

Žiadosť o podmienené zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku

Typ žiadosti A1P

Časť A Údaje o žiadateľovi

1. Držiteľ registrácie:

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 držiteľa registrácie (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 držiteľa registrácie:

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:

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)

2. ATC kód liečiva: G03GA10

3. Identifikácia lieku uvedením položky alebo podpoložky colného sadzovníka: 3004900

4. Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie lieku s uvedením všetkých v ňom obsiahnutých liečiv:

REKOVELLE 36 mikrogramov/1,08 ml injekčný roztok

Jedna viacdávková náplň obsahuje 36 mikrogramov folitropínu delta* v 1,08 ml roztoku.

Jeden ml roztoku obsahuje 33,3 mikrogramov folitropínu delta*

*rekombinantný ľudský folikuly stimulujúci hormón (FSH) produkovaný ľudskými bunkovými

líniami (PER.C6) pomocou rekombinantnej DNA technológie.

Zoznam pomocných látok

fenol

polysorbát 20

L-metionín	
síran sodný, dekahydrát	
hydrogenfosforečnan sodný, dodekahydrát	
kyselina fosforečná, koncentrovaná (na úpravu pH)	
hydroxid sodný (na úpravu pH)	
voda na injekciu	
5. Typ lieku:	
<input checked="" type="checkbox"/> ORIGINÁLNY LIEK	
<input type="checkbox"/> 1. GENERICKÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 2. GENERICKÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 3. GENERICKÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 1. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 2. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
<input type="checkbox"/> 3. BIOLOGICKY PODOBNÝ LIEK	
6. Registračné číslo:	EU/1/16/1150/005
<i>Dátum ukončenia platnosti rozhodnutia o registrácii lieku:</i>	12.12.2021
7. Návrh úradne určenej ceny lieku (cena od výrobcu alebo dovozců):	230,70
8. Prepočet navrhovanej úradne určenej ceny na maximálnu cenu lieku vo verejnej lekárni:	276,43

Časť C	Štandardná dávka liečiva (ŠDL)
1. Veľkosť dennej definovanej dávky (DDD) určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	Nie je stanovená
2. Návrh veľkosti ŠDL:	10 µg
3. Počet navrhovaných ŠDL v jednom balení lieku:	3,6
4. Odôvodnenie návrhu štandardnej dávky liečiva, ak sa návrh odlišuje od dennej definovanej dávky liečiva určenej Svetovou zdravotníckou organizáciou:	
Veľkosť ŠDL je určená v súlade s §3 ods. 5 vyhlášky 435/2011. Priemerná dĺžka stimulácie je 9 dní a priemerná dávka pri prvom cykle stimulácie je 90 mikrogramov folitropínu delta.	

Časť D	Návrh zaradenia lieku v zozname kategorizovaných liekov
1. Návrh maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek: 142,49	
2. Odôvodnenie návrhu maximálnej výšky úhrady zdravotnej poisťovne za liek:	
Na základe farmakoekonomického rozboru, ktorý je prílohou tejto žiadosti, vykonaného v súlade s požiadavkami zákona 363/2011 Z.z., vyhlášky 422/2011 Z.z. je preukázané, že pri požadovanej úhrade je liek nákladovo efektívnou liečebnou stratégiou v porovnaní s relevantným komparátorom.	
Navrhujeme zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov so spôsobom úhrady S.	
3. Návrh indikačného obmedzenia:	
Hradená liečba sa môže indikovať na schválenom pracovisku pre in vitro fertilizáciu (IVF) pri zdravotnej indikácii, resp. v prípade	
1. chýbania alebo nepriechodnosti vajcovodov 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.

4. Návrh preskripčného obmedzenia na špecializačný odbor lekára alebo zubného lekára: GYN, RPM, END

5. Návrh obmedzenia úhrady zdravotnej poisťovne na jej predchádzajúci súhlas: NIE

Časť E Úradne určená cena lieku v iných členských štátoch EÚ

Uvádza sa v príslušnej národnej mene.

Prepočet cien na menu euro sa vykoná na základe kurzu vypočítaného ako aritmetický priemer denných referenčných výmenných kurzov vyhlásených Európskou centrálnou bankou za obdobie dvanástich mesiacov predchádzajúcich mesiacu, v ktorom sa žiadosť podáva.

1. Belgicko	EUR	
2. Bulharsko	BGN	EUR
3. Česká republika	6130,86 CZK	239,55 EUR
4. Cyprus	EUR	
5. Dánsko	1925,19 DKK	258,47 EUR
6. Estónsko	EUR	
7. Fínsko	EUR	
8. Francúzsko	EUR	
9. Grécko	234,38 EUR	
10. Holandsko	346,68 EUR	
11. Chorvátsko	2048,47 HRK	275,10 EUR
12. Írsko	EUR	
13. Litva	313,50 EUR	
14. Lotyšsko	EUR	
15. Luxembursko	252,00 EUR	
16. Maďarsko	HUF	EUR
17. Malta	EUR	
18. Nemecko	313,50 EUR	
19. Poľsko	PLN	EUR
20. Portugalsko	346,70 EUR	
21. Rakúsko	306,00 EUR	
22. Rumunsko	RON	EUR
23. Slovinsko	311,73 EUR	
24. Španielsko	218,16 EUR	
25. Spojené kráľovstvo	354,94 GBP	401,15 EUR
26. Švédsko	SEK	EUR
27. Taliansko	EUR	
Európska referenčná cena lieku	230,70 EUR	

Časť F Zoznam členských štátov EÚ, v ktorých má liek úradne určenú cenu spolu s uvedením overiteľných zdrojov údajov o cene lieku podľa § 94 ods. 8 zákona

Vypĺňa sa, ak ide o liek podľa § 16 ods. 7 zákona, t.j. ak predmetom žiadosti je originálny liek a v žiadnom členskom štáte EÚ nie sú registrované lieky iných držiteľov registrácie, ktoré by sa vyznačovali rovnakou kombináciou liečiva, liekovej formy a množstva liečiva v jednej dávke lieku.

Na účely preukazovania úradne určenej ceny originálneho lieku podľa § 16 ods. 7 zákona sa na počet kusov liekovej formy v balení lieku neprihliada.

1. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:
2. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:
3. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:
4. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:
5. členský štát:	Overiteľný zdroj údajov:

Časť G**Podmienená úhrada**

V zmysle § 15 ods. 3 písm. b) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 12 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

24 823,68 €

V zmysle § 15 ods. 3 písm. a) v spojení s § 10 ods. 3 písm. i) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 24 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

52 405,55 €

V zmysle § 15 ods. 3 písm. c) zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov návrh maximálnej sumy úhrad zdravotných poisťovní za liek na 36 po sebe nasledujúcich mesiacov od nadobudnutia vykonateľnosti rozhodnutia o zaradení lieku do zoznamu kategorizovaných liekov:

88 261,98 €

Tabuľka 1: 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 €

Časť H**Zmluva so zdravotnou poisťovňou**

ÁNO

NIE

Príloha č.1**Údaje o účinnosti lieku podložené výsledkami klinických skúšok****REKOVELLE (folitropín delta)**

- *Rekovelle (folitropín delta) je nový rekombinantný FSH s personalizovaným dávkovaním založeným na štandardizovanom a na dôkazoch založenom prístupe.*
- *Dávka Rekovelle sa stanoví na začiatku cyklu COS podľa hmotnosti pacientky a hladiny anti-Müllerovho hormónu (AMH), pričom dávka sa ďalej, na rozdiel od súčasne hrađených folitropínov, nemení.*

- V štúdiu 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 štúdiu 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 iniciálna dávka rFSH/urinálnych FSH veľmi variabilná (1) 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 zaokrúhľená na najbližších 0,33 mikrogramov, čo zodpovedá dávkovacej škále na injekčnom pere. Individuálna denná dávka sa má zachovať po celú dobu stimulácie (2).

Tabuľka 1 Dávkovací režim Rekovele (2)

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 Rekovele ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	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 ($\text{ng}/\text{ml} \times 7,14 = \text{pmol}/\text{l}$). μg : mikrogramy

Individualizovaný dávkovací režim Rekovele stanovený na základe koncentrácie v sére pacientky a telesnej hmotnosti bol stanovený v klinickej štúdiu fázy II (3; 4).

Účinnosť a bezpečnosť Rekovele, 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 Rekovele a Gonalm-f (5; 6).

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 (5).

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

V štúdiu ESTHER 1 bola preukázaná non-inferiorita medzi liekom Rekovelle a Gonal-f v zmysle miery pokračujúcej gravidity a miery pokračujúcej implantácie (5).

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 2 Miera pokračujúcej gravidity a miera pokračujúcej implantácie v štúdiu ESTHER 1 (mITT populácia) (5)

	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) (5).

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 3 Manažment cyklov v mITT populácii počas štúdie ESTHER 1 (5)

	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

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) (5).

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 4 Ovariálna odpoveď v mITT populácii štúdie ESTHER 1 (5)

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 s rizikom suboptimálnej alebo nadmernej ovariálnej odpovede sa preukázalo, že liečba liekom Rekovelle bola asociovaná s tendenciou dosiahnutia požadovanej ovariálnej odpovede (5).

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) (5).

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 ($p=0,002$) (5).

Tabuľka 5 Ovariálna odpoveď u pacientiek s AMH <15 pmol/l a ≥ 15 pmol/l v štúdiu ESTHER 1 (5)

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

Výskyt OHSS bol medzi oboma liečebnými skupinami porovnateľný (5)

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 ($p=0,644$) (5). V skupine s liekom Rekovelle potrebovalo signifikantne menej pacientiek preventívne opatrenia proti výskytu OHSS (2,3 % vs. 4,5 % pri lieku Gonal-f, $p=0,005$) (5).

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 Rekovelle v porovnaní s liekom Gonal-f ($p=0,046$ a $p=0,019$, v tomto poradí) (5).

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

V skupine liečenej liekom Rekovelle 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) (5).

Tabuľka 6 Výskyt OHSS a preventívne intervencie pre OHSS počas štúdie ESTHER 1 (5)

Ukazovateľ	Rekovelle (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 Rekovelle v porovnaní s liekom Gonal-f.

Výskyt anti-FSH protilátok bol v rovnakom rozsahu pri liečbe liekom Rekovelle a Gonal-f, pričom v 2. ani 3. cykle COS (štúdia ESTHER 2) sa nezvyšoval. Z toho vyplýva, že pri opakovanom podávaní lieku Rekovelle nedochádza k nárastu anti-FSH protilátok (tabuľka nižšie) (6).

Tabuľka 7 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

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 ($AMH < 15 \text{ pmol/l}$) 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 ($AMH \geq 15 \text{ pmol/l}$) 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 ($p=0,030$) (5). 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 (5).

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.

Referencie k prílohe 1

1. 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.
2. SPC Rekovele.
3. Arce JC, a kol. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2014;102(6):1633-40.
4. 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.
5. 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.
6. Ferring Pharmaceuticals A/S. Clinical Overview. FE999049, Recombinant FSH. Solution for Injection. 2015, data on file.

Príloha č.2 Prehľad významných porovnávacích klinických skúšok

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

Tabuľka 1 Prehľad klinického prehľadu lieku Rekovele

Názov štúdie	Fáza	Dizajn	Intervencia	Populácia pacientov	Kľúčové ukazovatele
Stratifikovaná AMH štúdia fázy II (podporná štúdia)					

000009 (NCT01426386) (1; 2; 3)	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) (4)	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 antagonista COS	Ko-primárne koncové ukazovatele: Miera pokračujúcej gravidity (10-11 týždňov po prenose) Miera pokračujúcej implantácie (10-11 týždňov po prenose)
ESTHER 2 (NCT01956123) (2)	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 štúdii 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 (2; 1; 3). Na stanovenie dávkovacieho režimu lieku Rekovelle bolo použité farmakokinetické a farmakodynamické modelovanie, na základe koncentrácie AMH a telesnej hmotnosti.

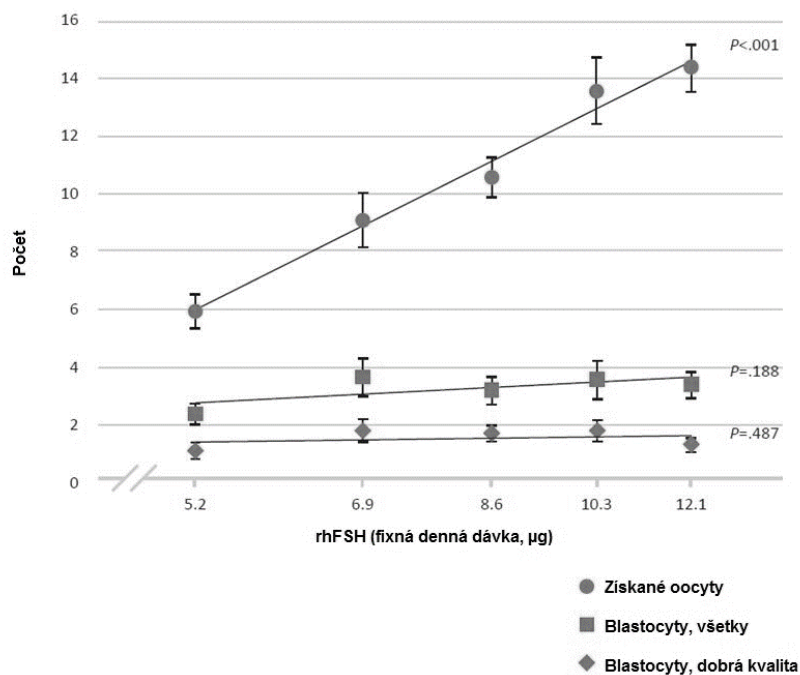
Bol pozorovaný signifikantný vzťah medzi množstvom podaného lieku Rekovelle a ovariálnou odpoveďou ($p < 0,001$), tabuľka nižšie.

Tabuľka 2 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 skríningu: 15,0 – 44,9 pmol/L), obrázok nižšie.

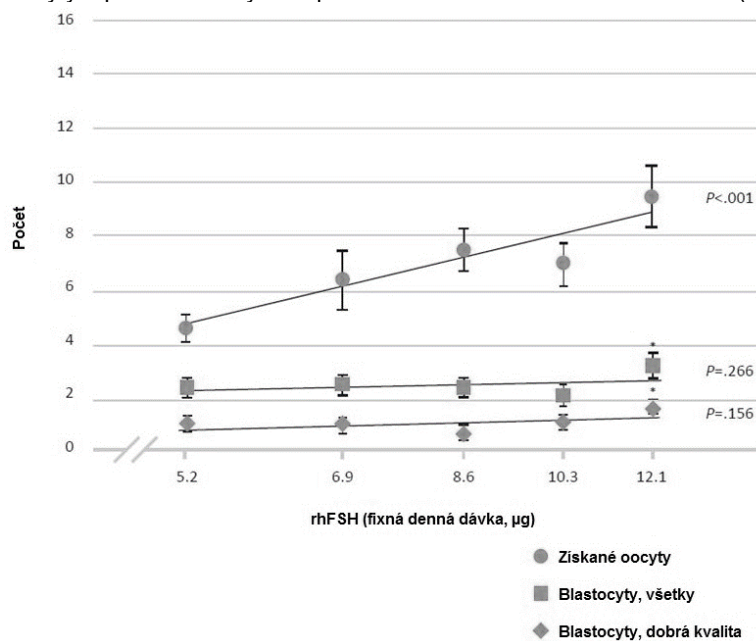
Obrázok 1 Získané oocyty a počet blastocytov u pacientov s vysokou koncentráciou AMH (n=148) (1)



rhFSH- rekombinantný ľudský folikuly stimulujúci hormón

U pacientov s nízkou koncentráciou AMH (AMH počas skríningu: 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 2 Získané oocyty a počet blastocytov u pacientov s nízkou koncentráciou AMH (n=148) (1)



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 (4)

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 3 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 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	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 Gonalom-f sa preukázala v porovnaní s oboma koncovými ukazovateľmi účinnosti štúdie ESTHER 1.

Tabuľka 4 Miera pokračujúcej gravidity a miera pokračujúcej implantácie v štúdi 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 5 Manažment cyklov v mITT populácii počas štúdie ESTHER 1 (4)

	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- gonadoliberín

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) dosiahlo signifikantne viac pacientiek liečených liekom Rekovelle v porovnaní s liekom Gonal-f ($p=0,019$), tabuľka nižšie.

Tabuľka 6 Ovariálna odpoveď v mITT populácii štúdie ESTHER 1 (4)

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 ($p=0,004$) (4).

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 ($p=0,002$) (4).

Tabuľka 7 Ovariálna odpoveď u pacientiek s AMH <15 pmol/l a ≥ 15 pmol/l v štúdi ESTHER 1 (4)

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

Tabuľka 8 Dĺžka trvania liečby gonadotropínom po zohľadnení AMH počas skrínungu v mITT populácii počas štúdie ESTHER 1 (4)

	Rekovelle	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 signifikantné rozdiely vo výskyte skorého OHSS (v žiadnom stupni) ($p=0,291$) medzi liečebnými skupinami, ani v prípade stredne ťažkého/ťažkého skorého OHSS ($p=0,644$) (4). V skupine s liekom Rekovelle potrebovalo signifikantne menej pacientiek preventívne opatrenia proti výskytu OHSS ($p=0,005$) (4).

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 Rekovelle v porovnaní s liekom Gonal-f ($p=0,046$ a $p=0,019$, v tomto poradí) (4). Výskyt OHSS počas štúdie ESTHER 1 je uvedený v tabuľke nižšie.

V skupine liečenej liekom Rekovelle 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) (4).

Tabuľka 9 Výskyt OHSS a preventívne intervencie pre OHSS počas štúdie ESTHER 1 (4)

Ukazovateľ	Rekovelle (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 (2; 5)

Cieľom tejto štúdie bolo porovnať imunogenicitu lieku Rekovelle 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 liečbu, do ktorej boli počas štúdie ESTHER 1 randomizované. Dávkovací režim počas štúdie ESTHER 2 je uvedený v tabuľke nižšie.

Tabuľka 10 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	
	Rekovelle	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 (Rekovelle 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 Rekovelle a Gonal-f (v tomto poradí). U 188 pacientiek nebola dosiahnutá gravidita ani v druhom liečebnom cykle a preto im bol podaný tretí cyklus (Rekovelle 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 štúdi 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 štúdi ESTHER 2 v porovnaní so štúdiou ESTHER 1. Toto odráža populáciu štúdie ESTHER 2, do ktorej boli zaradení pacienti (v priemere starší pacienti) zo štúdie ESTHER 1 a zlyhali na liečbu.

Tabuľka 11 Miera pokračujúcej gravidity a miera pokračujúcej implantácie v štúdi 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 3	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 12 Frekvencia výskytu anti-FSH protilátok (pre-existujúcich a liečbou indikovaných) v štúdií 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

Referencie k prílohe 2

- 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.
- Ferring Pharmaceuticals A/S. *Clinical Overview. FE99049, Recombinant FSH. Solution for Injection.* 2015, data on file.
- 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.
- 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.
- EMA. *Assessment Report Rekovelle.* Dostupné na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003994/WC500220237.pdf.

Príloha č.3 Významné súhrnné články z odbornej literatúry

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.