,202 € | 514,66 € |

* Podľa odhadu KOLs, ktorí sa v rámci prieskumu vyjadrovali aj k priemernej dávke folitropínu alfa v reálnej praxi, je priemerná dávka folitropínu na jeden cyklus odhadnutá na 2 221 IU v režime agonistov GnRH a 1 837 IU v režime antagonistov GnRH. Na Slovensku a podľa odborníkov používa režim agonistov GnRH v 57 % cyklov IVF a režim antagonistov v 43 % cyklov IVF.

** Podľa dodatočného dopytovania KOLs, je dávka folitropínu alfa v 2 a 3 cykle 2350 IU respektíve 2548 IU.

Pozn. údaje sú prezentované na určitý počet desiatinných miest alebo celé čísla, preto môžu vzniknúť odchýlky pri prepočtoch

Úhrada za Rekovelle je navrhnutá na základe úhrady pre folitropín alfa tak, aby bol náklad na jednotlivé cykly IVF nižší ako náklad, ktorý zdravotné poisťovne v súčasnosti uhrádzajú za folitropín alfa. Priemerná dávka Rekovelle, potrebná na prvé tri cykly IVF nemôže byť stanovená z reálnej praxe, preto sa na jej odhad použili výsledky zo štúdií ESTHER 1 a ESTHER 2, kde sa zistilo, že priemerná dávka Rekovelle v prvom cykle predstavovala 90 µg, v druhom cykle 107,7 µg a v treťom cykle 130 µg. Použitie dávkovania folitropínu delta v prvých troch cykloch zo štúdií ESTHER je v súlade s rozhodnutím MZSR o žiadosti na zaradenie lieku Rekovelle do Zoznamu kategorizovaných liekov (84). Vychádzajúc z nákladov na prvé tri cykly IVF s použitím folitropínu alfa je navrhovaná úhrada za jeden mikrogram Rekovelle stanovená na 3,9581 € (tzn, 39,581 €/ŠDL), tabuľka nižšie. Navrhovaná úhrada za µg predstavuje oproti pôvodnému farmakoekonomickému rozboru pre liek Rekovelle zníženie o 0,653 € pri nezmenenej úhrade za komparátora.

Tabuľka 17 Priemerné náklady na cyklus IVF s použitím Rekovelle

| Rekovelle | Priem. dávka/cyklus | ÚZP/µg | Náklad/cyklus |
|-----------|---------------------|----------|---------------|
| 1. cyklus | 90 µg* | 3,9581 € | 356,23 € |
| 2. cyklus | 107,7 µg* | 3,9581 € | 426,29 € |
| 3. cyklus | 130 µg* | 3,9581 € | 514,55 € |

* Štúdie ESTHER 1 a ESTHER 2, rozhodnutie MZSR o žiadosti na zaradenie lieku Rekovelle (84).

Pozn. 1 Rekovelle sa dávkuje v µg, preto v tabuľke nie je vyjadrený náklad na IU

Pozn. 2 údaje sú prezentované na určitý počet desiatinných miest, preto môžu vzniknúť odchýlky pri prepočtoch

6. Typ farmako-ekonomickej analýzy, odôvodnenie jej výberu a výsledky vrátane diskontácie a analýzy citlivosti:

- analýza minimalizácie nákladov
- analýza efektívnosti nákladov
- analýza užitočnosti nákladov

- Diskontná sadzba pre náklady verejného zdravotného poistenia aj prínosy spojené s použitím lieku je 5 % ročne.
- Analýza citlivosti pozostáva z modelov vychádzajúcich z
 - a) najpravdepodobnejších hodnôt neurčitých parametrov,
 - b) najpravdepodobnejších hodnôt neurčitých parametrov znížených najmenej o 30 % a

c) najpravdepodobnejších hodnôt neurčitých parametrov zvýšených najmenej o 30 %.

- Ak predmetom žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny je zrušenie indikačného obmedzenia alebo rozšírenie indikačného obmedzenia, vyžaduje sa analýza minimalizácie nákladov alebo analýza užitočnosti nákladov.

CIEĽ

Analýza je pripravená za účelom splnenia požiadaviek potrebných pre zaradenie lieku Rekovelle do ZKL s účinnosťou od 1.5.2019. Cieľom analýzy je preukázanie nákladovej efektívnosti lieku Rekovelle v porovnaní s folitropínom alfa, ktorý je v súčasnosti hradený na základe verejného zdravotného poistenia pri kontrolovanej ovariálnej stimulácii pri IVF.

METODIKA

Analýza bola vypracovaná v súlade s požiadavkami Zákona MZ SR č. 363/2011 o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov, Vyhlášky MZ SR č. 422/2011 o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku, Vyhlášky 93/2018 o o kritériách na stanovenie významnosti vplyvu lieku na prostriedky verejného zdravotného poistenia, o hodnotiacich kritériách pre výpočet koeficientu prahovej hodnoty a o podrobnostiach výpočtu koeficientu prahovej hodnoty a s Metodickou pomôckou pre vykonávanie farmakoekonomického rozboru lieku a medicínsko-ekonomického rozboru zdravotníckej pomôcky a dietetickej potraviny. Analýza bola vykonaná z pohľadu (perspektívy) platcu, t.j. zdravotných poisťovní a boli použité len priame náklady na liečbu.

Typ analýzy a komparátor

Ako bolo uvedené v časti 5 tohto rozboru, rFSH sa v súčasnosti používajú v približne v polovici prípadov ART, pričom najčastejšie používaným rFSH je folitropín alfa. Rekovelle je ľudský folikuly stimulujúci hormón produkovaný ľudskými bunkovými líniami pomocou rekombinantnej DNA technológie. Predpokladá sa, že liek bude primárne nahrádzať liečbu u tých pacientiek, ktoré sú v súčasnosti liečené inými rFSH. Na základe zistenia, že najčastejšie používaným rFSH je folitropín alfa, sa analýza vykonala v porovnaní s folitropínom alfa.

V súlade so zákonom 363/2011 § 7 odsek 2 písm. a) bod 3 „v zozname kategorizovaných liekov môže byť liek podmienene zaradený ak analýza minimalizácie nákladov preukáže, že náklady vynaložené z verejného zdravotného poistenia pri použití posudzovaného lieku sú nižšie ako náklady vynaložené z verejného zdravotného poistenia pri použití inej medicínskej intervencie, ktorá má štatisticky nevýznamný rozdiel v účinnosti a bezpečnosti v porovnaní s posudzovaným liekom a liek nemá významný vplyv na prostriedky verejného zdravotného poistenia“. Zároveň podľa toho istého zákona § 7 odsek 2 písm. b) bod 3 „v zozname kategorizovaných liekov môže byť podmienene zaradený liek ak spĺňa podmienky podľa písmena a) a držiteľ registrácie požiadava o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov.“

Z výsledkov štúdie ESTHER 1 vyplýva, že folitropín delta je v zmysle proporcie pacientiek s pokračujúcim tehotenstvom resp. pokračujúcou implantáciou non-inferiorný v porovnaní s folitropínom alfa (81). Podľa Európskej verejnej hodnotiacej správy (EPAR) pre liek Rekovelle sa folitropín delta odlišuje od folitropínu alfa (a beta) spôsobom rekombinantnej produkcie (keďže folitropín delta je produkovaný ľudskými bunkovými líniami a folitropín alfa a beta sú produkované bunkami čínskeho škrečka). V EPARE sa však tiež konštatuje, že „z pohľadu účinnosti a bezpečnosti nie je možné skonštatovať, že liečivá sú odlišné, pretože mechanizmus účinku medzi folitropínmi je identický a ukazovatele účinnosti a bezpečnosti pozorované pri folitropíne delta (Rekovelle) boli porovnané s folitropínom alfa (Gonal-f) v štúdií s dizajnom non-inferiority a nepreukázali žiadne nové zistenie“ (str. 87). Na základe rešerše dostupných informácií CHMP skonštatovala, že folitropín delta sa významne neodlišuje od folitropínu alfa a folitropínu beta v zmysle účinnosti a/alebo bezpečnosti (str. 95) (83).

Populácia pacientov

Analýza je vykonaná pre populáciu pacientov podľa navrhovaného indikačného obmedzenia. Jedná sa o dospelé ženy podstupujúce ART.

Časový horizont

Analýza je vykonaná v časovom horizonte troch cyklov IVF. Vzhľadom na predpokladaný štatisticky nevýznamný rozdiel v účinnosti a bezpečnosti porovnávaných liekov sa neočakáva, že sa medzi liekmi budú líšiť iné náklady ako náklady na samotné lieky. Prínosy liečby obidvoch liečiv sú taktiež považované za rovnaké. Nie je preto potrebné modelovať dlhší časový horizont.

Náklady na lieky

V analýze sa brali do úvahy priame náklady na liečbu, t.j. náklady spojené s výdavkami zdravotných poisťovní na lieky. Vzhľadom na predpoklad rovnakých výsledkov liečby sa nepredpokladá, že by sa pri liečbe folitropínom delta a folitropínom alfa uplatňoval iný spôsob monitoringu pacientky alebo iná doplnková liečba, preto tieto aspekty nie sú v analýze zohľadnené (rozdiel medzi liečebnými ramenami by predstavoval nulu).

Náklady na porovnávaciu liečbu (komparátor) vychádzajú zo ZKL platného od 1.10.2018 a sú uvedené v tabuľke 15 v časti 5 tohto rozboru. Na odhadnutie nákladovosti prvého cyklu kontrolovanej ovariálnej stimulácie s použitím folitropínu alfa sa použil odhad panelu odborníkov, podľa ktorého priemerná dávka folitropínu alfa pri prvom cykle predstavuje 2 221 IU v režime agonistov GnRH a 1 837 IU v režime antagonistov GnRH. Na Slovensku sa podľa odborníkov používa režim agonistov GnRH pri 57 % cyklov IVF a režim antagonistov pri 43 % cyklov IVF. Vážený priemer dávky folitropínu alfa potrebnej na prvý cyklus je 2 055 IU.

Na základe rozhodnutia MZSR o prvej žiadosti (ID konaní 11349, 11348, 11347) o zaradenie lieku Rekovelle do Zoznamu kategorizovaných liekov (84) bolo v roku 2017 vykonané dodatočné dopytovanie KOLs (z pracovísk: Repromedica Bratislava, GYN-FIV Bratislava, GYN-FIV Žilina, Iscare Bratislava, Sanatórium Helios SK Martin, Ferticent Bratislava, Centrum reprodukčnej medicíny UNB Bratislava, Iscare Martin), ktorí sa zúčastnili prvého dopytovania, s cieľom získať údaje o dávkovaní folitropínu alfa v reálnej praxi počas druhého a tretieho cyklu IVF. Vážený priemer dávky folitropínu alfa potrebnej na druhý a tretí cyklus predstavuje na základe výsledkov dopytovania KOL 2 350 IU, respektíve 2 548 IU folitropínu alfa.

Navrhovaná úhrada za jeden mikrogram lieku Rekovelle je 3,9581 €. Priemerná dávka Rekovelle, potrebná na prvé tri cykly IVF nemôže byť stanovená z reálnej praxe, preto sa na jej odhad použili výsledky z štúdií ESTHER 1 a ESTHER 2, kde sa zistilo, že priemerná dávka Rekovelle v prvom cykle predstavovala 90 µg, v druhom cykle 107,7 µg a v treťom cykle 130 µg. Použitie dávkovania folitropínu delta v prvých troch cykloch zo štúdií ESTHER je v súlade s rozhodnutím MZSR o žiadosti o zaradenie lieku Rekovelle do Zoznamu kategorizovaných liekov (84). Náklady na Rekovelle sú uvedené v tabuľke 17 v časti 5 tohto rozboru.

VÝSLEDKY ANALÝZY

Výsledky analýzy minimalizácie nákladov sú uvedené v tabuľke nižšie. Vzhľadom na štatisticky nevýznamné rozdiely v bezpečnosti a účinnosti oboch porovnávaných liečebných alternatív (folitropín alfa vs. Rekovelle) sa nepredpokladajú rozdiely v kvalite života pacientov. Avšak vzhľadom na nižšiu navrhovanú úhradu pre liek Rekovelle sa v analýze pozoruje úspora nákladov vo všetkých troch cykloch kontrolovanej ovariálnej stimulácie pri IVF. Porovnanie nákladov na prvé tri cykly kontrolovanej ovariálnej stimulácie pri IVF u jednej pacientky za použitia folitropínu alfa respektíve lieku Rekovelle je uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 18: Výsledky analýzy minimalizácie nákladov: porovnanie nákladov na prvé tri cykly COS s použitím folitropínu alfa a Rekovelle

| 1. cyklus | Dávka/cyklus | Náklad/cyklus | Rozdiel |
|-----------------------|--------------|---------------|------------------|
| Folitropín alfa | 2055 IU | 415,00 € | -58,77 € |
| Rekovelle | 90 mcg | 356,23 € | |
| 2. cyklus | Dávka/cyklus | Náklad/cyklus | Rozdiel |
| Folitropín alfa | 2350 IU | 474,67 € | -48,38 € |
| Rekovelle | 107,7 mcg | 426,29 € | |
| 3. cyklus | Dávka/cyklus | Náklad/cyklus | Rozdiel |
| Folitropín alfa | 2548 IU | 514,66 € | -0,11 € |
| Rekovelle | 130 mcg | 514,55 € | |
| Suma rozdielov | | | -107,26 € |

Pozn. 1 Rekovelle sa dávkuje v µg, preto v tabuľke nie je vyjadrený náklad na IU

Pozn. 2 údaje sú prezentované na celé čísla, preto môžu vzniknúť odchýlky pri prepočtoch

Hodnotenie nákladov bolo vykonané v časovom horizonte kratšom ako jeden rok, preto nebolo potrebné vykonať diskontáciu nákladov a prínosov.

Analýza senzitivity

Vzhľadom na štatisticky nevýznamné rozdiely v účinnosti a bezpečnosti folitropínu alfa a delta sa v analýze minimalizácie nákladov porovnávajú len náklady na lieky. Preto sú aj výsledné hodnoty porovnania nákladov oboch liečebných alternatív v analýze senzitivity závislé len od ceny liekov a priemernej dávky.

ZÁVER

Z výsledkov vyššie uvedenej analýzy vyplýva, že použitie lieku Rekovelle v navrhovanej indikácii sa pri navrhovanej úhrade a uvedených priemerných dávkach bude v porovnaní s folitropínom alfa spájať s **nižšími nákladmi pre zdravotné poisťovne v každom cykle IVF**. Započítaním druhého a tretieho cyklu do kalkulácie sa zároveň odstránil jediný metodický nedostatok pôvodného rozboru identifikovaný v rozhodnutí MZSR (84).

7. Výsledky analýzy vplyvu na rozpočet verejného zdravotného poistenia v roku, v ktorom sa farmako-ekonomický rozbor predkladá a nasledujúcich piatich rokoch:

CIEĽ

Analýza dopadu na rozpočet je pripravená za účelom splnenia podmienok pre zaradenie lieku Rekovelle do systému úhrad v indikácii podľa SPC a navrhovaného indikačného obmedzenia

METODIKA

Analýza dopadu na rozpočet vychádza z kalkulácie rozdielu výdavkov v dvoch sledovaných scenároch:

1. bez zavedenia lieku Rekovelle do klinickej praxe,
2. po zavedení lieku Rekovelle do klinickej praxe.

Dopad na zdravotný rozpočet vychádzal z predpokladaného počtu pacientov, ktorí spĺňajú indikačné kritériá na základe schválenej registrácie a v súlade s navrhovaným indikačným obmedzením uvedeným v žiadosti o zaradenie lieku do ZKL.

Dopad na rozpočet bol počítaný na roky 2019-2023 a vychádzal z predpokladu, že Rekovelle bude uvedený do klinickej praxe od 1.5.2019.

Počet pacientov vhodných na liečbu a komparátor

Na Slovensku nie sú publikované oficiálne údaje o počte pacientiek, ktoré podstupujú ART a ani počty cyklov, ktoré sú uhrádzané zdravotnými poisťovňami. Podľa údajov uvedených na webovom sídle VŠZP (85) poisťovňa uhrádza výkony asistovanej reprodukcie (metóda IVF - ET) v zmysle pravidiel určených zákonom č. 577/2004 Z. z. o rozsahu zdravotnej starostlivosti uhrádzanej na základe verejného zdravotného poistenia a o úhradách za služby súvisiace s poskytovaním zdravotnej starostlivosti v znení neskorších predpisov. Podľa Nariadenia vlády SR č. 777/2004 Z. z. (v zmysle § 3 ods. 8 cit. zákona č. 577/2004 Z. z. ktorým sa vydáva Zoznam chorôb) sa na základe verejného zdravotného poistenia uhrádzajú najviac tri cykly výkonov asistovanej reprodukcie ženám do dovŕšenia 39. roku veku života, ak ide o príčiny neplodnosti uvedené v prílohe č. 2. časť V k cit. Naradeniu vlády SR č. 777/2004 Z. z. (jedná sa o podmienky uvedené v indikačnom obmedzení platnom pre v súčasnosti hradené rFSH a urinálne gonadotropíny).

Na webovom sídle MZ SR (Inštitút zdravotnej politiky) boli zverejnené anonymizované údaje o individuálnych pacientoch a liekoch, ktoré boli zdravotnými poisťovňami uhradené v rokoch 2015-2017 (11). Z analýzy údajov za roky 2015 - 2017 vyplýva, že akýkoľvek liek s obsahom ľudského alebo rekombinantného gonadotropínu bol v roku 2015 uhradený 2 423 unikátnym pacientkám, v roku 2016 uhradený 2 733 unikátnym pacientkám a v roku 2017 uhradený 2 892 unikátnym pacientkám.

Ako bolo uvedené v časti 5 a 6 tohto rozboru, rFSH sa v súčasnosti používajú približne v polovici prípadov ART, pričom najčastejšie používaným rFSH je folitropín alfa. Rekovelle je ľudský folikuly stimulujúci hormón produkovaný ľudskými bunkovými líniami pomocou rekombinantnej DNA technológie. Predpokladá sa, že liek bude primárne nahrádzať liečbu u tých pacientiek, ktoré by v súčasnosti boli liečené inými rFSH. Na základe zistenia, že najčastejšie používaným rFSH je folitropín alfa, sa v analýze predpokladá, že Rekovelle bude nahrádzať stimuláciu folitropínom alfa. Počet vhodných pacientiek (na liečbu oboma liekmi) je tak vypočítaný na základe analýzy anonymizovaných údajov o individuálnych pacientoch a liekoch, ktoré boli zdravotnými poisťovňami hradené v rokoch 2015-2017 (11), kde sa zistilo, že **zastúpenie rFSH zo všetkých hradených gonadotropínov je približne 51 %, pričom zastúpenie folitropínu zo všetkých rFSH je na úrovni 91 %**. Odhadovaný počet pacientiek, ktoré podstúpia ART a pacientiek vhodných na Rekovelle v rokoch 2019 a nasledujúcich piatich rokoch je uvedený v tabuľke nižšie. Vzhľadom na nedostatočné údaje o počte pacientiek podstupujúcich ART predpokladáme stabilný počet pacientiek v nasledujúcich piatich rokoch.

Tabuľka 19 Odhadovaný počet pacientiek, ktoré podstúpia ART v roku 2019 a nasledujúcich piatich rokoch a odhad počtu pacientiek vhodných na liečených Rekovelle

| Ukazovateľ | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|--|-------|-------|-------|-------|-------|
| Počet pacientiek* | 2 892 | 2 892 | 2 892 | 2 892 | 2 892 |
| Folitropín alfa (počet pacientiek vhodných na Rekovelle)** | 1 333 | 1 333 | 1 333 | 1 333 | 1 333 |
| Odhadovaný počet pacientiek liečených Rekovelle*** | 133 | 200 | 267 | 333 | 333 |

*odvodené od počtu unikátnych pacientiek s hradenými akýmkoľvek gonadotropínom v roku 2017 (11).

**vypočítané ako celkový počet pacientiek x 0,51 x 0,91

***odhad držiteľa registrácie

Náklady na liečbu

V analýze sa zohľadňujú iba priame náklady na liečbu. Vzhľadom na predpoklad rovnakých výsledkov liečby sa nepredpokladá, že by sa pri liečbe folitropínom delta a folitropínom alfa uplatňoval iný spôsob monitoringu pacientky alebo iná doplnková liečba, preto tieto aspekty, podobne ako v analýze minimalizácie nákladov, nie sú v analýze dopadu na rozpočet zohľadnené (rozdiel medzi liečebnými ramenami by predstavoval nulu).

Za účelom prípravy analýzy dopadu na rozpočet verejného zdravotného poistenia bolo nutné odhadnúť náklad na jednu priemernú pacientku liečenú folitropínom alfa respektíve liekom Rekovelle, ktorá podstúpila jeden, dva alebo tri cykly ART. **Náklad na priemernú pacientku liečenú folitropínom alfa respektíve liekom Rekovelle bol vypočítaný ako vážený priemer proporcie unikátnych pacientiek v jednotlivých cykloch ART a sumárnych nákladov za tieto cykly.** Proporcija pacientiek, ktoré sa zúčastnili výhradne jedného, výhradne dvoch alebo výhradne troch cyklov ART bola prevzatá zo štúdie ESTHER 1 a ESTHER 2 (81). Náklady na folitropín alfa a liek Rekovelle v jednotlivých cykloch sú detailne opísané v časti 5 predloženého farmakoekonomického rozboru. Výpočet nákladov na priemernú pacientku liečenú folitropínom alfa a liekom Rekovelle je uvedený v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 20: Výpočet nákladov na jednu priemernú pacientku liečenú liekom Rekovelle

| Počet absolvovaných cyklov | Úhrada za cyklus | Kumulatívna úhrada* | Proporcija pacientiek v cykloch** n/N (%) | Náklad na priemernú pacientku*** |
|----------------------------|------------------|---------------------|---|----------------------------------|
| Jeden cyklus | 356,23 € | 356,23 € | 62 % | 591,28 € |
| Dva cykly | 426,29 € | 782,52 € | 24 % | |
| Tri cykly | 514,55 € | 1297,07 € | 14 % | |

*vyjadrené ako sumárna úhrada za všetky podstúpené cykly liečby (napríklad náklad na pacientku s tromi cyklami je súčtom nákladov na cyklus 1, 2 a 3).

** proporcija pacientiek, ktoré sa zúčastnili výhradne jedného, výhradne dvoch alebo výhradne troch cyklov ART zo štúdií ESTHER 1 a ESTHER 2.

***vypočítaný ako vážený priemer proporcie pacientiek v cykloch a kumulatívnej úhrady za tieto cykly.

Pozn. údaje sú prezentované na určitý počet desiatinných miest alebo celé čísla, preto môžu vzniknúť odchýlky pri prepočtoch

Tabuľka 21: Výpočet nákladov na jednu priemernú pacientku liečenú folitropínom alfa

| Počet absolvovaných cyklov | Úhrada za cyklus | Kumulatívna úhrada* | Proporcija pacientiek v cykloch** n/N (%) | Náklad na priemernú pacientku*** |
|----------------------------|------------------|---------------------|---|----------------------------------|
| Jeden cyklus | 415,00 € | 415,00 € | 61 % | 674,84 € |
| Dva cykly | 474,67 € | 889,67 € | 25 % | |
| Tri cykly | 514,66 € | 1 404,33 € | 14 % | |

*vyjadrené ako sumárna úhrada za všetky podstúpené cykly liečby (napríklad náklad na pacientku s tromi cyklami je súčtom nákladov na cyklus 1, 2 a 3).

** proporcija pacientiek, ktoré sa zúčastnili výhradne jedného, výhradne dvoch alebo výhradne troch cyklov ART zo štúdií ESTHER 1 a ESTHER 2.

***vypočítaný ako vážený priemer proporcie pacientiek v cykloch a kumulatívnej úhrady za tieto cykly.

Pozn. údaje sú prezentované na určitý počet desiatinných miest alebo celé čísla, preto môžu vzniknúť odchýlky pri prepočtoch

VÝSLEDKY

Z výsledkov analýzy vyplýva, že po zavedení lieku Rekovelle do ZKL sa očakáva zníženie výdavkov zdravotných poisťovní.

Tabuľka 22 Analýza dopadu na rozpočet

| BEZ REKOVELLE v ZKL | | | | | |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Rok | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
| Počet pacientiek | 2 892 | 2 892 | 2 892 | 2 892 | 2 892 |
| Folitropín alfa (počet pacientiek) | 1 333 | 1 333 | 1 333 | 1 333 | 1 333 |
| Folitropín alfa (náklad) | 899 419,64 € | 899 419,64 € | 899 419,64 € | 899 419,64 € | 899 419,64 € |
| S REKOVELLE v ZKL | | | | | |
| Počet pacientiek | 2892 | 2892 | 2892 | 2892 | 2892 |
| Folitropín alfa (počet pacientiek) | 1200 | 1133 | 1066 | 1000 | 1000 |
| Folitropín delta (počet pacientiek) | 133 | 200 | 267 | 333 | 333 |
| Folitropín alfa (náklad) | 809 478 € | 764 507 € | 719 536 € | 674 565 € | 674 565 € |
| Folitropín delta (náklad) | 78 805 € | 118 208 € | 157 611 € | 197 013 € | 197 013 € |
| Spolu náklady | 888 283 € | 882 715 € | 877 146 € | 871 578 € | 871 578 € |

| | | | | | |
|-------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Rozdiel | -11 137 € | -16 705 € | -22 273 € | -27 842 € | -27 842 € |
| Rozdiel (5 % DS) | -11 137 € | -15 909 € | -20 202 € | -24 051 € | -22 905 € |

DS – diskontná sadzba

Pozn. údaje sú prezentované na určitý počet desatinných miest alebo celé čísla, preto môžu vznikáť odchýlky pri prepočtoch

ZÁVER

Z analýzy vyplýva, že po zavedení lieku Rekovelle do ZKL možno v súvislosti s nižšou navrhovanou úhradou očakávať zníženie výdavkov v systéme verejného zdravotného poistenia v súvislosti s COS u pacientiek podľa navrhovaného indikačného obmedzenia. Zavedením Rekovelle do ZKL sa pacientkam sprístupní nová, prinajmenšom rovnako účinná liečebná alternatíva asociovaná s vyššou potenciálnou bezpečnosťou, ktorá má najmä u pacientiek s rizikom extrémnej ovariálnej odpovede tendenciu viesť k dosiahnutiu adekvátnej odpovede.

8. Predpokladaná spotreba lieku v roku, v ktorom sa farmako-ekonomický rozbor predkladá a nasledujúcich piatich rokoch vyjadrená počtom a veľkosťou balení lieku:

Tabuľka 23 Odhadovaná spotreba Rekovelle

| Balenie | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 |
|------------------|----------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| REKOVELLE 72 mcg | 0 | 102 | 153 | 205 | 256 | 256 |
| REKOVELLE 36 mcg | 0 | 116 | 174 | 232 | 290 | 290 |
| REKOVELLE 12 mcg | 0 | 697 | 1045 | 1394 | 1742 | 1742 |
| Spolu | 0 | 915 | 1373 | 1831 | 2288 | 2288 |

Pozn. 1 zastúpenie balení na trhu je odhadnuté podľa štúdie ESTHER-1

Pozn. 2 zaokrúhlené na najbližšie celé číslo

Tabuľka 24: Suma úhrad za prvých 12, 24 a 36 mesiacov po zavedení lieku Rekovelle do Zoznamu kategorizovaných liekov

| | REKOVELLE 72 mcg | REKOVELLE 36 mcg | REKOVELLE 12 mcg | Spolu |
|---|---------------------|--------------------|---------------------|---------------------|
| Prvých 12 mesiacov (05/2019 – 04/2019) | 43 736,97 € | 24 823,68 € | 49 647,37 € | 118 208,01 € |
| Ďalších 12 mesiacov (05/2020 – 04/2021) | 48 596,63 € | 27 581,87 € | 55 163,74 € | 131 342,24 € |
| Ďalších 12 mesiacov (05/2021 – 04/2022) | 63 175,62 € | 35 856,43 € | 71 712,86 € | 170 744,91 € |
| Prvých 12 mesiacov (05/2019 – 04/2019) | 43 736,97 € | 24 823,68 € | 49 647,37 € | 118 208,01 € |
| Prvých 24 mesiacov (05/2019 – 04/2021) | 92 333,59 € | 52 405,55 € | 104 811,11 € | 249 550,25 € |
| Prvých 36 mesiacov (05/2019 – 04/2022) | 155 509,21 € | 88 261,98 € | 176 523,97 € | 420 295,16 € |

9. Zdroje použitých údajov vrátane metodiky, v prípade extrapolácie aj jej odôvodnenie:

- European Society of Human Reproduction and Embryology. ART fact sheet. Dostupné na: <https://www.eshre.eu/Press-Room/Resources.aspx>.
- Mascarenhas MN, a kol.: National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med.* 2012;9(12):e1001356.
- The ESHRE Capri Workshop Group. Social determinants of human reproduction. *Hum Reprod.* 2001 Jul;16(7):1518-26.
- Dhalwani NN, a kol.: Occurrence of fertility problems presenting to primary care: population-level estimates of clinical burden and socioeconomic inequalities across the UK. *Hum Reprod.* 2013 Apr;28(4):960-8.
- ESHRE Capri Workshop Group. Europe the continent with the lowest fertility. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):590-602.
- Eurostat. Fertility indicators, EU-28, 2002-12. Dostupné na: [http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/File:Fertility_indicators,_EU-28,_2002%E2%80%9312_\(1\)_YB14.png](http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/File:Fertility_indicators,_EU-28,_2002%E2%80%9312_(1)_YB14.png) (online, citované dňa 7.4.2017).
- Národné centrum zdravotníckych informácií: Starostlivosť o rodičku a novorodenca v SR 2015. Dostupné na: <http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/2015/zs1751.pdf>.
- Assisted Reproductive Technologies Review Committee. Report of the independent review of assisted reproductive technologies. dostupné na: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/79D96DD80F01073ECA257BF0001C1ABB/\\$File/artrc_report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/79D96DD80F01073ECA257BF0001C1ABB/$File/artrc_report.pdf).
- Harbulák, P. a kol. Konsenzus manažmentu párov s poruchami plodnosti pre klinickú prax. Dostupné na: http://www.sanatoriumhelios.sk/images/upload/files/sanatorium_helios_konsenzus.pdf.
- Katona, L.: Psychosociálne aspekty neplodnosti; *Via pract.*, 2015, 12(2):90-93.
- Individualizované dáta o úhradách zdravotných poisťovní za ústavnú zdravotnú starostlivosť a lieky, Ministerstvo zdravotníctva slovenskej republiky, dostupné na: <http://www.health.gov.sk/?izp7>.
- WHO. Infertility definitions and terminology. Dostupné online: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>.
- NHS Choices. Infertility - causes. Dostupné na: <http://www.nhs.uk/conditions/Infertility/pages/causes.aspx>.

14. Domar AD, Zuttermeister PC, Friedman R.: The psychological impact of infertility: a comparison with patients with other medical conditions. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 1993;14 Suppl:45-52.
15. Ramezanzadeh F, a kol.: A survey of relationship between anxiety, depression and duration of infertility. *BMC Womens Health.* 2004 Nov 6;4(1):9.
16. Domar A, a kol.: Understanding the perceptions of and emotional barriers to infertility treatment: a survey in four European countries. *Hum Reprod.* 2012 Apr;27(4):1073-9.
17. Tan S, a kol.: Psychological implications of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008 Sep;23(9):2064-71.
18. Huppelschoten AG, a kol.: Differences in quality of life and emotional status between infertile women and their partners. *Hum Reprod.* 2013 Aug;28(8):2168-76.
19. Chachamovich JR, a kol.: Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2010 Jun;31(2):101-10.
20. Keramat A, a kol.: Quality of life and its related factors in infertile couples. *J Res Health Sci.* 2014;14(1):57-63.
21. Rashidi B, a kol.: Health-related quality of life in infertile couples receiving IVF or ICSI treatment. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:186.
22. Zegers-Hochschild F a kol. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1520-4.
23. Karajičić, S. Zdravotná starostlivosť orientovaná na pacienta v liečbe neplodnosti: prípadová štúdia. Dostupné: http://old.hpi.sk/cdata/Documents/IVF2014_2_Karajicic_PaCe_2014.pdf.
24. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2013 Assisted reproductive technology. Fertility clinic success rates report. Dostupné na: <http://www.cdc.gov/art/pdf/2013-report/art-2013-fertility-clinic-report.pdf>.
25. MedlinePlus. In vitro fertilisation (IVF). Dostupné na: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007279.htm>.
26. Cibula D.: Řízení menštruačního cyklu. In: Cibula D., Henzl M.R., Živný J.: *Základy gynekologické endokrinologie.* Praha, Grada Publishing 2002:65-89.
27. Vande Wiele RL, Bogumil J, Dyrenfurth I: Mechanisms regulating the menstrual cycle in women. *Recent Prog Horm Res* 1970; 26: 63-103.
28. Urbánek Š.: Léčebné přípravky v ambulanci pro léčbu neplodnosti. *Remedia* 2007; 17: 481-484.
29. Kol S, Humaidan P. GnRH agonist triggering: recent developments. *Reprod Biomed Online.* 2013;26(3):226-30.
30. Sunkara SK a kol. 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.
31. Polyzos NP, Sunkara SK. Sub-optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group? *Hum Reprod.* 2015;30(9):2005-8.
32. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod Update.* 2014;20(1):124-40.
33. Steward RG a kol. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2014;101(4):967-73.
34. Ferraretti AP et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011 ;26(7):1616-24.
35. Szymusik I a kol. Poor responders in IVF--is there any evidence-based treatment for them? *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36(3):209-13.
36. Marek, D.; Machač, Š. Ovariální hyperstimulační syndrom - soubor interních komplikací u gynekologických pacientek podstupujících in vitro fertilizaci. *Interní medicína pro praxi.* 2003, 8:389-393.
37. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of ovarian hyperstimulation syndrome: Green-top Guideline No.5. 2016. Dostupné na: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_5_ohss.pdf.
38. Mathur RS a kol. Distinction between early and late ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril.* 2000;73(5):901-7.
39. Nelson SM a kol. Anti-Mullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod.* 2009;24(4):867-75.
40. Arce JC et al. Antimullerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1644-53.
41. Weissman A, Howles CM. Textbook of Assisted Reproductive Technologies Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, editors.: Informa Healthcare; 2009.
42. Deb S et al.. Intraobserver and interobserver reliability of automated antral follicle counts made using three-dimensional ultrasound and SonoAVC. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Apr;33(4):477-83.
43. Broekmans FJ a kol. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):685-718.
44. Choi MH a kol. Serum anti-Mullerian hormone levels as a predictor of the ovarian response and IVF outcomes. *Clin Exp Reprod Med.* 2011;38(3):153-8.
45. Kalaiselvi VS a kol. The anti mullerian hormone- a novel marker for assessing the ovarian reserve in women with regular menstrual cycles. *J Clin Diagn Res.* 2012;6(10):1636-9.
46. Hansen KR a kol. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril.* 2011;95(1):170-5.

47. La Marca A a kol. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010 ;16(2):113-30.
48. La Marca A a kol. Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig*. 2005;12(7):545-8.
49. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Mullerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril*. 2011;95(2):747-50.
50. van Disseldorp J a kol. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod*. 2010;25(1):221-7.
51. La Marca A a kol. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2006;21(12):3103-7.
52. La Marca A. a kol. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2007; 22(3):766-71.
53. Bosch E, Ezcurra D. Individualised controlled ovarian stimulation (iCOS): maximising success rates for assisted reproductive technology patients. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:82.
54. Toporcerová S, Hredzák R, Ostró A a kol.: Vplyv sérových hladín luteinizačného hormónu počas kontrolovanej ovariálnej hyperstimulácie na výsledky cyklu IVF. *Česká gynekologie* 2005; 4: 247-253.
55. Ventruba P.: Stimulace ovulace. In: *Hormonální terapie v gynejologii a porodnictví. Moderní gynekologie a porodnictví 2000*; 3: 485-498.
56. SPC Gonal-f 450 IU (33 µg)/0,75 ml.
57. SPC Bemfola 75 IU/0,125 ml injekčný roztok v naplnenom pere.
58. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky: Indikačné obmedzenia platné ku dňu 1.6.2017. Dostupné na: <http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201706>.
59. SPC Puregon 300 IU/0,36 ml injekčný roztok.
60. Harlin J et al. Recombinant follicle stimulating hormone in in-vitro fertilization treatment-clinical experience with follitropin alpha and follitropin beta. *Hum Reprod*. 2000;15(2):239-44.
61. Tulppala M a kol. Comparison of two recombinant follicle-stimulating hormone preparations in in-vitro fertilization: a randomized clinical study. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2709-15.
62. Orvieto R a kol. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? *Fertil Steril*. 2009;91(4 Suppl):1522-5.
63. SPC Elonva 100 µg injekčný roztok.
64. SPC Pergoveris 150 IU/75 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.
65. SPC Luveris 75 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.
66. SPC Menopur 600 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.
67. SPC Meriofert 75 IU; 150 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.
68. SPC Fostimon HP 75 IU; HP 150 IU.
69. Fasouliotis JS, Laufer N, Sabbagh-Ehrlich S a kol.: Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)- Antagonist Versus GnRH- Agonist in Ovarian Stimulation of Poor Responders Undergoing IVF. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2003; 11: 455-460.
70. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. NICE Clinical Guideline 156. 2013, dostupné na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/resources/guidance-fertility-pdf>.
71. Nardo LG, a kol.: Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1586-93.
72. Khalaf Y a kol. Increasing the gonadotrophin dose in the course of an in vitro fertilization cycle does not rectify an initial poor response. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;103(2):146-9.
73. Papanikolaou EG a kol. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod*. 2005;20(3):636-41.
74. Shapiro BS, Andersen CY. Major drawbacks and additional benefits of agonist trigger--not ovarian hyperstimulation syndrome related. *Fertil Steril*. 2015;103(4):874-8.
75. Fatemi HM a kol. Severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist trigger and "freeze-all" approach in GnRH antagonist protocol. *Fertil Steril*. 2014;101(4):1008-11.
76. Gurbuz AS, Gode F, Ozcimen N, Isik AZ. Gonadotrophin-releasing hormone agonist trigger and freeze-all strategy does not prevent severe ovarian hyperstimulation syndrome: a report of three cases. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(5):541-4.
77. Naether OG, Tandler-Schneider A, Bilger W. Individualized recombinant human follicle-stimulating hormone dosing using the CONSORT calculator in assisted reproductive technology: a large, multicenter, observational study of routine clinical practice. *Drug Healthc Patient Saf*. 2015;7:69-76.
78. SPC Rekovelle.
79. Arce JC, a kol. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimullerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2014;102(6):1633-40.
80. Ferring Pharmaceuticals A/S. A randomised, controlled, assessor-blind, parallel groups, multinational, multicentre trial assessing the dose-response relationship of FE99049 in controlled ovarian stimulation in women undergoing an assisted reproductive. technology programme. Synopsis of Trial 000009. 2014, data on file.

81. Nyboe Andersen A a kol. *Individualized Versus Conventional Ovarian Stimulation for in Vitro Fertilization: A Multicenter, Randomized, Controlled, Assessor-Blinded, Phase 3 Noninferiority Trial.* *Fertil Steril.* 2017,107 (2), 387-396.
82. *Ferring Pharmaceuticals A/S. Clinical Overview. FE999049, Recombinant FSH. Solution for Injection. 2015, data on file.*
83. EMA. *Assessment Report Rekovelle.* Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003994/WC500220237.pdf.
84. *Žiadosti o zaradenie lieku Rekovelle do Zoznamu kategorizovaných liekov (ID návrhov: 11349, 11348, 11347).*
85. *Asistovaná reprodukcia hradená na základe verejného zdravotného poistenia.* Dostupné na: <https://www.vszp.sk/poskytovatelia/zdravotna-starostlivosť/zdravotna-starostlivosť/asistovana-reprodukcia/>.

10. Výška úhrady lieku na základe verejného zdravotného poistenia v iných členských štátoch Európskej únie vyjadrená v percentách:

Belgicko 100 %, Chorvátsko 100 %, Česká republika 41 %, Dánsko 100 %, Nemecko 50 %, Taliansko 100 %, Holandsko 100 %, Slovinsko 100 %, Španielsko 100 %.

11. Výsledky klinických skúšok realizovaných na princípoch medicíny založenej na dôkazoch preukazujúce účinnosť a bezpečnosť lieku:

- Vyžadujú sa najmä výsledky klinických skúšok, ktoré porovnávajú dosiahnutie klinicky relevantných cieľových parametrov s iným liekom alebo inou medicínskou intervenciou, ktoré môžu byť posudzovaným liekom v podmienkach bežnej terapeutickú praxe plne alebo čiastočne nahradené a sú podkladom pre farmako-ekonomický rozbor.

V tabuľke nižšie je uvedený sumár štúdií patriacich do programu klinického vývoja lieku Rekovelle.

Tabuľka 25 Prehľad klinického prehľadu lieku Rekovelle

| Názov štúdie | Fáza | Dizajn | Intervencia | Populácia pacientov | Kľúčové ukazovatele |
|---|------|---|--|--|--|
| Stratifikovaná AMH štúdia fázy II (podporná štúdia) | | | | | |
| 000009 (NCT01426386) (79; 82; 80) | II | Randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická, medzinárodná, pre hodnotiteľa zaslepená štúdia s paralelnými ramenami | <ul style="list-style-type: none"> • Rekovelle (5,2 µg; 6,9 µg; 8,6 µg; 10,3 µg; 12,1 µg) • Gonal-f (150 IU) | Ženy vo veku 18 – 37 rokov s <3 predošlými COS cyklami | Počet získaných oocytov |
| Pivotná štúdia fázy III | | | | | |
| ESTHER 1 (NCT01956110) (81) | III | Randomizovaná, kontrolovaná, multicentrická, medzinárodná, pre hodnotiteľa zaslepená, non-inferiorna štúdia s paralelnými ramenami. Jeden liečebný cyklus | <ul style="list-style-type: none"> • Rekovelle • Gonal-f | Ženy vo veku 18 – 40 rokov podstupujúce prvý cyklus IVF/ICSI, ktorých sa použil antagonist COS | Ko-primárne koncové ukazovatele: Miera pokračujúcej gravidity (10-11 týždňov po prenose) Miera pokračujúcej implantácie (10-11 týždňov po prenose) |
| ESTHER 2 (NCT01956123) (82; 83) | III | Kontrolovaná, pre hodnotiteľa zaslepená, multicentrická, medzinárodná štúdia s paralelnými ramenami. Dva liečebné cykly | <ul style="list-style-type: none"> • Rekovelle • Gonal-f | Len pacientky, ktoré participovali na štúdiu ESTHER 1 a u ktorých sa nedosiahlo tehotenstvo | Proporcia pacientov s liečbou anti-FSH protilátkami po ≤2 COS cykloch |

AMH- anti-Müllerov hormón; COS- kontrolovaná ovariálna stimulácia; IVF- *in vitro* fertilizácia; ICSI- intracytoplazmatická injekcia spermie; FSH- folikuly stimulujúci hormón

Stratifikovaná, podporná AMH štúdia 000009, fázy II

Randomizovaná, kontrolovaná, pre hodnotiteľa zaslepená, medzinárodná štúdia s paralelnými ramenami, ktorá bola realizovaná v Belgicku, Českej republike, Dánsku a Španielsku.

Podporná štúdia 000009 bola vykonaná za účelom určiť vzťah odpovede na dávku liekom Rekovelle a počtom získaných oocytov (82; 79; 80). Na stanovenie dávkovacieho režimu lieku Rekovelle bolo použité farmakokinetické a farmakodynamické modelovanie, na základe koncentrácie AMH a telesnej hmotnosti.

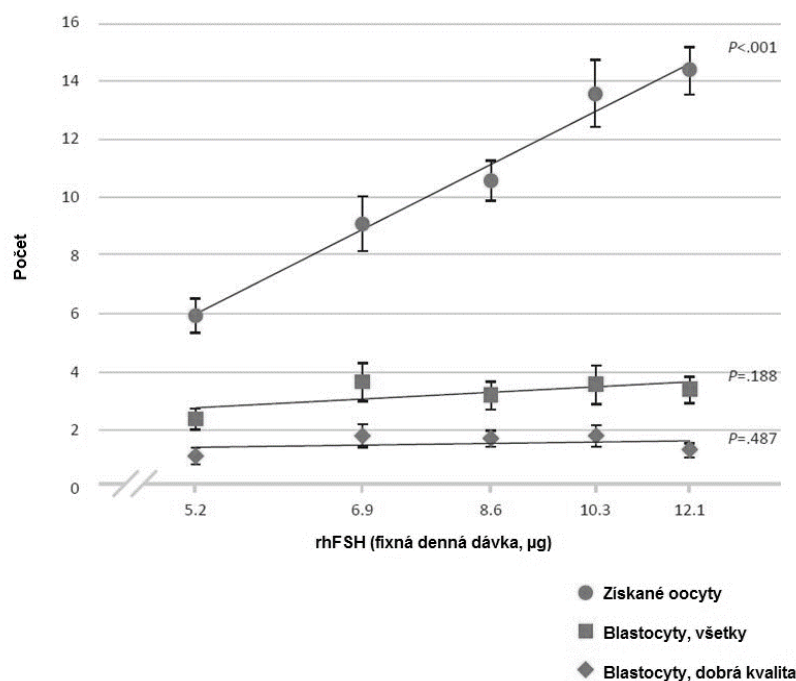
Bol pozorovaný signifikantný vzťah medzi množstvom podaného lieku Rekovelle a ovariálnou odpoveďou ($p < 0,001$), tabuľka nižšie.

Tabuľka 26 Priemerný počet získaných oocytov – Štúdia 000009

| Dávka lieku Rekovelle | Priemerný počet získaných oocytov |
|-----------------------|-----------------------------------|
| 5,2 μg | 5,2 |
| 6,9 μg | 7,9 |
| 8,6 μg | 9,2 |
| 10,3 μg | 10,5 |
| 12,1 μg | 12,2 |

Medzi liečebnými skupinami neboli zistené žiadne rozdiely v zmysle celkového počtu blastocytov alebo blastocytov dobrej kvality u pacientiek s vysokou koncentráciou AMH (AMH počas skriningu: 15,0 – 44,9 pmol/L), obrázok nižšie.

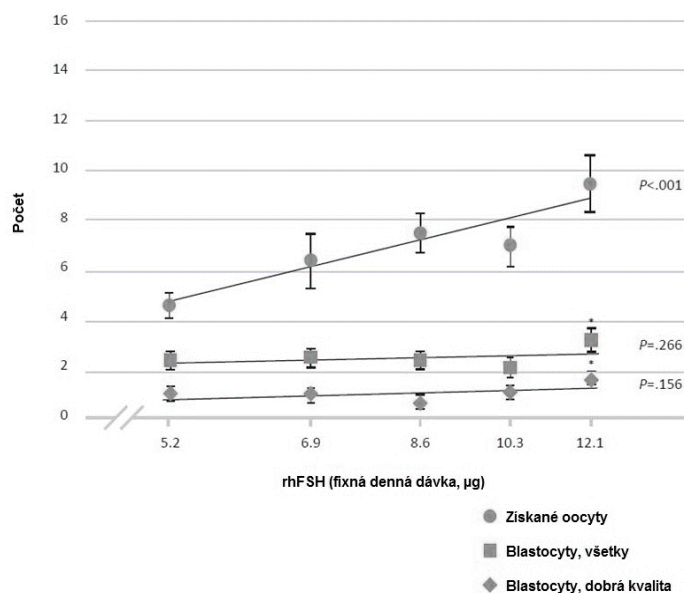
Obrázok 4 Získané oocyty a počet blastocytov u pacientov s vysokou koncentráciou AMH (n=148) (79)



rhFSH- rekombinantný ľudský folikuly stimulujúci hormón

U pacientov s nízkou koncentráciou AMH (AMH počas skriningu: 5,0 – 14,9 pmol/L) bol celkový počet blastocytov a blastocytov dobrej kvality signifikantne vyšší v skupine liečenej dávkou 12,1 μg v porovnaní s ostatnými liečebnými dávkami ($p < 0,05$), obrázok nižšie. V oboch prípadoch (vyššia aj nižšia koncentrácia AMH) bol preukázaný signifikantný vzťah medzi odpoveďou na dávku a počtom získaných oocytov ($p < 0,001$).

Obrázok 5 Získané oocyty a počet blastocytov u pacientov s nízkou koncentráciou AMH (n=148) (79)



rhFSH- rekombinantný ľudský folikuly stimulujúci hormón
 * p<0,05 vs. ostatné dávky

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky (NÚ) boli typické pre použitie gonadotropínov: bolesť hlavy, panvová bolesť, bolesť brucha a brušná nevoľnosť, brušná distenzia, nevoľnosť, OHSS, únava a hnačka (všetky sú bežné, t.j. 1 % - <10 %).

U štyroch pacientiek sa vyskytlo 5 prípadov stredne ťažkého až ťažkého OHSS (2 prípady skorého stredne ťažkého OHSS [stupeň 3], 1 prípad neskorého ťažkého OHSS [stupeň 4], a 2 prípady neskorého stredne ťažkého OHSS). Všetky prípady OHSS sa vyskytli u pacientiek s vysokou koncentráciou AMH (15,0 – 44,9 pmol/L) a s najvyššou podanou dávkou lieku Rekovelle.

PROGRAM KLINICKÉHO SKÚŠANIA ESTHER, fáza III

Štúdia ESTHER 1 (81)

Cieľom štúdie bolo preukázať non-inferioritu lieku Rekovelle v porovnaní s liekom Gonal-f, ktorý sa používa pri kontrolovanej ovariálnej stimulácii (COS) pri fresh cykloch IVF/ICSI.

Limit non-inferiority pre rozdiel medzi liečbami (Rekovelle vs. Gonal-f) bol stanovený na úroveň -8,0 % pre oba koncové ukazovatele (miera pokračujúcej gravidity a miera pokračujúcej implantácie). Non-inferiorita Rekovelle v porovnaní s Gonalom-f bola považovaná za preukázanú, ak dolná hranica pre oba obojstranné 95 % intervaly spoľahlivosti (95 % CI) bola vyššia, ako je hranica non-inferiority (-8,0 %).

Štúdia ESTHER 1 a ESTHER 2 boli prvé veľké, prospektívne, randomizované, kontrolované klinické štúdie, ktoré porovnávali účinnosť a bezpečnosť individuálneho dávkovacieho režimu Rekovelle (využíva jedinečný algoritmus na základe AMH a telesnej hmotnosti) s konvenčnou liečbou liekom Gonal-f.

Štúdia ESTHER 1 bola randomizovaná, kontrolovaná, pre hodnotiteľa zaslepená, medzinárodná a multicentrická non-inferiorna štúdia s paralelnými ramenami. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na užívanie Rekovelle alebo Gonal-f a stratifikovaní podľa centra a veku (<35 rokov, 35-37 rokov, 38-40 rokov) v 2-3 deň menštruačného cyklu.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie ESTHER 1 boli:

- Miera pokračujúcej gravidity (≥1 intrauterinný životaschopný plod 10-11 týždňov po prenose)
- Miera pokračujúcej implantácie (počet intrauterinných životaschopných plodov 10-11 týždňov po prenose / počet prenesených blastocytov)

Dávkovací režim počas štúdie ESTHER 1 je uvedený v tabuľke nižšie.

Tabuľka 27 Dávkovací režim Rekovelle

| Koncentrácia AMH (pmol/L) | <15 | 15-16 | 17 | 18 | 19-20 | 21-22 | 23-24 | 25-27 | 28-32 | 33-39 | ≥40 |
|-------------------------------------|--------------------|-------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| Fixná denná dávka Rekovelle (µg/kg) | 12 µg (max. dávka) | 0,19 | 0,18 | 0,17 | 0,16 | 0,15 | 0,14 | 0,13 | 0,12 | 0,11 | 0,10 |

AMH- AMH- anti-Müllerov hormón

Modifikovaná intent-to-treat (mITT) populácia zahŕňala 1 326 pacientiek, ktoré boli randomizované a liečené buď liekom Rekovelle (N=665) alebo liekom Gonal-f (N=661). Priemerný vek týchto pacientiek bol 33,3 rokov.

Výsledky štúdie ESTHER 1

Spodná hranica 95 % CI bola nad vopred stanovenú hranicu non-inferiority (-8,0 %) pre mieru pokračujúcej gravidity a mieru pokračujúcej implantácie (tabuľka nižšie). Non-inferiorita lieku Rekovelle v porovnaní s Gonal-f sa preukázala v porovnaní s oboma koncovými ukazovateľmi účinnosti štúdie ESTHER 1.

Tabuľka 28 Miera pokračujúcej gravidity a miera pokračujúcej implantácie v štúdiu ESTHER 1 (mITT populácia)

| | Rekovelle | | | Gonal-f | | | Rozdiel (95 % CI) |
|---------------------------|-----------|-----|------|---------|-----|------|----------------------|
| | n | N | % | n | N | % | |
| Pokračujúca gravidita* | 204 | 665 | 30,7 | 209 | 661 | 31,6 | -0,9 % (-5,9 až 4,1) |
| Pokračujúca implantácia** | 206 | 585 | 35,2 | 209 | 584 | 35,8 | -0,6 % (-6,1 až 4,8) |

mITT- modifikovaná intent-to-treat populácia; CI- interval spoľahlivosti

*aspoň jeden intrauterinný vitálny fétus 10-11 týždňov po transfere.

**počet vitálnych intrauterinných fétov v týždni 10-11 po transfere delený počtom prenášaných blastocyst.

Proporcia pacientiek s nadmernou ovariálnou odpoveďou, ktorá viedla k použitiu GnRH agonistov na spustenie folikulárneho dozrievania bola signifikantne nižšia v skupine pacientiek liečených liekom Rekovelle v porovnaní so skupinou pacientov, liečených liekom Gonal-f ($p=0,019$), tabuľka nižšie.

Tabuľka 29 Manažment cyklov v mITT populácii počas štúdie ESTHER 1 (81)

| | Rekovelle | | | Gonal-f | | | OR (95 % CI) | p hodnota |
|--|-----------|-----|-----|---------|-----|-----|-------------------|-----------|
| | n | N | % | n | N | % | | |
| Prerušenie cyklu z dôvodu nízkej ovariálnej odpovede | 25 | 665 | 3,8 | 18 | 661 | 2,7 | 1,38 (0,74; 2,57) | 0,302 |
| Spúšťanie folikulárneho dozrievania pomocou GnRH agonistov | 10 | 665 | 1,5 | 23 | 661 | 3,5 | 0,42 (0,20; 0,90) | 0,019 |

CI- interval spoľahlivosti; mITT- modifikovaná intent-to-treat; OR- pomer šancí; GnRH- gonadolibérin

V počte získaných oocytov neboli zistené štatisticky významné rozdiely medzi liečebnými skupinami. Priemerné hodnoty v skupine pacientov liečených liekom Rekovelle boli $10,0 \pm 5,6$ a v skupine pacientiek liečených liekom Gonal-f boli $10,4 \pm 6,5$ ($p=0,692$). Avšak cieľový rozsah získaných oocytov (8-14) dosiahol signifikantne viac pacientiek liečených liekom Rekovelle v porovnaní s liekom Gonal-f ($p=0,019$), tabuľka nižšie.

Tabuľka 30 Ovariálna odpoveď v mITT populácii štúdie ESTHER 1 (81)

| Ukazovateľ | Rekovelle | Gonal-f | p hodnota |
|---------------------------------------|------------|------------|-----------|
| Počet získaných oocytov, priemer (SD) | 10,0 (5,6) | 10,4 (6,5) | 0,692 |
| 8-14 získaných oocytov, % | 43,3 | 38,4 | 0,019 |

AMH- Anti-Müllerov hormón; mITT- modifikovaná intent-to-treat; SD- štandardná chyba

U pacientiek so spúšťaním konečného folikulárneho dozrievania s nízkou hladinou AMH (<15 pmol/l, riziko suboptimálnej odpovede) bolo získaných signifikantne viac oocytov v skupine liečenej liekom Rekovelle v porovnaní so skupinou liečenou liekom Gonal-f ($p=0,004$) (81).

U pacientiek s vysokou hladinou AMH (≥ 15 pmol/l, riziko nadmernej odpovede) bolo získaných signifikantne menej oocytov v skupine liečenej liekom Rekovelle v porovnaní so skupinou liečenou liekom Gonal-f ($p=0,002$) (81).

Tabuľka 31 Ovariálna odpoveď u pacientiek s AMH <15 pmol/l a ≥ 15 pmol/l v štúdiu ESTHER 1 (81)

| Ukazovateľ | Rekovelle | Gonal-f | p hodnota |
|---|------------|------------|-----------|
| AMH <15 pmol/l (riziko suboptimálnej odpovede) | | | |
| Počet získaných oocytov, priemer (SD) | 8,0 (4,3) | 7,0 (3,9) | 0,004 |
| <4 získané oocyty, % | 11,8 | 17,9 | 0,039 |
| AMH ≥ 15 pmol/l (riziko nadmernej odpovede) | | | |
| Počet získaných oocytov, priemer (SD) | 11,6 (5,9) | 13,3 (6,9) | 0,002 |
| ≥ 15 získaných oocytov, % | 27,9 | 35,1 | 0,038 |
| ≥ 20 získaných oocytov, % | 10,1 | 15,6 | 0,030 |

AMH- Anti-Müllerov hormón; SD- štandardná chyba

Po zohľadnení AMH počas skríningu neboli pozorované žiadne významné klinické rozdiely v dĺžke trvania stimulácie medzi liečebnými skupinami (priemerná doma bola 9 dní, tabuľka nižšie).

Tabuľka 32 Dĺžka trvania liečby gonadotropínom po zohľadnení AMH počas skrínungu v mITT populácii počas štúdie ESTHER 1 (81)

| | Rekovele | Gonal-f | p hodnota |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------|
| Priemer (SD) | 8,9 (1,9) | 8,6 (1,7) | |
| Medián (IQR) | 9,0 (8,0; 10,0) | 8,0 (8,0; 10,0) | 0,043 |

AMH- Anti-Müllerov hormón; mITT- modifikovaná intent-to-treat; SD- štandardná chyba; IQR- interkvartilový rozsah

Počas štúdie ESTHER 1 neboli zistené žiadne významné rozdiely vo výskyte skorého OHSS (v žiadnom stupni) ($p=0,291$) medzi liečebnými skupinami, ani v prípade stredne ťažkého/ťažkého skorého OHSS ($p=0,644$) (81). V skupine s liekom Rekovele potrebovalo významne menej pacientiek preventívne opatrenia proti výskytu OHSS ($p=0,005$) (81).

Bola pozorovaná významne vyššia redukcia výskytu skorého OHSS (všetky stupne) a/alebo preventívnych intervencií a stredne ťažkého/ťažkého skorého OHSS a/alebo preventívnych intervencií pri liečbe liekom Rekovele v porovnaní s liekom Gonal-f ($p=0,046$ a $p=0,019$, v tomto poradí) (81). Výskyt OHSS počas štúdie ESTHER 1 je uvedený v tabuľke nižšie.

V skupine liečenej liekom Rekovele boli z dôvodu OHSS hospitalizované 2 pacientky v porovnaní so 6 pacientkami, ktoré boli liečené liekom Gonal-f (v priemere 4,0 dní vs. 8,7 dní, v tomto poradí) (81).

Tabuľka 33 Výskyt OHSS a preventívne intervencie pre OHSS počas štúdie ESTHER 1 (81)

| Ukazovateľ | Rekovele (N=665), n (%) | Gonal-f (N=661), n (%) | p hodnota* |
|---|-------------------------|------------------------|------------|
| Všetky preventívne intervencie pre skorý OHSS | 15 (2,3) | 30 (4,5) | 0,005 |
| Skorý OHSS (všetky stupne) | 17 (2,6) | 20 (3,0) | 0,291 |
| Skorý OHSS (stredne ťažký/ťažký) | 9 (1,4) | 9 (1,4) | 0,644 |
| Skorý OHSS (všetky stupne) a/alebo preventívne intervencie | 31 (4,7) | 41 (6,2) | 0,046 |
| Skorý OHSS (stredne ťažký/ťažký) a/alebo preventívne intervencie | 24 (3,6) | 34 (5,1) | 0,019 |
| Oba typy OHSS (všetky stupne) | 23 (3,5) | 32 (4,8) | 0,238 |
| Oba typy OHSS (stredne ťažký/ťažký) | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 0,514 |
| Oba typy OHSS (všetky stupne) a/alebo preventívne intervencie | 37 (5,6) | 53 (8,0) | 0,037 |
| Oba typy OHSS (stredne ťažký/ťažký) a/alebo preventívne intervencie | 29 (4,4) | 44 (6,7) | 0,013 |
| Priemerná dĺžka hospitalizácie kvôli OHSS, n | 4,0 | 8,7 | 0,276 |

OHSS- syndróm ovariálnej hyperstimulácie; AMH- Anti-Müllerov hormón

* logistická regresia zohľadňujúca AMH

Štúdia ESTHER 2 (82; 83)

Cieľom tejto štúdie bolo porovnať imunogenicitu lieku Rekovele s liekom Gonal-f u žien, ktoré podstúpili opakované cykly COS.

Štúdia ESTHER 2 bola prospektívna, randomizovaná, kontrolovaná klinická štúdiá. Pacientky, ktoré sa zúčastnili štúdie ESTHER 1 a nedosiahli tehotenstvo boli vhodné na zaradenie do štúdie ESTHER 2 a podstúpili ďalšie dva cykly COS na liečbe, do ktorej boli počas štúdie ESTHER 1 randomizované.

Dávkovací režim počas štúdie ESTHER 2 je uvedený v tabuľke nižšie.

Tabuľka 34 Dávkovací režim počas štúdie ESTHER 2 založený na liečebnej odpovedi v štúdi ESTHER 1

| Odpoveď v štúdi ESTHER 1 | Podaná dávka v štúdi ESTHER 2 | |
|--|-------------------------------|-----------------|
| | Rekovele | Gonal-f |
| Prerušený cyklus z dôvodu nízkej odpovede | +50 % | +75 IU |
| <4 získané oocyty | +50 % | +50 IU |
| 4-7 získaných oocytov | +25 % | +37,5 IU |
| 8-14 získaných oocytov | =ESTHER 1 dávka | =ESTHER 1 dávka |
| 15-19 získaných oocytov | -25 % | -37,5 IU |
| ≥20 získaných oocytov | -33 % | -50 IU |
| Prerušený cyklus z dôvodu nadmernej odpovede | -33 % | -75 IU |

IU- medzinárodná jednotka

Do štúdie ESTHER 2 bolo zaradených celkovo 513 pacientiek, ktoré v štúdi ESTHER 1 nedosiahli graviditu (Rekovele N=252; Gonal-f N=261) a podstúpili COS v druhom cykle. Priemerný vek týchto pacientiek bol 34,1 rokov a proporcia pacientiek s AMH <15 pmol/L bola 53 % a 54 % v skupine Rekovele a Gonal-f (v tomto poradí). U 188 pacientiek nebola dosiahnutá gravidita ani v druhom liečebnom cykle a preto im bol podaný tretí cyklus (Rekovele N=95 pacientiek; Gonal-f N=93 pacientiek). Priemerný vek v treťom cykle bol 34,7 rokov.

V druhom a treťom cykle boli pozorované podobné miery pokračujúcej gravidity a miery pokračujúcej implantácie, ako boli pozorované v štúdiu ESTHER 1. Po podaní lieku Rekovelle a Gonal-f boli pozorované podobné hodnoty koncových ukazovateľov (tabuľka nižšie), čo naznačuje, že účinnosť bola porovnateľná medzi liečbami v priebehu opakovaných cyklov.

Miera pokračujúcej gravidity a miera pokračujúcej implantácie bola v oboch liečebných skupinách nižšia v štúdiu ESTHER 2 v porovnaní so štúdiu ESTHER 1. Toto odráža populáciu štúdie ESTHER 2, do ktorej boli zaradení pacienti (v priemere starší pacienti) zo štúdie ESTHER 1 a zlyhali na liečbe.

Tabuľka 35 Miera pokračujúcej gravidity a miera pokračujúcej implantácie v štúdiu ESTHER 2

| | Rekovelle | | | | Gonal-f | | | |
|---------------------------------------|-----------|-----|------|------------|---------|-----|------|------------|
| | n | N | % | 95 % CI | n | N | % | 95 % CI |
| Miera pokračujúcej gravidity | | | | | | | | |
| COS cyklus 2 | 70 | 252 | 27,8 | 22,3; 33,7 | 67 | 261 | 25,7 | 20,5; 31,4 |
| COS cyklus 3 | 26 | 95 | 27,4 | 18,7; 37,5 | 26 | 93 | 28,0 | 19,1; 38,2 |
| Miera pokračujúcej implantácie | | | | | | | | |
| COS cyklus 2 | 73 | 254 | 28,7 | 23,3; 34,7 | 69 | 271 | 25,5 | 20,4; 31,1 |
| COS cyklus 2 | 33 | 132 | 25,0 | 17,9; 33,3 | 35 | 121 | 28,9 | 21,0; 37,9 |

CI- interval spoľahlivosti; COS- kontrolovaná ovariálna stimulácia

Výskyt skorého OHSS a/alebo preventívnej intervencie v COS 2 cykle bol 2,0 % v skupine liečenej liekom Rekovelle a 3,8 % v skupine liečenej liekom Gonal-f. V COS 3 cykle sa u jedného pacienta (1,1 %) v oboch liečebných skupinách vyskytol skorý OHSS a/alebo preventívna intervencia. U jednej pacientky (0,4 %) liečenej liekom Rekovelle a u dvoch pacientiek (0,8 %) liečených liekom Gonal-f sa počas COS 2 cyklu vyskytol neskorý OHSS. Počas COS 3 cyklu sa u jednej pacientky (1,1 %) v oboch liečebných skupinách vyskytol neskorý OHSS.

Výskyt anti-FSH protilátok bol rovnaký pri liečbe liekom Rekovelle a Gonal-f, pričom v COS 2 cykle ani COS 3 cykle (štúdia ESTHER 2) sa nezvyšoval. Z toho vyplýva, že pri opakovanom podávaní lieku Rekovelle nedochádza k nárastu anti-FSH protilátok (tabuľka nižšie).

Tabuľka 36 Frekvencia výskytu anti-FSH protilátok (pre-existujúcich a liečbou indikovaných) v štúdiu ESTHER 1 a ESTHER 2

| | COS 1 | | COS 2 | | COS 3 | |
|---|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|------------------|----------------|
| | Rekovelle (N=665) | Gonal-f (N=661) | Rekovelle (N=252) | Gonal-f (N=261) | Rekovelle (N=95) | Gonal-f (N=93) |
| Pre-existujúce protilátky, n (%) | 9 (1,35) | 6 (0,91) | 4 (1,59) | 2 (0,77) | 0 (0,00) | 0 (0,00) |
| Celkové, liečbou indikované protilátky, n (%) | 7 (1,05) | 5 (0,76) | 2 (0,79) | 1 (0,38) | 1 (1,05) | 1 (1,08) |
| Nové, liečbou indikované protilátky, n (%) | - | - | 1 (0,40) | 1 (0,38) | 0 (0,00) | 0 (0,00) |

COS- kontrolovaná ovariálna stimulácia; FSH- folikuly stimulujúci hormón

Pri výpočte odhadovaných nákladov a vplyvov na rozpočet verejného zdravotného poistenia sa vychádza z cien liekov, zdravotníckych pomôcok, dietetických potravín alebo zdravotných výkonov a služieb, ktoré sú regulované vecne príslušným orgánom, inak z objektívne overiteľných cien; vychádza sa z cien platných v deň podania farmako-ekonomického rozboru ministerstvu.

Záver

Dátum:
31.10.2018

Meno a priezvisko:
Helena Vojteková