



IGNORANTIA NOCET

Rekovellet[®] (folitropina delta) w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków

Analiza kliniczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 16.03.2018 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszek

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszek@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

zarejestrowana w Sądzie Rejonowym dla m.st. Warszawy, XIII Wydział Gospodarczy Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; ⊗ Opis przeglądu systematycznego; ⊗ Sprawdzenie i opis wyników; ⊗ Podsumowanie i wnioski końcowe; ⊗ Ograniczenia i dyskusja; ⊗ Uzupełniająca analiza bezpieczeństwa.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; ⊗ Ekstrakcja wyników.

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	8
1. Cel analizy.....	23
2. Metodyka.....	23
3. Przegląd systematyczny	26
3.1. Źródła danych	26
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	27
3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne	27
3.3.1. Strategia wyszukiwania	27
3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	28
3.3.3. Badania włączone	29
3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne.....	32
3.4.1. Strategia wyszukiwania	32
3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	32
3.4.3. Badania włączone	35
3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla pozostałych komparatorów	39
3.6. Ocena jakości badań.....	41
3.7. Włączone badania pierwotne	42
3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych	42
3.7.2. Punkty końcowe	50

3.7.3. Ocena w skali GRADE	60
3.7.4. Ekstrakcja danych	61
3.7.5. Ocena jakości informacji	61
3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	65
3.9. Ocena skuteczności FOL DELTA vs FOL ALFA.....	68
3.9.1. Pierwszorzędowe punkty końcowe.....	68
3.9.2. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące ciąży.....	79
3.9.3. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące odpowiedzi jajników i embriologii	95
3.10. Ocena bezpieczeństwa FOL DELTA vs FOL ALFA.....	134
3.10.1. Zgon.....	134
3.10.2. Działania niepożądane	136
3.10.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane.....	139
3.10.4. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	144
3.10.5. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	169
3.10.6. Pozostałe najczęściej występujące zdarzenia niepożądane	170
3.11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	173
3.12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	175
3.12.1. Komunikat <i>PRAC 2017</i>	175
3.12.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w <i>ChPL Rekovelle®</i>	175
3.12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu <i>EPAR 2016</i>	181
3.12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy <i>ADRReports</i>	181

3.12.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy <i>WHO UMC</i>	183
4. Ograniczenia	185
5. Podsumowanie i wnioski końcowe	187
6. Dyskusja	197
7. Załączniki	206
7.1. Zakończone, trwające lub planowane badania kliniczne.....	206
7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	209
7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	210
7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	211
7.4.1. Badanie <i>ESTHER-1</i>	211
7.4.2. Badanie <i>ESTHER-2</i>	216
7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	219
7.6. Skale oceny jakości badań	219
7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	224
7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	225
8. Spis tabel	227
9. Spis rysunków	231
10. Bibliografia	232

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AMH	ang. <i>anti-müllerian hormone</i> – hormon antymüllerowski
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ART	ang. <i>Assisted Reproductive Technologies</i> – techniki rozrodu wspomaganego
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
COS	ang. <i>controlled ovarian stimulation</i> – kontrolowana stymulacja jajników
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FOL ALFA	folitropina alfa
FOL DELTA	folitropina delta
FSH	ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> – hormon folikulotropowy, folitropina
GnRH	ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> – hormon uwalniający gonadotropinę
GRADE	ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
hCG	ang. <i>human chorionic gonadotropin</i> – gonadotropina kosmówkowa
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICH	ang. <i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> – międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi
ICSI	ang. <i>intracytoplasmic sperm injection</i> – docytoplazmatyczna mikroiniekcja plemnika
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – zakres ćwiartkowy
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
IVF	ang. <i>in vitro fertilization</i> – zapłodnienie pozaustrojowe
j.m.	jednostka międzynarodowa
kw	ang. <i>key words</i> – słowa kluczowe
LH	ang. <i>lutinizing hormone</i> – hormon luteinizujący

Skrót	Rozwinięcie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja ITT
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OHSS	ang. <i>ovarian hyperstimulation syndrome</i> – zespół nadmiernej stymulacji jajników
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ot	ang. <i>original title</i> – tytuł oryginalny
Peto OR	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PP	ang. <i>per protocol</i> – populacja zgodna z protokołem
PRAC	ang. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
pt	ang. <i>publication type</i> – typ publikacji
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	badanie ultrasonograficzne
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), w ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Rekovelletm (folitropina delta) stosowanego u kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

METODYKA

Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. W ramach analizy klinicznej wykonano przegląd systematyczny zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0.

WYBÓR KOMPparatorów I WYNIK PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Rekovelletm (folitropina delta), jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem przedstawionym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Rekovelletm* i obejmuje dorosłe kobiety poddane kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.

Zgodnie z wnioskowaniem przeprowadzonym w *Analizie problemu decyzyjnego*, uznano, iż w analizowanej populacji chorych komparatorami dla analizowanej interwencji, najlepiej odzwierciedlającymi aktualną praktykę kliniczną w Polsce i finansowanymi ze środków publicznych są inne gonadotropiny stosowane w kontrolowanej stymulacji jajników tj. folitropina alfa, folitropina beta, koryfolitropina alfa, urofolitropina i menotropina. Wybór

komparatorów jest zgodny z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz z Wytycznymi AOTMiT.*

W ramach wykonanego w niniejszej analizie I etapu przeglądu tj. przeglądu systematycznego opracowań wtórnych nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji. W ramach analizy odstąpiono od wyszukiwania przeglądów systematycznych dla innych gonadotropin w analizowanej populacji. Wyszukiwanie opracowań wtórnych dla innych gonadotropin uznano za niezasadne, gdyż folitropina delta jest innowacyjna. Wyróżnia się bowiem innym sposobem otrzymywania (z ludzkiej linii komórkowej, co wpływa na jej profil glikolizacji) oraz innym schematem dawkowania niż stosowane obecnie gonadotropiny, gdyż dawka dobierana jest indywidualnie dla pacjentki na podstawie stężenia AMH (ang. *anti-müllerian hormone* – hormon antymüllerowski) i masy ciała. Ponieważ w analizie klinicznej nie analizowano wyników z przeglądu systematycznego spełniającego kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania baz tj. przeglądu dla badań pierwotnych.

W wyniku przeprowadzonego II etapu przeglądu tj. przeglądu systematycznego badań pierwotnych do analizy włączono 1 badanie randomizowane, kontrolowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, z zaślepieniem oceniającego – badanie *ESTHER-1* (publikacja *Nyboe Andersen 2017*), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny delta stosowanej w zindywidualizowanym schemacie dawkowania, w porównaniu z konwencjonalną terapią folitropiną alfa, w kontrolowanej stymulacji jajników. Włączono do analizy także kontynuację badania *ESTHER-1*, czyli badanie *ESTHER-2* (abstrakt konferencyjny *Buur Rasmussen 2016*), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stymulacji jajników w drugim i trzecim cyklu stymulacji u kobiet, u których nie udało się uzyskać trwającej ciąży w badaniu *ESTHER-1*. Do raportu włączono także 2 abstrakty konferencyjne, w których przedstawiono dodatkowe dane do badania *ESTHER-1* (*Fernandez Sanchez 2017* i *LaMarca 2017*) oraz abstrakt konferencyjny *Havelock 2017*, w którym przedstawiono dodatkowe dane do badań *ESTHER-1* i *ESTHER-2*.

W analizie wykorzystano także dodatkowe wyniki do badania *ESTHER-1* i/lub *ESTHER-2* przedstawione w dokumentach *EMA 2017*, *ChPL Rekovel®* i w rejestrze EU Clinical Trials Register (*EU-CTR 2013-001616-30*).

W badaniach włączonych do analizy uczestniczyły głównie kobiety rasy białej (około 94% chorych, 79% chorych pochodziło z krajów Unii Europejskiej), w wieku rozrodczym (18-40 r.ż.),

o średniej wartości wskaźnika masy ciała wynoszącej około 23,5 kg/m¹, u których stwierdzona została niepłodność (o nieokreślonej przyczynie, niepłodność związana z nieprawidłowością w obrębie jajowodów, niepłodność związana z endometriozą stopnia I/II)² oraz kobiety u których u partnerów stwierdzono czynnik męski niepłodności. Badana w analizie populacja może zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Kobiety w badaniu przydzielono losowo, w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej. W grupie badanej chore otrzymywały folitropinę delta (FOL DELTA) podawaną podskórną w ramach zindywidualizowanego schematu dawkowania. Dawka dobierana była na podstawie stężenia AMH w surowicy oraz masy ciała. Maksymalna dzienna dawka wynosiła 12 µg. Dobrana indywidualnie dawka w czasie trwania cyklu stymulacji była stała. W grupie kontrolnej kobiety zostały poddane konwencjonalnej terapii folitropiną alfa (FOL ALFA) podawaną podskórną. Przez pierwsze 5 dni stymulacji dawka FOL ALFA wynosiła 150 j.m./dobę, następnie w trakcie trwania badania możliwa była zmiana podawanej dawki.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *ESTHER-1* miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności interwencji badanej w porównaniu do kontrolnej (*non-inferiority*) w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych tj. odsetka ciąży trwającej i wskaźnika utrzymującej się implantacji (populacja ogółem). Warunkiem potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* było odnotowanie wartości dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy między grupami powyżej wartości -8,0%. Przyjęta wartość dolnej granicy przedziału ufności dla analizowanej hipotezy została zaakceptowana przez EMA. W dokumencie *EMA 2017* podkreślono, że badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku oceny w podgrupach chorych, w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz w przypadku oceny bezpieczeństwa. W dokumencie podkreślono jednak, że 4 drugorzędowe punkty końcowe tj. pozytywny wynik testu na obecność gonadotropiny kosmówkowej, ciąża kliniczna, ciąża żywa i wskaźnik implantacji zostały uznane za uzupełniające w zakresie oceny hipotezy *non-inferiority* dla pierwszorzędowych punktów końcowych.

¹w badaniu uczestniczyły kobiety z niedowagą, wagą prawidłową, nadwagą i kobiety otyłe

²trwająca przez co najmniej rok przed randomizacją (dla chorych ≤37 r.ż.) lub co najmniej 6 miesięcy (dla kobiet ≥ 38 r.ż.) (nie dotyczy bezpłodności pochodzenia jajowodowego)

Przedstawione w raporcie wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych interpretowano w pierwszej kolejności na podstawie wartości wskazanych przez autorów badania. Dla drugorzędowych punktów końcowych w analizie skuteczności oraz punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa w niniejszym raporcie przedstawiono wartości różnic między grupami (wraz z przedziałami ufności) lub p-wartości, jeśli zostały one wskazane przez autorów badania. Brak wartości granicznej wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* w przypadku tych punktów końcowych uniemożliwia interpretację danych wskazanych przez autorów badania. Istotność statystyczną różnic między grupami określano w tych przypadkach w analizie na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania i/lub wartości samodzielnie obliczonej różnicy ryzyka (wraz z przedziałem ufności). Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować, jako wykazywanie, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna lub bezpieczna niż FOL ALFA.

Badanie *ESTHER-1* nie było zaślepienie dla chorych (w badaniu zaślepieno pod kątem przydzielonego leczenia badaczy, embriologów oraz personel laboratorium centralnego). W dokumencie *EMA 2017* podkreślono jednak, że dowody wskazane przez Wnioskodawcę wskazują, że zastosowano wszystkie dostępne środki, aby zapewnić zaślepienie m.in. badaczy i osób oceniających wyniki.

W badaniu *ESTHER-2* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny delta stosowanej w zindywidualizowanym schemacie dawkowania w porównaniu z konwencjonalną terapią folitropiną alfa, w powtarzanych cyklach kontrolowanej stymulacji. Badanie to zaprojektowane w celu oceny immunogenności folitropiny delta i folitropiny alfa (pierwszorzędowy punkt końcowy).

W wyniku przeszukania publikacji na stronach FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), ADRReports (ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports* – europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIPB) i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków), odnaleziono 5 publikacji spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, zawierające dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa ocenianej

technologii medycznej: *ChPL Rekovelletm*, dokument *EPAR 2016*, komunikat *PRAC³ 2017* i dane ze strony internetowej *ADRReports* oraz *WHO UMC*.

W ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących folitropinę delta względem pozostałych komparatorów tj. folitropiny beta, koryfolitropiny alfa, urofolitropiny i menotropiny, we wnioskowanej populacji chorych. W ramach niniejszej analizy spełniono minimalne wymagania opisane w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* tj. wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem. Należy także podkreślić, że zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w *Analizie problemu decyzyjnego*, wytyczne klinicznie wskazują na zasadność stosowania w analizowanej populacji chorych gonadotropin bez wskazywania na ich rodzaj. W omówionych w *Analizie problemu decyzyjnego* wytycznych klinicznych NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rekombinowanych gonadotropin i gonadotropin otrzymanych z moczu, na podstawie wyników przeglądu *van Wely 2011*, analizującego 42 randomizowane badania kliniczne. Wyniki przeglądu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między rekombinowanymi gonadotropinami i gonadotropinami otrzymanymi z moczu, w odniesieniu do częstości urodzenia żywego dziecka, częstości występowania ciąży klinicznej, częstości występowania poronienia i ciąży mnogiej oraz częstości występowania OHSS (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome* – zespół hiperstymulacji jajników). W związku z powyższym wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta względem pozostałych komparatorów powinny dać zbliżone wyniki jak w przypadku folitropiny alfa, przy czym porównania te byłyby gorszej jakości niż w przypadku folitropiny alfa (konieczne byłoby wykonanie porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną). Dlatego też w ramach analizy odstąpiono od wykonywania obarczonych określoną niepewnością porównań względem pozostałych komparatorów.

Skuteczność kliniczna

W badaniu *ESTHER-1* jako pierwszorzędowy punkt końcowy analizowano częstość występowania trwającej ciąży oraz wskaźnik utrzymującej się implantacji. Pierwszorzędowe

³ ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

punkty końcowe wyznaczone w badaniu *ESTHER-1* pozwalają na lepsze oszacowanie skuteczności leczenia niż liczba pobieranych komórek jajowych, gdyż według danych literaturowych liczba pobranych komórek jajowych, nie wpływa na szansę na uzyskanie ciąży klinicznej i urodzenie żywego dziecka.

W I cyklu COS (ang. *controlled ovarian stimulation* – kontrolowana stymulacja jajników) częstość występowania trwającej ciąży ogółem wynosiła 30,7% w grupie badanej i 31,6% w grupie kontrolnej, a wskaźnik utrzymującej się implantacji wynosił 35,2% w grupie badanej i 35,8% w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami wskazanymi przez autorów badania, dolna granica przedziału ufności dla częstości występowania trwającej ciąży i wskaźnika trwającej implantacji w populacji ogółem była powyżej wymaganej granicy dla hipotezy *non-inferiority* tj. powyżej -8,0%. Oznacza to, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna niż FOL ALFA w odniesieniu do częstości występowania trwającej ciąży i wskaźnika trwającej implantacji. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej pod kątem metody zapłodnienia, pierwotnej przyczyny bezpłodności, statusu pierwotnej bezpłodności i oceny pod kątem palenia tytoniu potwierdziły hipotezę *non-inferiority*.

Pierwotną analizę dotyczącą częstości występowania trwającej ciąży i wskaźnika utrzymującej się implantacji powtórzono także w podgrupach wydzielonych ze względu na wiek, wykonanie zabiegu pobrania komórek jajowych, przeniesienie blastocyst, liczbę przeniesionych blastocyst i stężenie AMH. Dane odnośnie procentowej różnicy pomiędzy grupami (wraz z przedziałami ufności) dla częstości występowania trwającej ciąży zostały przedstawione w publikacji *EMA 2017* dla obu analizowanych populacji chorych jedynie dla podgrup wyszczególnionych ze względu na wykonanie zabiegu pobrania komórek jajowych i przeniesienie blastocyst. Wskazane w publikacji *EMA 2017* wartości przedziału ufności potwierdzają hipotezę *non-inferiority*. Dodatkowo w publikacji *EMA 2017* przedstawiono dane dotyczące procentowej różnicy między grupami dla wskaźnika trwającej implantacji i częstości występowania trwającej ciąży dla podgrupy kobiet z AMH < 15 pmol/l. Dolna granica przedziału ufności w tym przypadku znajdowała się poniżej wartości wymaganej dla hipotezy *non-inferiority*. Przedstawione wyniki mogą wskazywać na mniejszą skuteczność FOL DELTA w odniesieniu do częstości występowania trwającej ciąży i wskaźnika utrzymującej się implantacji w tej podgrupie chorych. Należy jednak podkreślić, że w publikacji *EMA 2017* wskazano, że badanie *ESTHER-1* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku oceny w podgrupach, a otrzymany wynik może wynikać z zaburzeń procesu randomizacji chorych (brak stratyfikacji pod kątem wszystkich danych demograficznych i pełna porównywalność populacji w podgrupach mogła nie zostać

zachowana) i nie ma on istotnego znaczenia klinicznego. W przypadku pozostałych analizowanych wyników, dla których nie przedstawiono w dostępnych publikacjach danych dotyczących różnic między grupami (wraz z przedziałami ufności), określono istotność statystyczną dla różnic między grupami na podstawie samodzielnie obliczonego parametru różnicy ryzyka (wraz z przedziałem ufności). Dla większości ocenianych podgrup chorych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do wskaźnika utrzymującej się implantacji i trwającej ciąży. Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować, jako wykazywanie, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna od FOL ALFA. Jedynie w przypadku podgrupy chorych w wieku 38-40 r.ż. odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji dla wskaźnika utrzymującej się implantacji. Podgrupa ta stanowiła 15% ogólnej populacji uczestniczącej w badaniu. Wynik ten może wskazywać na istnienie zależności między efektem terapeutycznym stymulacji a wiekiem chorych. W dokumencie *EMA 2017* wskazano jednak, że Wnioskodawca dostarczył dane dla wskaźnika utrzymującej się implantacji w poszczególnych podgrupach wiekowych różniących się między sobą o 1 rok. Analiza ta wykazała brak trendu w kierunku obniżonej skuteczności stymulacji FOL DELTA wraz z obniżaniem się wieku chorych. Dlatego też ostatecznie spełnienie warunku dla hipotezy *non-inferiority* w przypadku pierwszorzędných punktów końcowych zostało zaakceptowane przez EMA.

W kolejnych cyklach stymulacji częstość występowania trwającej ciąży utrzymywała się na zbliżonym poziomie i wynosiła w grupie badanej 27,8% w cyklu II i 27,4% w cyklu III, zaś w grupie kontrolnej odpowiednio 25,7% w cyklu II i 28,0% w cyklu III. Różnice między grupami tak jak w przypadku I cyklu COS nie były istotne statystycznie. Wskaźnik utrzymującej się implantacji w II cyklu COS wynosił 28,7% w grupie badanej i 25,5% w grupie kontrolnej. W III cyklu wskaźnik ten wynosił odpowiednio 25,0% i 28,9%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Skumulowany wskaźnik trwającej ciąży (po wykluczeniu cykli kriopreserwowanych) po 3 cyklach stymulacji wynosił 45,1% w grupie stosującej FOL DELTA i 45,7% w grupie otrzymującej FOL ALFA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Brak istotnych statystycznie różnic między grupami wykazano w niniejszym raporcie także dla drugorzędnych punktów końcowych dotyczących ciąży m.in. częstości urodzenia żywego dziecka, średniej masy urodzeniowej żywych noworodków, wieku ciążowego, częstości występowania ciąży klinicznej, częstości występowania ciąży żywej i wskaźnika implantacji. Skumulowany wskaźnik żywych urodzeń (po wykluczeniu cykli kriopreserwowanych) po 3

cyklach stymulacji wynosił 43,9% w grupie stosującej FOL DELTA i 44,5% w grupie otrzymującej FOL ALFA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W dokumencie EMA podkreślono, że 4 drugorzędowe punkty końcowe tj. pozytywny wynik testu na obecność gonadotropiny kosmówkowej, ciąża kliniczna, ciąża żywa i wskaźnik implantacji zostały uznane za uzupełniające w zakresie oceny hipotezy *non-inferiority* dla pierwszorzędowych punktów końcowych. W związku z powyższym brak istotnych statystycznie różnic między grupami dla tych punktów końcowych może być interpretowany jako potwierdzenie hipotezy *non-inferiority*.

W badaniu *ESTHER-1* całkowita dawka zastosowanej gonadotropiny była istotnie statystycznie mniejsza w grupie badanej niż kontrolnej (zarówno według obliczeń własnych i p-wartości wskazanej przez autorów publikacji), pomimo zbliżonego czasu trwania stymulacji w obu grupach. Prośbę badacza o dostosowanie dawki gonadotropiny odnotowano u 221 (33,2%) kobiet w grupie badanej i u 243 (36,8%) kobiet w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p-wartość=0,178). Zgodnie z protokołem badania ostatecznie dostosowanie dawki wdrożono jedynie w grupie kontrolnej⁴. Co ważne, mimo iż w trakcie stymulacji w grupie badanej dostosowywanie dawki na prośbę badacza nie było dozwolone, istotnie statystycznie więcej kobiet w grupie stosującej FOL DELTA osiągnęło docelową odpowiedź jajników tj. 8-14 oocytów, niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 43,3% vs 38,4%, p-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła 0,019). Utrzymanie stałej dawki gonadotropiny w czasie trwania stymulacji pozwala na uproszczenie instrukcji stosowania folitropiny delta oraz zmniejszenie zapotrzebowania na monitorowanie stosowania się chorych do zaleceń. Docelowa odpowiedź jajników została ustalona na poziomie nie wyższym niż 14 oocytów, gdyż dane literaturowe wskazują, że dla tej wartości istnieje zależność liniowa między liczbą oocytów a wskaźnikiem żywych urodzeń. Dla wartości powyżej 15 oocytów nie wykazano zwiększenia wskaźnika żywych urodzeń, ale ryzyko wystąpienia OHSS wzrasta wykładniczo. Chociaż docelowa liczba oocytów może być potencjalnie postrzegana, jako niska, ustalenie wyższego progu docelowego powodowałoby zwiększenie ryzyka wystąpienia OHSS. Ponadto w przypadku wytworzenia się więcej niż 15 oocytów zwiększa się ryzyko wystąpienia dyskomfortu w jamie brzusznej.

⁴dawka folitropiny delta była ustalona na stałym poziomie w czasie trwania cyklu stymulacji, dlatego nie zastosowano dostosowania dawki u chorych w grupie badanej, a jedynie dawka folitropiny alfa mogła zostać zwiększona lub obniżona do dawki maksymalnej wynoszącej 450 j.m.

W badaniu *ESTHER-1* nieprawidłowa odpowiedź jajników tj. <4 lub ≥ 15 oocytów u chorych z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, wystąpiła w przypadku 26,6% chorych stosujących FOL DELTA i 31,3% chorych otrzymujących FOL ALFA. Mniej niż 4 lub ≥ 20 oocytów także osiągnięto rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej tj. u odpowiednio 14,5% vs 18,4% chorych. Różnice między grupami w obu przypadkach nie były jednak istotne statystycznie według obliczeń własnych analityków. P-wartości wskazane przez autorów publikacji wskazują jednak na występowanie znamiennej statystycznie różnicy między grupami, na korzyść badanej interwencji.

Wśród kobiet z potencjalnym ryzykiem wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi na stymulację (tj. kobiet z AMH <15 pmol/l) w grupie badanej, w porównaniu do grupy kontrolnej, uzyskano istotnie statystycznie więcej oocytów (średnie wartości wynosiły odpowiednio 8,0 vs 7,0) i istotnie statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i wskazań autorów publikacji) mniejszą częstość występowania niewystarczającej odpowiedzi na stymulację (<4 oocyty uzyskano odpowiednio u 11,8% vs 17,9% chorych). Wśród kobiet z potencjalnym ryzykiem wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na stymulację tj. AMH >15 pmol/l), zastosowanie FOL DELTA było związane z istotnie statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i wskazań autorów publikacji) mniejszą liczbą uzyskanych oocytów (średnie wartości wynosiły odpowiednio 11,6 vs 13,3) i mniejszą częstością występowania nadmiernej odpowiedzi jajników (≥ 15 lub 20 oocytów) niż w grupie kontrolnej.

W badaniu *ESTHER-2* nieprawidłowa odpowiedź jajników tj. <4 lub ≥ 15 oocytów u chorych z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, wystąpiła w przypadku 22,4% chorych stosujących FOL DELTA i 19,5% chorych otrzymujących FOL ALFA w cyklu II COS oraz u odpowiednio 19,6% i 20,0% chorych w cyklu III. Mniej niż 4 lub ≥ 20 oocytów osiągnięto u odpowiednio 11,2% chorych w obu grupach w II cyklu stymulacji oraz u 13,0% chorych stosujących FOL DELTA i 13,3% chorych otrzymujących FOL ALFA w III cyklu COS. Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Nadmierną odpowiedź jajników tj. powstanie 25-35 pęcherzyków o średnicy ≥ 12 mm, wymagającą zastosowania agonisty GnRH (ang. *gonadotropin-releasing hormone* – hormon uwalniający gonadotropinę), stwierdzono rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej tj. u 10 (1,5%) kobiet w grupie badanej i u 23 (3,5%) kobiet w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji (p-wartość wynosiła 0,019).

Średnia liczba pobranych oocytów wynosiła w ogólnej populacji chorych w badaniu *ESTHER-1* 9,6 w grupie badanej i 10,1 w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była

istotna statystycznie. W przypadku oceny w podgrupie chorych ze stężeniem AMH poniżej 15 pmol/l, istotnie statystycznie więcej pobranych komórek odnotowano w grupie badanej niż kontrolnej (wartość średnia wynosiła odpowiednio 8,0 i 7,0 a p-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła 0,004). W podgrupie chorych z AMH ≥ 15 pmol/l, średnia liczba pobranych komórek jajowych wynosiła 11,6 w grupie badanej i 13,3 w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie (p-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła 0,002).

W badaniu *ESTHER-1* w przypadku pozostałych analizowanych drugorzędowych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi jajników i embriologii tj. częstości pobrania oocytów, średniej liczby zapłodnionych oocytów, wskaźnika zapłodnienia, liczby zarodków w 3. dniu, średniej liczby blastocyst w 5. dniu, częstości krioprezerwacji blastocyst i częstości przeniesienia blastocyst oraz średniej liczby przeniesionych blastocyst, nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami (zarówno według obliczeń własnych jak i na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania).

W badaniu *ESTHER-2* w II i III cyklu COS nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do całkowitej liczby blastocyst w 5. dniu i liczby blastocyst dobrej jakości oraz w odniesieniu do wskaźnika zapłodnienia. U kobiet z pobranymi oocytami, średnia całkowita liczba zarodków w 3. dniu i liczba zarodków dobrej jakości była większa w grupie stosującej FOL DELTA niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. W III cyklu COS nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do całkowitej liczby zarodków w 3. dniu i liczby zarodków dobrej jakości.

Bezpieczeństwo

U chorych uczestniczących w programie badań klinicznych dla FOL DELTA nie odnotowano wystąpienia przypadków zgonu.

W badaniu *ESTHER-1* działania niepożądane ogółem odnotowano u 17% chorych w grupie badanej i 13,8% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W ramach tej kategorii u chorych uczestniczących w badaniu *ESTHER-1* najczęściej występowały ból głowy (5,3% chorych w grupie badanej vs 4,5% w grupie kontrolnej), dyskomfort w obrębie miednicy (odpowiednio 3,8% vs 3,2%), OHSS (3% vs 3,6%), ból miednicy (2% vs 2,6%) oraz ból przydatków (1,2% vs 0,6%). W kolejnych cyklach COS częstości występowania wymienionych zdarzeń były niższe niż w I cyklu.

Zespół hiperstymulacji jajników jest najpoważniejszym potencjalnym zagrożeniem związanym z procesem stymulacji jajników. W przebiegu OHSS występuje wzrost przepuszczalności naczyń krwionośnych na skutek zwiększonego wydzielania przez jajniki szeregu substancji wazoaktywnych. Wczesna postać zespołu hiperstymulacji jajników zwykle występuje po wyzwoleniu ostatecznego dojrzewania pęcherzyków i jest związana z nadmierną reakcją jajników na egzogennie podawaną gonadotropinę. Do późnego rozwoju OHSS może dojść w wyniku zmian hormonalnych zachodzących w ciąży w wyniku endogennego wydzielania tego hormonu. Szczególnie poważne są przypadki występowania zespołu hiperstymulacji w trakcie ciąży. Potencjalnie OHSS może doprowadzić do wystąpienia zgonu. W praktyce klinicznej lekarze muszą podjąć działania w przypadku wystąpienia ryzyka rozwoju OHSS. Dlatego też w badaniu *ESTHER-1* oceniano częstość występowania OHSS ogółem, wczesnego OHSS i późnego OHSS oraz analizowano częstość stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS. Częstość występowania OHSS ogółem (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu *ESTHER-1* odnotowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej tj. u 23 (3,5%) chorych stosujących FOL DELTA oraz u 32 (4,8%) chorych stosujących FOL ALFA. OHSS ogółem o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia także wystąpił rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej tj. u 2,1% chorych w grupie badanej i 2,9% chorych w grupie kontrolnej. W obu przypadkach różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanej przez autorów badania). W przypadku oceny częstości stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS wykazano w badaniu *ESTHER-1* istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji (p-wartość wynosiła 0,005). Interwencje zapobiegające OHSS zastosowano bowiem u 15 (2,3%) chorych w grupie badanej i 30 (4,5%) chorych w grupie kontrolnej. W grupie badanej jedynie 2 kobiety były hospitalizowane z powodu wystąpienia OHSS, a średni czas trwania hospitalizacji wynosił 4 dni. Dla porównania w grupie kontrolnej hospitalizacji poddano 6 kobiet i średni czas trwania hospitalizacji wynosił 8,7 dni. W przypadku łącznej oceny częstości występowania OHSS i/lub zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS, odnotowano istotną statystycznie (w opinii autorów badania) różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji m.in. w przypadku oceny występowania wczesnego OHSS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia u kobiet z zespołem policystycznych jajników, u których występowała owulacja (zdarzenie wystąpiło u 7,7% chorych w grupie badanej i 26,7% w grupie kontrolnej, p-wartość wynosiła 0,001).

W II cyklu COS wczesny OHSS (wszystkie stopnie nasilenia) wystąpił u 0,8% chorych w grupie badanej i u 2,3% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wczesny OHSS o umiarkowanym/ ciężkim stopniu nasilenia wystąpił zaś

istotnie statystycznie częściej w grupie FOL DELTA niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 0% vs 1,9% chorych). W III cyklu COS częstość występowania wczesnego OHSS (ogółem oraz o umiarkowanym/ ciężkim stopniu nasilenia) była zbliżona w obu grupach – nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami. Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w II i III cyklu COS także w odniesieniu do częstości stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS ogółem oraz częstości występowania wczesnego OHSS oraz/lub stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS.

W badaniu *ESTHER-2* ocena immunogenności stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Wiele czynników może wpływać na immunogenność białek terapeutycznych, w tym struktura molekularna, czystość produktu, formułacja i czas trwania leczenia oraz droga podania leków. Ocena przeciwciał nie stanowi rutynowej praktyki klinicznej i nie ma odpowiednich danych epidemiologicznych odnośnie częstości występowania tych przeciwciał w populacji ogólnej. W analizowanych badaniach przeciwciała oznaczano przed rozpoczęciem i po zakończeniu podawania leku. W dokumencie *EMA 2017* podkreślono, że w analizowanych badaniach definicje wyniku ujemnego i dodatniego na obecność przeciwciał przed zastosowaniem terapii oraz dodatniego na obecność przeciwciał powstałych w wyniku zastosowanej terapii były odpowiednie i zrozumiałe, a punkty czasowe wybrane do analizy obecności przeciwciał powstałych w wyniku leczenia także były odpowiednio dobrane, by umożliwić wykrycie obecności przeciwciał. W analizowanych badaniach częstość występowania przeciwciał była zbliżona do wcześniej występujących i nie zwiększała się wraz z powtarzaną ekspozycją (przed ekspozycją na lek częstość występowania przeciwciał wynosiła w grupie badanej 1,4%, po ekspozycji 1,1% w cyklu I, 0,8% w cyklu II i 1,1% w cyklu III). Ponadto częstość występowania przeciwciał w grupie badanej była zbliżona do wartości odnotowanych w grupie stosującej FOL ALFA (w cyklu II 0,4% oraz 1,1% w cyklu III). Nie wykazano w grupie badanej obecności indukowanych leczeniem przeciwciał o potencjale neutralizującym (0% w 3 cyklach). Powtarzane leczenie FOL DELTA u chorych z wcześniej występującymi przeciwciałami lub indukowanymi leczeniem nie zwiększało miana przeciwciał, nie było związane z obniżoną odpowiedzią jajników, nie zwiększało częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym. Ogółem immunogenność FOL DELTA została uznana za niską.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania analizowanych w niniejszym raporcie (częstości występowania wczesnej utraty ciąży, poronienia, częstości występowania ciąży mnogiej, częstości występowania reakcji anafilaktycznych lub zdarzeń skórnych związanych z układem immunologicznym, częstości

podania niewłaściwej dawki leku) oraz częstość występowania pozostałych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych tj. bólu głowy, wymiotów w ciąży, bólu miednicy, dyskomfortu w obrębie miednicy i bólu proceduralnego, w badaniu *ESTHER-1* nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W *CHPL Rekovel®* wskazano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia produktem leczniczym Rekovel® były: ból głowy, dolegliwości w obrębie miednicy, OHSS, ból miednicy, nudności, ból przydatków macicy i uczucie zmęczenia. Częstość występowania tych działań niepożądanych może zmniejszać się podczas powtarzanych cykli leczenia, co stwierdzono w badaniach klinicznych. Rzadkimi powikłaniami stymulacji jajników są skręt jajnika i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Immunogenność w odniesieniu do rozwoju przeciwciał anty FSH stanowi zaś potencjalne ryzyko leczenia gonadotropinami. W dokumencie *EPAR 2016* przedstawiono informacje, że Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Rekovel® przewyższają ryzyko i zalecił dopuszczenie go do stosowania w krajach Unii Europejskiej.

Według danych przedstawionych na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* do końca stycznia 2018 roku u chorych stosujących lek Rekovel® odnotowano następujące zdarzenia niepożądane: skręt przydatków (1 przypadek), OHSS (4 przypadki) i kwestię związaną ze stosowaniem produktu leczniczego (ang. *product use issue*).

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Rekovel® przeprowadzono na podstawie danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2017*. Do obecnie rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Rekovel® należy zespół hiperstymulacji jajników. Do potencjalnych zagrożeń należą zaś nadwrażliwość i immunogenność. W dokumencie *EMA 2017* wskazano, że wyniki badania *ESTHER-1* wskazują na nie mniejszą skuteczność folitropiny delta względem folitropiny alfa w stosunku do odsetka ciąży trwającej i wskaźnika utrzymującej się implantacji. Profil bezpieczeństwa folitropiny delta jest akceptowalny i zbliżony do profilu bezpieczeństwa folitropiny alfa. Stosunek korzyści do zagrożeń dla produktu leczniczego Rekovel® uznano więc za pozytywny.

WNIOSKI

Według Światowej Organizacji Zdrowia około 60-80 mln par na świecie dotkniętych jest problemem niepłodności. Rodzicielstwo jest istotnym elementem roli społecznej, czynnikiem rozwoju oraz sposobem samorealizacji. U par starających się o dziecko obserwuje się wiele problemów na tle emocjonalnym i egzystencjalnym, zaburzenia w relacjach partnerskich, niepokój, frustrację, poczucie winy, stany depresyjne lub odmiennie – nadmierną aktywność zawodową i społeczną. U niepłodnych par występuje wyższe ryzyko rozwodu w porównaniu do par posiadających dzieci. Znacznie częściej odnotowuje się u takich par również zaburzenia nerwicowe i zaburzenia somatyczne, które prowadzą do ograniczenia jakości życia.

Odpowiedź jajników na stymulację egzogennymi gonadotropinami determinuje wskaźnik żywych urodzeń i częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Lekarze wskazują na potrzebę zindywidualizowania doboru początkowej dawki gonadotropin na podstawie czynników predykcyjnych i markerów rezerwy jajnikowej w celu osiągnięcia optymalnej wydajności jajników i minimalizacji ryzyka wystąpienia nadmiernej odpowiedzi i rozwoju OHSS.

Substancja aktywna w produkcie leczniczym Rekovellet[®] tj. folitropina delta jest ludzkim rekombinowanym hormonem folikulotropowy, należącym do farmakoterapeutycznej klasy gonadotropin. Folitropina delta otrzymywana jest z ludzkiej linii komórkowej. W Polsce dostępne są inne rekombinowane FSH (ang. *follicle-stimulating hormone* – hormon folikulotropowy, folitropina) np. folitropina alfa i folitropina beta oraz ich preparaty biopodobne, otrzymywane z linii komórkowej jajnika chomika chińskiego. Dostępny jest także FSH uzyskany z ludzkiego moczu menopauzalnego. Folitropina delta ma inny profil glikolizacji niż inne rekombinowane FSH i podawana w równych dawkach (j.m.) indukuje wyższą odpowiedź jajników. Z tej przyczyny i biorąc pod uwagę potrzebę poprawy możliwości przewidywania odpowiedzi jajników, opracowany schemat dawkowania dla folitropiny delta, dostosowany jest do poszczególnych chorych. Dawka zależy od masy ciała gdyż ta wpływa na ekspozycję na lek oraz od stężenia AMH. Stężenie AMH może obecnie być mierzone w surowicy krwi na podstawie automatycznego testu w dowolnym momencie cyklu menstruacyjnego i może stanowić czynnik predykcyjny odpowiedzi jajników na COS.

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, że zastosowanie zindywidualizowanego schematu dawkowania folitropiny delta pozwala uzyskać nie mniejszą skuteczność leczenia w odniesieniu do odsetka trwającej ciąży i wskaźnika utrzymującej się implantacji w porównaniu do podawanej konwencjonalnie folitropiny alfa, powoduje istotnie

statystycznie mniejszą częstość występowania niewystraczającej odpowiedzi na stymulację u chorych z ryzykiem wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi, oraz istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania nadmiernej odpowiedzi u chorych z ryzykiem wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na stymulację oraz istotnie statystycznie mniejszą częstość zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS. Zastosowanie schematu dawkowania opartego na stężeniu AMH i masie ciała pozwala na spersonalizowanie opieki zdrowotnej w kontrolowanej stymulacji jajników i zoptymalizowanie odpowiedzi na stymulację. W leczeniu zaburzeń płodności, produkt leczniczy Rekovel® jest pierwszym zarejestrowanym lekiem, w którym stosowany jest zindywidualizowany schemat dawkowania oparty na stężeniu AMH i masie ciała.

W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce klinicznej i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rekovel® w kontrolowanej stymulacji jajników w celu wytworzenia mnogich pęcherzyków.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań* [17] celem analizy klinicznej dla leku Rekovellet[®] (folitropina delta), jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Rozpatrywana w ramach niniejszej analizy populacja docelowa (wnioskowana) dla produktu leczniczego Rekovellet[®] (folitropina delta), jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem przedstawionym w *Charakterystyce Produktu Leczniczego Rekovellet[®]* (ChPL) i obejmuje dorosłe kobiety poddane kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków [2].

2. Metodyka

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* analiza kliniczna powinna zawierać:

- ⊕ przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie:
 - ⊗ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym;
 - ⊗ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią;
 - ⊗ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań;
 - ⊗ metodyki badań;
- ⊕ wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych odnośnie opiniowanej technologii medycznej w populacji uwzględnionej we wniosku refundacyjnym.

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej [1], *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [17] oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 [7].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* przegląd systematyczny zawiera:

- ⊗ porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku jej braku – z inną technologią opcjonalną;
- ⊗ wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego;
- ⊗ opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;
- ⊗ opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;
- ⊗ charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:
 - ⊗ opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości/równoważności/ nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej;
 - ⊗ kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
 - ⊗ opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
 - ⊗ charakterystyki grupy osób badanych;
 - ⊗ charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
 - ⊗ wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;

-
- ⊗ informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem;
 - ⊗ wskazania źródeł finansowania badania;
 - ⊗ zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej;
 - ⊗ informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków) i FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Agencja ds. Żywności i Leków).
-

3. Przegląd systematyczny

Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie ze schematem PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*), zdefiniowanym w ramach *Analizy problemu decyzyjnego (APD)* [5], stanowiącym swoisty protokół dla m.in. niniejszej analizy.

3.1. Źródła danych

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- ⊗ Medline (przez Pubmed);
- ⊗ Embase (przez Ovid);
- ⊗ The Cochrane Library.

Dodatkowo w celu odnalezienia innych raportów oceny technologii medycznej oraz przeglądów systematycznych (opracowania wtórne) przeszukiwano bazę Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia (CRD, ang. *Centre for Reviews and Dissemination*).

Ponadto, szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków⁵ (ADRReports, ang. *European database of suspected adverse drug reaction reports*), FDA, URPLWMIpB i WHO UMC (ang. *World Health Organization Uppsala Monitoring Centre* – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Upsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

⁵ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

Ponadto, przeszukano odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków ██████████. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka ██████████ na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziałach 3.3.2 i 3.4.2.

3.3. I etap przeglądu – opracowania wtórne

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się do interwencji badanej (folitropina delta). W bazach Medline i Embase wykorzystano również zapytania odnoszące się do metodyki badań (badania pierwotne i wtórne – na tym etapie rozpatrywano jedynie badania wtórne). W bazie The Cochrane Library nie wprowadzono takiego ograniczenia, gdyż baza ta zawiera publikacje już pokategoryzowane pod względem metodyki. Na tym etapie analizy podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL⁶).

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskrytory: ti – tytuł (ang. *title*), ot – tytuł oryginalny (ang. *original title*), ab – abstrakt (ang. *abstract*), kw – słowa kluczowe (ang. *key words*), w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskrytor tn – nazwa handlowa (ang. *trade name*), a w odniesieniu do zapytań dotyczących metodyki zastosowano dodatkowo deskrytor pt – typ publikacji (ang. *publication type*). W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to odpowiednio *All fields* i *All text*).

⁶ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach The Cochrane Library

W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy i zaimplementowania ich do strategii, do każdego z wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słowniki haseł przedmiotowych *Medical Subject Headings* (MeSH – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce) i *EmTree – Tool* oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych⁷⁸.

W bazie CRD wyszukiwanie prowadzono z użyciem nazw substancji czynnej oraz nazwy handlowej interwencji badanej.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania bazy CRD przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były opracowania wtórne (przeglądy systematyczne⁹ z metaanalizami lub bez nich) spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), które zostało ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Bazy główne		

⁷ Wszystkie odnalezione synonimy zostały uwzględnione w przedstawionej w raporcie strategii wyszukiwania. Odstąpiono natomiast od włączania do strategii etapów wyszukiwania synonimów za pomocą deskryptorów MeSH czy Emtree – Tool w odpowiednich bazach informacji medycznych, gdyż zrobiono to na etapie tworzenia strategii wyszukiwania. Należy podkreślić, iż synonimów poszukiwano także w zasobach internetowych, przez co ich liczba może być większa niż wyszukana wyłącznie za pomocą słowników haseł przedmiotowych

⁸do strategii zaimplementowano jedynie synonimy dla folitropiny delta. Nie implementowano słów odnoszących się do gonadotropin ogółem lub odnoszących się do innych gonadotropin niż folitropina delta. Miało to na celu zachowanie czułości wyszukiwania

⁹przeglądy spełniające kryteria Cook [3]. Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośle kobiety poddawane kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków.	Niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	<p><u>Folitropina delta (FOL DELTA)</u> Zgodnie z <i>ChPL Rekovelletm</i> [2]: <u>Dawkowanie produktu leczniczego Rekovelletm jest ustalane indywidualnie dla każdej chorej.</u> W pierwszym cyklu leczenia, indywidualna dawka dobową będzie określana na podstawie stężenia AMH (ang. <i>anti-müllerian hormone</i> – hormon antymüllerowski w surowicy krwi) i masy ciała kobiety. Dla chorych z AMH <15 pmol/l dawka dobową wynosi 12 mikrogramów niezależnie od masy ciała. Dla kobiet z AMH ≥15 pmol/l dawka dobową zmniejsza się od 0,19 µg/kg masy ciała do 0,10 µg/kg masy ciała w miarę zwiększającego się stężenia AMH. Indywidualną dawkę dobową należy utrzymywać przez cały okres stymulacji (w danym cyklu). W kolejnych cyklach leczenia dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelletm należy utrzymać lub zmodyfikować stosownie do reakcji jajników pacjentki w poprzednim cyklu.</p> <p>Produkt leczniczy Rekovelletm jest przeznaczony do podawania podskórnego, najlepiej w ścianę jamy brzusznej.</p> <p>Komentarz: do analizy będą włączane jedynie badania, w których FOL DELTA stosowano według zindywidualizowanego schematu dawkowania. Badania, w których dawka nie była dobierana indywidualnie do każdej chorej na podstawie stężenia AMH i masy ciała, nie będą włączane do analizy.</p>	Inna niż wymieniona
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez nich).	Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne, badania pierwotne.
	Publikacje pełnotekstowe.	Artykuły nieopublikowane w pełnym tekście.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.3.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library¹⁰) odnaleziono 33 publikacje w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano bazę CRD, w której nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria włączenia.

¹⁰uwzględniono publikacje z zakładki dotyczących opracowań wtórnych (zakładki inne niż CENTRAL)

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.3.2 (zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

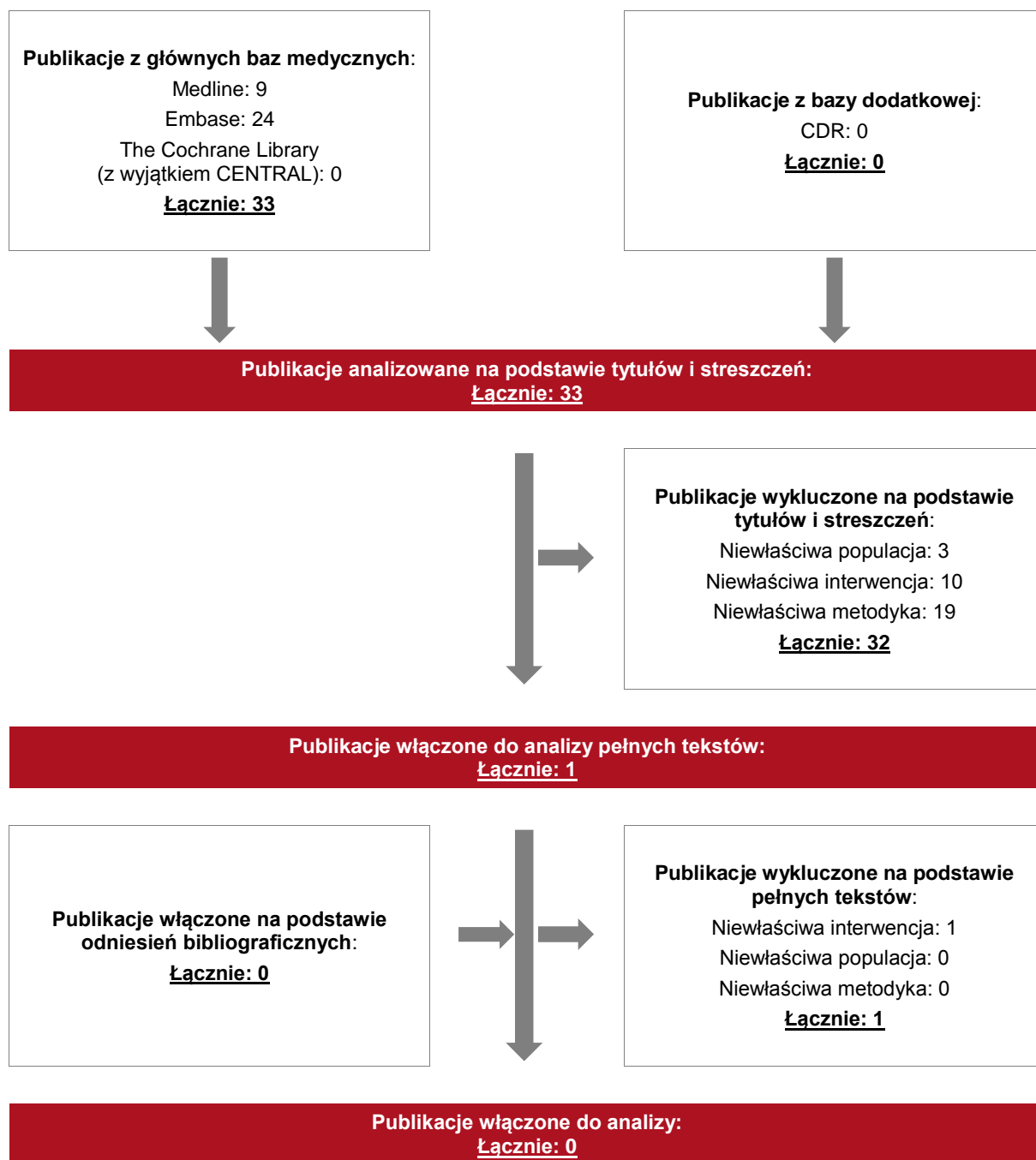
Folitropina delta jest rekombinowanym ludzkim FSH (ang. *follicle-stimulating hormone* – hormon folikulotropowy, folitropina). Pomimo iż nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji, w ramach analizy odstąpiono od wyszukiwania przeglądów systematycznych dla innych rekombinowanych gonadotropin w analizowanej populacji. Wyszukiwanie przeglądów systematycznych dla innych gonadotropin uznano za niezasadne, gdyż folitropina delta jest innowacyjna. Wyróżnia się bowiem innym sposobem otrzymywania (z ludzkiej linii komórkowej, co wpływa na profil glikolizacji) oraz innym schematem dawkowania niż dostępne obecnie gonadotropiny (dawka dobierana jest indywidualnie dla pacjentki na podstawie stężenia AMH i masy ciała).

Ponieważ w analizie klinicznej nie analizowano wyników z przeglądu systematycznego spełniającego kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania tj. przeglądu dla badań pierwotnych.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA¹¹ (Rysunek 1) [16]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

¹¹ang. *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I



3.4. II etap przeglądu – badania pierwotne

3.4.1. Strategia wyszukiwania

W II etapie wyszukiwania zastosowano w bazach głównych tę samą strategię wyszukiwania jak w etapie I (dokonano analizy tych samych abstraktów, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia i wykluczenia, które zostały przedstawione w rozdziale 3.4.2). Szczegółowy opis strategii wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 7.2. Na tym etapie przeszukiwania rozpatrywano jedynie badania pierwotne. Podczas przeszukiwania bazy The Cochrane Library przeszukiwano dane z zakładki CENTRAL, która dotyczy badań pierwotnych.

Na stronach ADRReports, EMA, FDA, URPLW MiPB, WHO UMC zastosowano także czułą strategię, wykorzystując nazwy substancji czynnej i handlowej interwencji badanej.

W rejestrach badań klinicznych *National Institutes of Health* oraz *EU Clinical Trials Register* szukano badań zakończonych, niezakończonych oraz planowanych dla ocenianej interwencji stosowanej u kobiet w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Dodatkowo na stronach EMA, FDA i w rejestrach badań klinicznych poszukiwano publikacji zawierających dodatkowe dane do badań włączonych do analizy w II etapie przeglądu.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami oraz badań pierwotnych umożliwiających pośrednie porównanie ocenianej interwencji z wybranym komparatorem, w przypadku braku badań umożliwiających porównanie bezpośrednie. W sytuacji, w której nie zostanie odnalezione badanie z grupą kontrolną, do analizy włączane będą badania jednoramienne.

Strategia wyszukiwania została utworzona w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne, na podstawie, których zostanie oceniona skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych.

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 7.2. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 7.3.

3.4.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były badania spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Poniższe kryteria zostały podzielone na trzy podetapy, pierwszy dotyczy przeszukania baz głównych (ocena skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji względem komparatorów), drugi natomiast dotyczy przeszukania strony EMA, FDA i rejestrów badań klinicznych pod kątem publikacji zawierających dodatkowe wyniki do badań włączonych do analizy, trzecia część dotyczy przeszukiwania baz dodatkowych (uzupełniająca analiza bezpieczeństwa).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap IIa – bazy główne		
Populacja	Dorosłe kobiety poddawane kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków.	Niezgodna z kryteriami włączenia.
Interwencja	<p><u>Folitropina delta (FOL DELTA)</u> Zgodnie z <i>ChPL Rekovelle</i>® [2]: <u>Dawkowanie produktu leczniczego Rekovelle</u>® jest ustalane indywidualnie dla każdej chorej. W pierwszym cyklu leczenia, indywidualna dawka dobową będzie określana na podstawie stężenia AMH i masy ciała kobiety. Dla chorych z AMH <15 pmol/l dawka dobową wynosi 12 mikrogramów niezależnie od masy ciała. Dla kobiet z AMH ≥15 pmol/l dawka dobową zmniejsza się od 0,19 µg/kg masy ciała do 0,10 µg/kg masy ciała w miarę zwiększającego się stężenia AMH. Indywidualną dawkę dobową należy utrzymywać przez cały okres stymulacji (w danym cyklu). W kolejnych cyklach leczenia dawkę dobową produktu leczniczego Rekovelle® należy utrzymać lub zmodyfikować stosownie do reakcji jajników pacjentki w poprzednim cyklu.</p> <p>Produkt leczniczy Rekovelle® jest przeznaczony do podawania podskórnie, najlepiej w ścianę jamy brzusznej.</p> <p>Komentarz: do analizy będą włączane jedynie badania, w których FOL DELTA stosowano według zindywidualizowanego schematu dawkowania. Badania, w których dawka nie była dobierana indywidualnie do każdej chorej na podstawie stężenia AMH i masy ciała, nie będą włączane do analizy.</p>	Inna niż wymieniona.
Komparatory	<p>Substancje czynne, które obecnie są finansowane w Polsce w kontrolowanej stymulacji jajników (COS, ang. <i>controlled ovarian stimulation</i>), w ramach grupy limitowej <i>Hormony płciowe – gonadotropiny</i> i są obecnie stosowane w ramach aktualnej praktyki klinicznej tj.: folitropina alfa, folitropina beta, koryfolitropina alfa, urofolitropina i menotropina.</p> <p>Szczegółowy opis komparatorów (w tym dawkowanie) przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> [5].</p>	Niezgodne z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję i komparator, włączano badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).	n/d
	Brak w przypadku badań jednoramiennych (jeśli konieczne było włączenie badania jednoramiennego tj. nie odnaleziono badań z grupą kontrolną).	n/d
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ liczba uzyskanych oocytów; ⊗ częstość występowania nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację (nadmierna lub niewystarczająca odpowiedź); ⊗ czas trwania stymulacji; ⊗ jakość zarodków; ⊗ wskaźnik implantacji; ⊗ wskaźnik ciąży (ciąże trwające, ciężce kliniczne); ⊗ odsetek zapłodnień; ⊗ poród żywego dziecka; ⊗ profil bezpieczeństwa (z uwzględnieniem częstości występowania zespołu nadmiernej stymulacji jajników i częstości zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi tego zespołu, częstości powstawania przeciwciał anti-FSH oraz częstości występowania ciąży mnogiej). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) Komentarz: w przypadku braku badań z grupą kontrolną do analizy włączano badania jednoramienne dla badanej interwencji.	Badania wtórne, opracowania poglądowe, opisy przypadków.
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa) Komentarz: w przypadku braku badań z grupą kontrolną do analizy włączano badania jednoramienne dla badanej interwencji.	
	Badania przeprowadzone z udziałem co najmniej 10 chorych w grupie (zarówno badania z grupą kontrolną, jak i badania jednoramienne).	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.
	Publikacje pełnotekstowe lub abstrakty konferencyjne. Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały dodatkowe wyniki do publikacji włączonych do analizy lub będą stanowiły jedyne dostępne źródło danych dla badań spełniających kryteria włączenia, ale nieopublikowanych w pełnym tekście.	Niezgodny z założonymi.
Podetap IIb – strona EMA, FDA i rejestry badań klinicznych		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji m.in.: <ul style="list-style-type: none"> ⊗ liczba uzyskanych oocytów; ⊗ częstość występowania nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację (nadmierna lub niewystarczająca odpowiedź); ⊗ czas trwania stymulacji; ⊗ jakość zarodków; ⊗ wskaźnik implantacji; ⊗ wskaźnik ciąży (ciąże trwające, cięższe kliniczne); ⊗ odsetek zapłodnień; ⊗ poród żywego dziecka; ⊗ profil bezpieczeństwa (z uwzględnieniem częstości występowania zespołu nadmiernej stymulacji jajników i częstości zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi tego zespołu, częstości powstawania przeciwciał anti-FSH oraz częstości występowania ciąży mnogiej). 	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dodatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych. Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Niezgodny z założonymi.
Podetap IIc – bazy dodatkowe (dodatkowa ocena bezpieczeństwa)		
Populacja	Jak w bazach głównych.	
Interwencja	Jak w bazach głównych.	
Komparator	n/d	
Punkty końcowe	Profil bezpieczeństwa.	Punkty końcowe dotyczące skuteczności, farmakokinetyki, farmakodynamiki itp.
Metodyka	Publikacje dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Inne niż wymienione.
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski i angielski.

3.4.3. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 58 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Dodatkowo przeszukano:

- ⊗ stronę internetową ADRReports, na której odnaleziono 1 publikację dla wyszukiwanej strategii;

- ⊕ stronę internetową EMA, na której odnaleziono łącznie 231 publikacji (łącznie pod kątem kryteriów dla podetapu IIb i IIc);
- ⊕ stronę internetową FDA, na której nie odnaleziono żadnej publikacji dla wyszukiwanej strategii (łącznie pod kątem kryteriów dla podetapu IIb i IIc);
- ⊕ stronę internetową URPLW MiPB, na której nie odnaleziono żadnej publikacji dla wyszukiwanej strategii;
- ⊕ stronę internetową WHO UMC, na której odnaleziono 1 publikację dla wyszukiwanej strategii.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 12 publikacji.

Do analizy włączono 1 badanie randomizowane, kontrolowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, z zaślepieniem oceniającego – badanie *ESTHER-1* (publikacja *Nyboe Andersen 2017 [25]*), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny delta stosowanej w zindywidualizowanym schemacie dawkowania w porównaniu z konwencjonalną terapią folitropiną alfa, w kontrolowanej stymulacji jajników w pierwszym cyklu IVF/ICSI.

Włączono do analizy także kontynuację badania *ESTHER-1*, czyli badanie *ESTHER-2* (abstrakt konferencyjny *Buur Rasmussen 2016 [19]*), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny delta stosowanej w kontrolowanej stymulacji jajników w drugim i trzecim cyklu IVF/ICSI u kobiet, u których nie udało się uzyskać trwającej ciąży w badaniu *ESTHER-1*.

Do raportu włączono także 2 abstrakty konferencyjne, w których przedstawiono dodatkowe dane do badania *ESTHER-1* (*Fernandez Sanchez 2017 [22]* i *LaMarca 2017 [24]*) oraz abstrakt konferencyjny *Havelock 2017 [23]*, w którym przedstawiono dodatkowe dane do badań *ESTHER-1* i *ESTHER-2*.

W analizie wykorzystano także dodatkowe wyniki do badania *ESTHER-1* i *ESTHER-2* przedstawione w dokumentach odnalezionych na stronie EMA: *EMA 2017 [21]* i *ChPL Rekovelle® [2]* i dodatkowe wyniki do badania *ESTHER-2* przedstawione w rejestrze EU Clinical Trials Register (*EU-CTR 2013-001616-30 [20]*).

Nie odnaleziono danych dotyczących efektywności praktycznej analizowanej interwencji.

Analizę bezpieczeństwa uzupełniono dodatkowymi danymi pochodzącymi z:

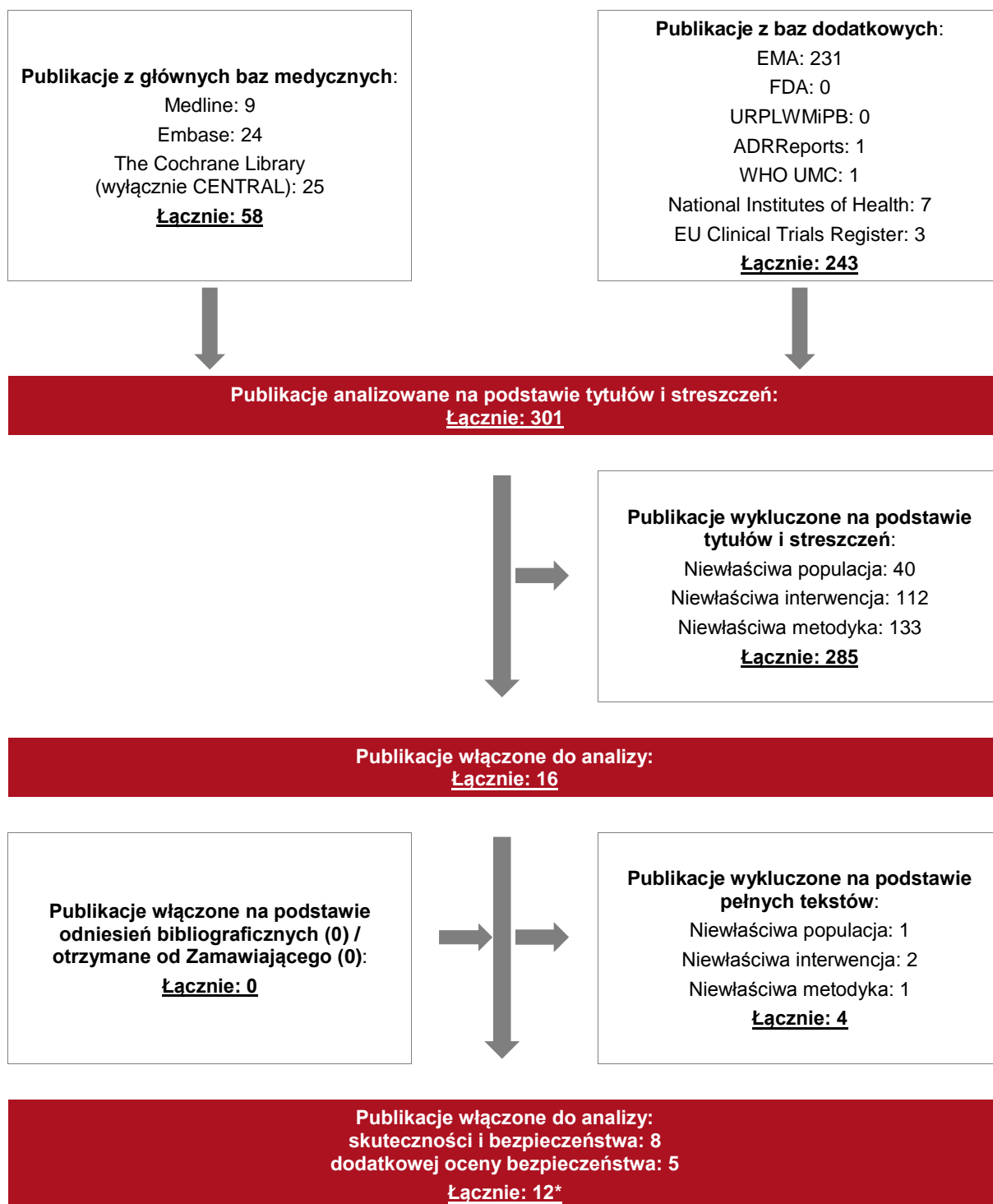
- ⊗ komunikatu *PRAC*¹² 2017 [29];
- ⊗ *ChPL Rekovele*®;
- ⊗ dokumentu *EPAR* 2016 [28];
- ⊗ ze strony internetowej *ADRReports* [27];
- ⊗ ze strony internetowej *WHO UMC* [26].

W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych *National Institutes of Health* odnaleziono 2 rekordy przedstawiające dane dotyczące włączonych do niniejszej analizy badań *ESTHER-1* i *ESTHER-2*. Również w rejestrze *EU Clinical Trials Register* zidentyfikowano 2 rekordy dotyczące wymienionych uprzednio badań. Dodatkowo w rejestrze badań klinicznych *National Institutes* zidentyfikowano rekord dotyczący badania obserwacyjnego wykonywanego w celu monitorowania stosowania leku Rekovele® w praktyce klinicznej u chorych, u których uprzednio nie wykonano IVF lub ICSI (rekrutacja chorych do badania nie została jeszcze rozpoczęta). Badania zestawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 7.1.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 7.5.

¹² ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* – Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II



*dokument *ChPL Rekovelletm* jest uwzględniony zarówno w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, jak i w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa

3.5. III etap przeglądu – badania pierwotne dla pozostałych komparatorów

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ*, w ramach analizy klinicznej dla produktu leczniczego Rekovellet[®], należy wykonać porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

W ramach II etapu przeglądu systematycznego dla ocenianej interwencji odnaleziono 2 badania bezpośrednio porównujące w populacji docelowej zindywidualizowany schemat dawkowania folitropiny delta względem jednego z finansowanych w Polsce oraz aktualnie stosowanych komparatorów tj. podawanej konwencjonalnie folitropiny alfa (badania *ESTHER-1* i *ESTHER-2*). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących folitropinę delta względem pozostałych komparatorów tj. folitropiny beta, koryfolitropiny alfa, urofolitropiny i menotropiny, we wnioskowanej populacji chorych.

Należy jednak podkreślić, że zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w *Analizie problemu decyzyjnego* [5], wytyczne klinicznie wskazują na zasadność stosowania w analizowanej populacji chorych gonadotropin bez wskazywania na ich rodzaj. W polskich wytycznych klinicznych podkreślono, że nie wykazano jednoznacznie przewagi konkretnego preparatu gonadotropin nad innymi. [REDACTED]

W wytycznych klinicznych NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence* – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii) [15], przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa rekombinowanych gonadotropin i gonadotropin otrzymanych z moczu, w kontrolowanej stymulacji jajników, na podstawie wyników przeglądu *van Welj 2011*, do którego włączono 42 randomizowane badania kliniczne.

Wyniki przeglądu wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między rekombinowanymi gonadotropinami i gonadotropinami otrzymanymi z moczu, w odniesieniu do częstości urodzenia żywego dziecka, częstości występowania ciąży klinicznej, częstości występowania poronienia i ciąży mnogiej oraz częstości występowania OHSS.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 3.

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa rekombinowanych gonadotropin i gonadotropin pochodzących z moczu, w kontrolowanej stymulacji jajników na podstawie przeglądu *van Wely 2011*

Badanie (publikacja)	Gonadotropiny rekombinowane		Gonadotropiny pochodzące z moczu		OR (95%CI)**	RD (95% CI)**	IS**	Jakość***
	n (%)	N	n (%)	N				
Urodzenie jednego żywego dziecka								
<i>Van Wely 2011</i>	894 (23,6)	3796	868 (24,5)	3543	0,95 (0,85; 1,06)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE	Bardzo niska
Ciąża kliniczna								
<i>Van Wely 2011</i>	1353 (27,8)	4864	1301 (28,2)	4618	0,98 (0,90; 1,07)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE	Bardzo niska
Poronienie								
<i>Van Wely 2011</i>	192 (5,8)	3329	166 (5,0)	3334	1,17 (0,94; 1,45)	0,01 (-0,003; 0,02)	NIE	Bardzo niska
Ciąża mnoga								
<i>Van Wely 2011</i>	232 (7,4)	3150	260 (8,2)	3179	0,89 (0,74; 1,07)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE	Niska
	232 (25,6)	906*	260 (26,3)	989*	0,97 (0,79; 1,19)	-0,01 (-0,05; 0,03)	NIE	
Zespół hiperstymulacji jajników								
<i>Van Wely 2011</i>	92 (2,3)	3994	73 (1,9)	3746	1,19 (0,87; 1,62)	0,004 (-0,003; 0,01)	NIE	Bardzo niska

*N=liczba ciąż

**na podstawie obliczeń własnych analityków

***ocena jakości wskazana w wytycznych *NICE 2013*

Źródło: opracowanie własne na podstawie wytycznych *NICE 2013* [15]

W ramach niniejszej analizy spełniono minimalne wymagania opisane w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań* [17] (wykonano porównanie z co najmniej 1 refundowanym i stosowanym obecnie w praktyce klinicznej komparatorem). Biorąc pod uwagę dane z przeglądu *Van Wely 2011*, zaprezentowane w wytycznych *NICE 2013* stwierdzono, że wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta względem pozostałych komparatorów powinny dać zbliżone wyniki jak w przypadku folitropiny alfa, przy czym porównania te byłyby gorszej jakości niż w przypadku folitropiny alfa (konieczne byłoby wykonanie porównań pośrednich przez wspólną referencję lub zestawień wyników z badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną). W związku z powyższym odstąpiono w ramach analizy od przeprowadzenia III etapu przeglądu systematycznego tj. przeszukiwania baz pod kątem badań pierwotnych dla pozostałych komparatorów.

3.6. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad¹³ [9]. W załączniku 7.5 przedstawiono wzór skali (Tabela 61).

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT ocenę wiarygodności badania z randomizacją tj. badania *ESTHER-1*¹⁴, przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny opisaną w *Cochrane Handbook* [7]. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.5 (Tabela 63).

Dodatkowo, wpływ jakości badań na wyniki poszczególnych punktów końcowych oceniono w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń) [6] (Tabela 62 w załączniku 7.6).

¹³ W badaniu *ESTHER-2* nie przeprowadzono randomizacji, ale w publikacji *EMA 2017* wskazano, że przydział chorych do grup w każdym powtarzanym cyklu stymulacji był identyczny jak w przypadku I cyklu stymulacji w randomizowanych badaniu *ESTHER-1* (w badaniu utrzymano przydział chorych do grup z badania *ESTHER-1*, przy czym do badania *ESTHER-2* nie włączono wszystkich chorych uczestniczących w badaniu *ESTHER-1*). W związku z powyższym badanie *ESTHER-2* również oceniono w skali Jadad

¹⁴W badaniu *ESTHER-2* nie przeprowadzono randomizacji

3.7. Włączone badania pierwotne

3.7.1. Charakterystyka włączonych badań pierwotnych

Badanie ESTHER-1

Do analizy włączono 1 badanie randomizowane, kontrolowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, z zaślepieniem oceniającego – badanie *ESTHER 1*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny delta stosowanej w zindywidualizowanym schemacie dawkowania w porównaniu z konwencjonalną terapią folitropiną alfa, w kontrolowanej stymulacji jajników.

Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *ESTHER-1* miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii kontrolnej (*non-inferiority*) dla pierwszorzędowych punktów końcowych. Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IIA wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Jakość badania oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (brak podwójnego zaślepienia oraz opisu metody zaślepienia).

Badanie przeprowadzone było w okresie pomiędzy 8 października 2013 roku i 11 maja 2015 roku. Obserwacja kobiet, które urodziły żywe dziecko została zakończona 11 stycznia 2016 roku. W badaniu *ESTHER-1* przedstawiono wyniki dla jednego (pierwszego) cyklu kontrolowanej stymulacji jajników. Maksymalny czas trwania kontrolowanej stymulacji wynosił 20 dni. Czas trwania obserwacji chorych zależał od punktu końcowego np. obecność trwającej ciąży analizowano 10-11 tygodni po implantacji, a obecność żywego noworodka oceniano 4 tygodnie po porodzie.

W badaniu *ESTHER-1* uczestniczyły kobiety w wieku rozrodczym (18-40 r.ż.), poddane pierwszemu cyklowi stymulacji w ramach procedury IVF/ICSI, u których stwierdzona została niepłodność (o nieokreślonej przyczynie, niepłodność związana z nieprawidłowością w obrębie jajowodów, niepłodność związana z endometriozą stopnia I/II)¹⁵ oraz kobiety u których u partnerów stwierdzono czynnik męski niepłodności. Warunkiem włączenia do badania było

¹⁵ trwająca przez co najmniej rok przed randomizacją (dla chorych ≤ 37 r.ż.) lub co najmniej 6 miesięcy (dla kobiet ≥ 38 r.ż.) (nie dotyczy bezpłodności pochodzenia jajowodowego)

występowanie regularnych cykli miesięczkowych trwających 24 - 35 dni (przypuszczalnie cykle owulacyjne).

Do badania włączono głównie kobiety rasy białej (około 94% w obu grupach, około 79% chorych pochodziło z krajów Unii Europejskiej), o średniej wartości wskaźnika masy ciała wynoszącej 23,7 kg/m² w grupie badanej i 23,3 kg/m² w grupie kontrolnej¹⁶. W chwili rozpoczęcia badania, badane grupy chorych były zrównoważone w odniesieniu do danych demograficznych i klinicznych. W analizowanej populacji niepłodność męska u partnera stwierdzona została u 40,3% chorych w grupie badanej oraz 39,3% w grupie kontrolnej, niepłodność o niewyjaśnionej przyczynie u 42,3 % kobiet w grupie badanej i 41,3% w grupie kontrolnej zaś niepłodność związana z czynnikiem jajowodowym została zdiagnozowana u 13,8% kobiet w grupie badanej i 14,5% w grupie kontrolnej. Średni czas trwania niepłodności wynosił około 35 miesięcy w obu grupach.

Kobiety w badaniu przydzielono losowo, w stosunku 1:1, do grupy badanej i kontrolnej. Stratyfikacji dokonano według wieku (<35, 35-37, 38-40 r.ż.) i ośrodka badawczego. Liczebność populacji w badaniu *ESTHER-1* była wysoka i wynosiła odpowiednio 665 kobiet w grupie badanej i 661 kobiet w grupie kontrolnej (analiza dla populacji mITT (ang. *modified intent-to-treat* – zmodyfikowana populacja ITT)). Ogółem do badania zrandomizowano 1 329 kobiet.

W grupie badanej chore otrzymywały folitropinę delta podawaną podskórną w ramach zindywidualizowanego schematu dawkowania. Dawka dobierana była na podstawie stężenia AMH w surowicy oraz masy ciała. Maksymalna dzienna dawka wynosiła 12 µg. Dobrana indywidualnie dawka w czasie trwania stymulacji była stała (brak dostosowywania dawki). W grupie kontrolnej kobiety zostały poddane konwencjonalnej terapii folitropiną alfa (FOL ALFA) podawaną podskórną. Przez pierwsze 5 dni stymulacji dawka FOL ALFA wynosiła 150 j.m./dobę. W trakcie trwania badania możliwe było zwiększenie lub zmniejszenie dawki FOL ALFA (maksymalnie 450 j.m./dobę). Obie terapie, zarówno folitropiną delta, jak i folitropiną alfa, rozpoczęte zostały w 2-3. dniu cyklu miesięczkowego. W obu grupach w 6. dniu stymulacji w badaniu zastosowano antagonistę GnRH (ang. *gonadotropin-releasing hormone* – hormon uwalniający gonadotropinę) tj. cetrotrelik (Cetrotide[®]) w dawce 0,25 mg/dobę.

¹⁶w badaniu uczestniczyły kobiety z niedowagą, wagą prawidłową, nadwagą i kobiety otyłe

Cel kontrolowanej stymulacji został osiągnięty, gdy 3 lub więcej pęcherzyków jajnikowych miało średnicę ≥ 17 mm. Kobietom, u których stwierdzono, że występuje mniej niż 25 pęcherzyków o średnicy większej, bądź równej 12 mm, podawano rekombinowane hCG (ang. *human chorionic gonadotropin* – gonadotropina kosmówkowa) – preparat Ovitrelle®, w dawce 250 μg w celu wyzwolenia dojrzewania pęcherzyków. W przypadku nadmiernego rozwoju pęcherzyków, tj. rozwoju 25 - 35 pęcherzyków ≥ 12 mm, badacz mógł zastosować kancelację cyklu lub wdrożyć agonistę GnRH (tryptorelinę, Gonapeptyl®) w dawce 0,2 mg. W przypadku, gdy więcej niż 35 pęcherzyków miało średnicę ≥ 12 mm, konieczne było przerwanie cyklu. Cykl był przerywany także w przypadku zbyt małej odpowiedzi jajników (< 3 pęcherzyki o średnicy ≥ 17 mm do 20. dnia).

Pobieranie komórek jajowych odbywało się 36 (± 2) godzin po uzyskaniu dojrzałości pęcherzyków. Oocyty mogły być poddane zapłodnieniu za pomocą metody IVF lub ICSI z zastosowaniem spermy partnera lub dawcy. Transfer pojedynczej blastocysty w 5. dniu wykonano u wszystkich kobiet ≤ 37 r.ż., oraz u kobiet ≥ 38 r.ż., u których dostępne były blastocysty 3BB lub większe. W pozostałych przypadkach przeprowadzono transfer 2 blastocyst.

Leczenie wspomagające w fazie lutealnej stanowił progesteron stosowany dopochwowo (Lutinus®/ Endometrin®) w dawce 100 mg 3 razy dziennie, od dnia pobrania komórek jajowych przez 13-15 dni do czasu wykonania testu na obecność hCG w surowicy celem potwierdzenia trwającej ciąży.

Zgodnie z protokołem badania, w celu zapobiegania rozwojowi wczesnego OHSS (ang. *ovarian hyperstimulation syndrome* – zespół nadmiernej stymulacji jajników) u kobiet uczestniczących w badaniu dozwolone były następujące opcje terapeutyczne: kancelacja cyklu w przypadku nadmiernej odpowiedzi jajników (≥ 25 pęcherzyków ≥ 12 mm), wyzwolenie dojrzewania pęcherzyków z zastosowaniem agonisty GnRH (25-35 pęcherzyków ≥ 12 mm), podanie agonisty dopaminy (gdzie u kobiety występowało ≥ 20 pęcherzyków ≥ 12 mm).

Badanie ESTHER-2

Do analizy włączono 1 badanie kontrolowane, bez randomizacji¹⁷, wieloosrodkowe, międzynarodowe, z zaślepieniem oceniającego, prowadzone metodą grup równoległych –

¹⁷ W publikacji EMA 2017 wskazano, że przydział chorych do grupy w każdym powtarzanym cyklu był identyczny jak w przypadku I cyklu stymulacji w badaniu ESTHER-1

badanie *ESTHER-2*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny delta stosowanej w zindywidualizowanym schemacie dawkowania w porównaniu z konwencjonalną terapią folitropiną alfa, w powtarzanych cyklach kontrolowanej stymulacji.

ESTHER-2 to badanie III fazy zaprojektowane w celu oceny immunogenności folitropiny delta i folitropiny alfa (pierwszorzędowy punkt końcowy), na podstawie obecności przeciwciał anty-FSH. Drugorzędowymi celami badania były ocena skuteczności, bezpieczeństwa i efektywności kosztowej. Badanie to zostało zaklasyfikowane do kategorii IIC wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii. Jakość badania oceniono za pomocą skali Jadad na odpowiednio 3 spośród 5 możliwych do uzyskania punktów (brak podwójnego zaślepienia oraz opisu metody zaślepienia).¹⁸

W badaniu *ESTHER-2* uczestniczyły kobiety poddane procedurze IVF/ICSI, w wieku 18-40 r.ż. w chwili randomizacji, które brały udział w badaniu *ESTHER-1* i u których nie udało się uzyskać trwającej ciąży. W badaniu *ESTHER-2* oceniano 2 cykle stymulacji (cykl II i cykl III). Do II cyklu COS włączono 252 chore w grupie badanej oraz 261 w grupie kontrolnej. W cyklu III wzięło udział 188 kobiet, u których nie udało się uzyskać trwającej ciąży w poprzednim cyklu (95 w grupie badanej oraz 93 w grupie kontrolnej). Przydział kobiet do grupy badanej i kontrolnej w każdym powtarzanym cyklu był identyczny jak w przypadku I cyklu stymulacji (chore, które otrzymały interwencję badaną otrzymywały ją również w 2 kolejnych cyklach).

W grupie badanej chore otrzymywały zindywidualizowaną terapię folitropiną delta. Dawka dobierana była na podstawie odpowiedzi jajników w I cyklu stymulacji w badaniu *ESTHER-1*. Przykładowo, gdy w I cyklu uzyskano mniej niż 4 oocyty dawkę FOL DELTA zwiększano o 50%, a gdy otrzymano 4-7 oocyty to dawkę zwiększono o 25%. W konsekwencji w badaniu *ESTHER-2* stosowano folitropinę delta także w dawkach poniżej i powyżej dawek stosowanych w badaniu *ESTHER-1*. Maksymalnie kobietom uczestniczącym w badaniu *ESTHER-2* podawano FOL DELTA w dawce 24 ug. W grupie kontrolnej kobiety zostały poddane konwencjonalnej terapii folitropiną alfa, której dawka także ustalana była w

¹⁸ W badaniu *ESTHER-2* nie przeprowadzono randomizacji, ale w publikacji EMA 2017 wskazano, że przydział chorych do grup w każdym powtarzanym cyklu stymulacji był identyczny jak w przypadku I cyklu stymulacji w randomizowanym badaniu *ESTHER-1* (w badaniu utrzymano przydział chorych do grup z badania *ESTHER-1*, przy czym do badania *ESTHER-2* nie włączono wszystkich chorych uczestniczących w badaniu *ESTHER-1*). W związku z powyższym badanie *ESTHER-2* również oceniono w skali Jadad, przyznając identyczną liczbę punktów jak w przypadku badania *ESTHER-1*

zależności od odpowiedzi jajników w poprzednim cyklu w badaniu *ESTHER-1*. Od 5. dnia stymulacji możliwe były modyfikacje dawki FOL ALFA.

W badaniu *ESTHER-2* przedstawiono wyniki dla drugiego i trzeciego cyklu kontrolowanej stymulacji jajników. Maksymalny czas trwania jednego cyklu kontrolowanej stymulacji wynosił 20 dni. Czas trwania obserwacji chorych zależał od punktu końcowego np. obecność trwającej ciąży analizowano 10-11 tygodni po implantacji.

Wstępną charakterystykę włączonych do analizy badań pierwotnych przedstawiono w poniższej tabeli, natomiast szczegółową charakterystykę zamieszczono w Załączniku (rozdział 7.4).

Tabela 4.
Charakterystyka badań ESTHER-1 i ESTHER-2

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
ESTHER-1	RCT ¹⁹ , IIA; <i>noninferiority</i>	Jadad: 3/5	Maksymalny czas trwania kontrolowanej stymulacji wynosił 20 dni (1 cykl stymulacji)	Kobiety w wieku rozrodczym (18-40 r.ż.), u których stwierdzona została niepłodność (o nieokreślonej przyczynie, niepłodność związana z nieprawidłowością w obrębie jajowodów, niepłodność związana z endometriozą stopnia I/II) oraz kobiety u partnerów, których stwierdzono czynnik męski niepłodności, o regularnych cyklach miesięczkowych, poddane pierwszemu cyklowi stymulacji w ramach procedury IVF/ICSI.	Grupa badana: N=665 (mITT) N=623 (PP ²⁰) Grupa kontrolna: N=661 (mITT) N=632 (PP)	FOL DELTA w zindywidualizowanym schemacie dawkowania Dawka dobierana na podstawie stężenia AMH i masy ciała (maksymalna dawka dobową wynosiła 12 µg). Rozpoczęcie terapii w 2-3. dniu cyklu menstruacyjnego. Podanie podskórne.	Konwencjonalna terapia FOL ALFA Dawka 150 j.m./dobę przez pierwsze 5 dni (możliwe modyfikacje w trakcie badania, maksymalnie 450 j.m./dobę). Rozpoczęcie terapii w 2-3. dniu cyklu menstruacyjnego. Podanie podskórne.
						W obu grupach 6. dnia stymulacji owulacji, wdrożono antagonistę GnRH (cetrotrelis, Cetrotide®) w dawce 0,25 mg/d dobę. Pobieranie komórek jajowych odbywało się 36 (± 2) godziny po uzyskaniu dojrzałości pęcherzyków. Oocyty mogły być poddane zapłodnieniu za pomocą metody IVF lub ICSI.	

¹⁹ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

²⁰ang. *per protocol* – populacja zgodna z protokołem

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						<p>Leczenie wspomagające</p> <p>Kobietom, u których stwierdzono, że występuje mniej niż 25 pęcherzyków o średnicy większej, bądź równej 12 mm, podawano rekombinowany hCG – Ovitrelle®, w dawce 250 µg w celu wyzwolenia dojrzenia pęcherzyków. W przypadku nadmiernego rozwoju pęcherzyków, tj. rozwoju 25 - 35 pęcherzyków ≥ 12 mm, badacz mógł zastosować kancelację cyklu lub wdrożyć agonistę GnRH (tryptorelinę, Gonapeptyl®) w dawce 0,2 mg.</p> <p>W fazie lutealnej dopochwowo podawano tabletki zawierające progesteron w dawce 100 mg 3 razy dziennie od dnia pobrania oocytu przez 13 -15 dni do czasu wykonania badania hCG w surowicy celem potwierdzenia trwającej ciąży.</p>	
ESTHER-2	Badanie kontrolowane, bez randomizacji; IIC	Jadad: 3/5 ²¹	Maksymalny czas trwania kontrolowanej stymulacji wynosił 20 dni w każdym cyklu (II i III cykl stymulacji)	Kobiety w wieku rozrodczym (18-40 r.ż.), u których stwierdzona została niepłodność (o nieokreślonej przyczynie, niepłodność związana z nieprawidłowością w obrębie jajowodów, niepłodność związana z endometriozą stopnia I/II) oraz kobiety u których u partnerów stwierdzono czynnik męski niepłodności, o	<p>Grupa badana: N=252 (cykl II) N=95 (cykl III)</p> <p>Grupa kontrolna: N=261 (cykl II) N=93 (cykl III)</p>	<p>FOL DELTA w zindywidualizowanym schemacie dawkowania</p> <p>Dawka dobierana na podstawie odpowiedzi jajników w cyklu I stymulacji w badaniu <i>ESTHER-1</i>. (Maksymalna dobowo dawka wynosiła 18 µg w cyklu II i 24 µg w cyklu III).</p>	<p>Konwencjonalna terapia FOL ALFA</p> <p>Dawka ustalana była w zależności od odpowiedzi jajników w poprzednim cyklu w badaniu <i>ESTHER-1</i>. Potencjalne dostosowanie dawki od 5. dnia cyklu stymulacji.</p>

²¹ W publikacji *EMA 2017* wskazano, że przydział chorych do grupy w każdym powtarzającym cyklu był identyczny jak w przypadku I cyklu stymulacji w badaniu *ESTHER-1*

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
				regularnych cyklach miesięczkowych, u których nie osiągnięto trwającej ciąży w badaniu <i>ESTHER-1</i> .			

3.7.2. Punkty końcowe

W niniejszej analizie przedstawiono następujące kategorie punktów końcowych z badań *ESTHER-1* i/lub *ESTHER-2*:

- ⊗ trwająca ciąża;
- ⊗ wskaźnik utrzymującej się implantacji;
- ⊗ punkty dotyczące ciąży (urodzenie żywego dziecka, żywy noworodek w 4. tygodniu po porodzie, masa urodzeniowa żywych noworodków, wiek ciążowy, pozytywny wynik testu na obecność hCG, ciąża kliniczna, ciąża żywa, wskaźnik implantacji);
- ⊗ punkty końcowe dotyczące odpowiedzi jajników i embriologii (czas trwania stymulacji jajników, całkowita dawka zastosowanej folitropiny, dostosowanie dawki folitropiny, liczba i rozmiar pęcherzyków podczas stymulacji, odpowiedź na stymulację, liczba pobranych oocytów, częstość pobrania oocytów, liczba zapłodnionych oocytów, liczba zarodków, liczba blastocyst, krioprezerwacja blastocyst, liczba przeniesionych blastocyst);
- ⊗ profil bezpieczeństwa (zgon, działania niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, pozostałe zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia).

Szczegółowy opis dotyczący analizy statystycznej i sposobu interpretacji wyników zamieszczono w rozdziale 3.8.

W badaniu *ESTHER-1* jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano odsetek trwających ciąż oraz wskaźnik utrzymującej się implantacji. W badaniu zakładano potwierdzenie nie mniejszej skuteczności FOL DELTA względem FOL ALFA (hipoteza *non-inferiority*) dla pierwszorzędowych punktów końcowych. W badaniu *ESTHER-1* hipoteza *non-inferiority* została spełniona, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności wynosiła powyżej -8,0% (dla populacji mITT i PP) dla obu pierwszorzędowych punktów końcowych. Aby osiągnąć moc testu na poziomie 80%, całkowita liczebność próby powinna wynosić 1 150 chorych (populacja mITT). Zgodnie z protokołem badania, ocenę dla pierwszorzędowych punktów końcowych prowadzono z zaślepieniem oceniających. W protokole badania istniała możliwość zwiększenia wielkości próby jeśli obserwowane wskaźniki częstości występowania pierwszorzędowych punktów końcowych będą powyżej wartości szacowanych (tj. 25-30%). Decyzję o zwiększeniu próby można było podjąć gdy wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych były dostępne dla 70-80% chorych i gdy oczekiwana maksymalna

zrandomizowana liczba chorych będzie wynosiła 1 350. Według danych dostępnych dla 67% chorych, odsetki dla pierwszorzędowych punktów końcowych przekraczały wartości 25-30%, dlatego zarekomendowano zwiększenie próby z 1 150 do 1 300 osób [21, 25].

Ze względu na przyjętą hipotezę badawczą *non-inferiority* w ramach oceny skuteczności w badaniu *ESTHER-1* wyniki przedstawiono dla zmodyfikowanej populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (mITT), definiowanej, jako wszyscy chorzy zrandomizowani do badania i poddani leczeniu (analiza zgodnie ze stosowanym leczeniem) oraz dla populacji zgodnej z protokołem (PP), definiowanej, jako wszyscy chorzy zrandomizowani do badania i poddani leczeniu, z wykluczeniem chorych utraconych z badania z powodu poważnego naruszenia protokołu badania. Zgodnie z wytycznymi ICH (ang. *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* – międzynarodowa konferencja w sprawie harmonizacji wymagań technicznych dla rejestracji środków leczniczych stosowanych u ludzi) przyjętymi przez EMA [8] należy uznać, że podejście to jest w pełni uzasadnione i nie stanowi ograniczenia, ponieważ analiza dla pełnej populacji (ang. *full analysis set*) jest niekonserwatywna i daje bardziej wiarygodne rezultaty tylko dla podejścia *superiority*.

W badaniu *ESTHER-1* wykonano analizę wrażliwości dla wskaźnika trwającej ciąży pod kątem czynników tj. metoda inseminacji, pierwotna przyczyna bezpłodności i palenie tytoniu.

W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano w badaniu *ESTHER-1* m.in. częstość występowania poszczególnych rodzajów odpowiedzi na stymulację tj. częstość występowania docelowej odpowiedzi jajników (8-14 oocytów) i częstość występowania niewystarczającej i nadmiernej odpowiedzi jajników) czy częstość urodzenia żywego dziecka. W ramach oceny bezpieczeństwa oceniano m.in. częstość występowania OHSS i stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS.

W dokumentach *EMA 2017* i *EU-CTR 2013-001616-30* wskazano, że w badaniu *ESTHER-2* w ocenie skuteczności dla drugorzędowych punktów końcowych nie przedstawiono porównań statystycznych a jedynie zastosowano statystykę opisową. Wskazano także, że ocena skuteczności w badaniu *ESTHER-2* stanowiła analizę eksploracyjną. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w badaniu *ESTHER-2* immunogenność stosowanego leczenia.

Siłę interwencji określano przyjmując założenie, iż wartość NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu

końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [10,11]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie punktów końcowych analizowanych w poszczególnych badaniach (Tabela 5) oraz ich definicje, interpretacje i określenie istotności klinicznej (Tabela 6).

Tabela 5.
Punkty końcowe oceniane w badaniach ESTHER-1 i ESTHER-2

Punkt końcowy	Badanie ESTHER-1 (I cykl COS)	Badanie ESTHER-2 (II i III cykl COS)
Trwająca ciąża	Oceniano.	Oceniano.
Skumulowany wskaźnik trwającej ciąży	Oceniano.	Oceniano.
Utrzymująca się implantacja	Oceniano.	Oceniano.
Urodzenie żywego dziecka	Oceniano.	Nie oceniano.
Skumulowany wskaźnik urodzenia żywego dziecka	Oceniano.	Oceniano.
Żywy noworodek w 4. tygodniu po porodzie	Oceniano.	Nie oceniano.
Masa urodzeniowa żywych noworodków	Oceniano.	Nie oceniano.
Wiek ciążowy	Oceniano.	Nie oceniano.
Pozytywny wynik testu na obecność hCG	Oceniano.	Oceniano.
Ciąża kliniczna	Oceniano.	Oceniano.
Ciąża żywa	Oceniano.	Oceniano.
Wskaźnik implantacji	Oceniano.	Oceniano.
Czas trwania stymulacji	Oceniano.	Oceniano.
Całkowita dawka zastosowanej folitropiny	Oceniano.	Oceniano.
Dostosowanie dawki folitropiny	Oceniano.	Nie oceniano.
Odpowiedź jajników	Oceniano.	Oceniano.
Liczba pęcherzyków podczas stymulacji	Oceniano.	Oceniano.
Przerwanie cyklu lub zastosowanie agonisty GnRH w związku z wystąpieniem nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację jajników	Oceniano.	Oceniano.
Pobrane komórki jajowe	Oceniano.	Nie oceniano.

Punkt końcowy	Badanie <i>ESTHER-1</i> (I cykl COS)	Badanie <i>ESTHER-2</i> (II i III cykl COS)
Zapłodnione oocyty	Oceniano.	Nie oceniano.
Liczba oocytów w metafazie II	Nie oceniano.	Oceniano.
Wskaźnik zapłodnienia	Oceniano.	Oceniano.
Liczba zarodków	Oceniano.	Oceniano.
Liczba blastocyst	Oceniano.	Oceniano.
Krioprezewacja blastocyst	Oceniano.	Nie oceniano.
Przeniesienie blastocyst	Oceniano.	Nie oceniano.
Krążące substancje hormonalne i białka	Nie oceniano.	Oceniano.
Profil bezpieczeństwa	W badaniu <i>ESTHER-1</i> i <i>ESTHER-2</i> oceniano częstość występowania zgonów, działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania tj. OHSS, utrata ciąży, poronienie, ciąża mnoga, zmiany parametrów chemicznych i hematologicznych, immunogenność, zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.	
	W badaniu <i>ESTHER-1</i> dodatkowo oceniano hospitalizacje związane z OHSS i błędy medyczne.	

Tabela 6.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań ESTHER-1 i ESTHER-2

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Trwająca ciąża	Obecność, co najmniej jednego żywego, odka wewnątrz macicy 10-11 tygodni po implantacji (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ESTHER-1)	Im częstsze występowanie trwającej ciąży tym większa skuteczność leczenia.	<p>Nie odnaleziono danych na temat najmniejszej zmiany istotnej klinicznie.</p> <p>Zgodnie z wnioskowaniem przedstawionym w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i> [5] zasadniczym problemem w kontrolowanej stymulacji owulacji jest zapewnienie odpowiedniej liczby materiału do przeprowadzenia zapłodnienia pozaustrojowego. Istotnym klinicznie punktem końcowym wydaje się, zatem ocena liczby oocytów uzyskanych w wyniku stymulacji. Według danych literaturowych optymalnym jest uzyskanie 8-14 oocytów [21,25].</p> <p>W ocenie analityków przy ocenie zapłodnienia pozaustrojowego należy ocenić odsetek skutecznie zapłodnionych komórek jajowych i liczbę uzyskanych w ten sposób zarodków. Przy wprowadzeniu zarodka do jamy macicy istotnymi klinicznie punktami końcowymi są częstość implantacji zarodka i częstości występowania ciąży oraz liczba żywych urodzeń. Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu</p>
Utrzymująca się implantacja	Liczba zarodków wewnątrz macicy 10-11 tygodni po implantacji podzielona przez liczbę implantowanych blastocyst (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu ESTHER-1).	Im wyższy wskaźnik utrzymującej się implantacji tym większa skuteczność leczenia.	
Urodzenie żywego dziecka	Narodziny przynajmniej jednego żywego noworodka.	Im większy odsetek kobiet, które urodziły żywe dziecko, tym większa skuteczność leczenia.	
Żywy noworodek w 4. tygodniu po porodzie	Przynajmniej jeden żywy noworodek 4 tygodnie po porodzie.	Im większy odsetek kobiet, których dziecko żyło w 4. tygodniu po porodzie, tym większa skuteczność leczenia.	
Pozytywny wynik testu na obecność hCG	Pozytywny wynik testu na obecność ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej 13-15 dni po implantacji, zgodnie z zakresami wartości referencyjnych w lokalnych laboratoriach.	Im większy odsetek kobiet z pozytywnym wynikiem testu na ludzką gonadotropinę kosmówkową tym większa skuteczność leczenia.	
Ciąża kliniczna	Obecność, co najmniej jednego pęcherzyka ciążowego 5-6 tygodni po implantacji.	Im częstsze występowanie ciąży klinicznej, tym większa skuteczność leczenia.	
Ciąża żywa	Obecność, co najmniej jednego wewnątrzmacicznego pęcherzyka ciążowego z zarejestrowaną akcją serca płodu 5-6 tygodni po implantacji.	Im częstsze występowanie ciąży żywej, tym większa skuteczność leczenia.	

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
Wskaźnik implantacji	Liczba wewnątrzmacicznych pęcherzyków ciążyowych 5–6 tygodni po implantacji, podzielona przez liczbę implantowanych blastocyst.	Im wyższa wartość wskaźnika implantacji tym większa skuteczność leczenia.	oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.
Dostosowanie dawki folitropiny	Badacze byli zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia. Mogli oni poprosić o dostosowanie dawki w obu grupach, opierając się na ocenie wyników domacicznego badania ultrasonograficznego lub odpowiedzi pęcherzykowej. Dawka folitropiny delta była ustalona na stałym poziomie w czasie trwania stymulacji, dlatego nie zastosowano dostosowania dawki u chorych w grupie badanej, a dawka folitropiny alfa mogła zostać zwiększona lub obniżona do dawki maksymalnej wynoszącej 450 j.m.	Im mniejsza częstość występowania konieczności dostosowania dawki gonadotropin po rozpoczęciu stymulacji, tym łatwiejsze monitorowanie stosowania leku i potencjalnie większa skuteczność leczenia.	
Nieprawidłowa odpowiedź jajników	Liczba chorych, u których odnotowano <4, ≥15 lub ≥20 oocytów. Niewystarczającą odpowiedź definiowano, jako brak osiągnięcia do 20. dnia stymulacji obecności, co najmniej 3 pęcherzyków o średnicy ≥17 mm. Nadmierną odpowiedź jajników definiowano, jako obecność 25-35 pęcherzyków o średnicy większej, bądź równej 12 mm.	Im mniejsza częstość występowania nieprawidłowej odpowiedzi jajników, tym większa skuteczność leczenia.	
Docelowa odpowiedź jajników	Liczba chorych, u których odnotowano obecność 8-14 oocytów.	Im większa częstość występowania docelowej odpowiedzi jajników, tym większa skuteczność leczenia.	
Wskaźnik zapłodnienia	Liczba oocytów z 2 przedjądrzami (ang. <i>pronuclei</i>) podzielona przez liczbę pobranych oocytów.	Im wyższy wskaźnik zapłodnienia, tym większa skuteczność leczenia.	
Liczba zarodków	Oceniano całkowitą liczbę zarodków i liczbę zarodków dobrej jakości czyli, zarodków mających 6 lub więcej blastomerów, stopień fragmentacji ≤20%.	Im większa liczba uzyskanych zarodków tym większa skuteczność leczenia.	
Liczba blastocyst	Oceniano całkowitą liczbę blastocyst i liczbę blastocyst dobrej jakości czyli blastocyst stopnia 3BB lub wyższego.	Im większa liczba uzyskanych blastocyst dobrej jakości, tym większa skuteczność leczenia.	

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
<p>Profil bezpieczeństwa</p>	<p>W badaniu <i>ESTHER-2</i> zdarzenia niepożądane raportowano od chwili podpisania zgody na udział w badaniu przez chorą do ostatniej wizyty w cyklu II stymulacji oraz od kwalifikacji chorej do ostatniej wizyty w cyklu III. Zdarzenia niepożądane pojawiające się po pierwszym podaniu leku i przed ostatnią wizytą klasyfikowano w publikacji <i>EU-CTR 2013-001616-30</i>, jako powstałe w czasie trwania leczenia.</p> <p>Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych według MedDRA²² wersja 17.1.</p> <p><u>W ramach oceny bezpieczeństwa oceniano:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ zgony; ⊗ działania niepożądane – zdarzenia niepożądane występujące po podaniu leku, prawdopodobnie związane z badanym produktem. Ocena czy dane zdarzenie niepożądane było związane z badanym produktem leczniczym dokonywana była przez badacza. ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane; ⊗ zdarzenia niepożądane szczególnie zainteresowania (OHSS, zastosowanie interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS, utrata ciąży, ciąża mnoga, wyniki badań laboratoryjnych) ⊗ częstość występowania wczesnego OHSS (w tym o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia zgodnie z klasyfikacją systemu Golan'a). Wczesny OHSS definiowano jako OHSS, który pojawia się w czasie mniej niż 9 dni od wyzwolenia ostatecznego dojrzewania jajników. ⊗ częstość występowania późnego OHSS (definiowanego jako OHSS występujący później niż 9 dni po wyzwoleniu ostatecznego dojrzewania pęcherzyków); 	<p>Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p>	<p>Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia.</p>

²² ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ częstość zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS (kancelacja cyklu z uwagi na nadmierną odpowiedź jajników, zastosowanie agonisty GnRH (ang. <i>triggering</i>), zastosowanie agonisty dopaminy u kobiet z ≥ 20 pęcherzykami ≥ 12 mm). Można zapobiec wystąpieniu tylko wczesnej postaci zespołu hiperstymulacji jajników. ⊗ częstość występowania i stopień nasilenia pozostałych zdarzeń niepożądanych ⊗ częstość występowania i stopień nasilenia reakcji w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, ból, swędzenie, obrzęk i zasinienie) – ocenione przez chore w czasie trwania stymulacji; ⊗ dyskomfort w jamie brzusznej (ocenione za pomocą wizualnej skali analogowej pod koniec procesu stymulacji i implantacji); ⊗ odsetek chorych, u których odnotowano wytworzenie przeciwciał anty-FSH pod wpływem zastosowanego leczenia (zarówno ogólnie, jak i przeciwciał neutralizujących); ⊗ częstość występowania i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych dotyczących układu immunologicznego; ⊗ odsetek osób, u których przerwano terapię z powodu występowania zdarzeń niepożądanych (w tym związanych z układem immunologicznym lub z powodu problemów technicznych ze wstrzykiwaczem); ⊗ problemy techniczne ze wstrzykiwaczem. <p><u>Wczesną utratę ciąży</u> definiowano, jako pozytywny wynik testu na ludzką gonadotropinę kosmówkową i brak żywego płodu w czasie wizyty 10-11 tygodni po transferze blastocysty. Poronienie późne definiowano, jako urodzenie martwego dziecka mimo stwierdzonej obecności żywego płodu podczas wizyty kontrolnej.</p> <p><u>Późny OHSS</u> definiowano, jako OHSS występujący 9 dni po wyzwoleniu ostatecznego dojrzewania pęcherzyków.</p> <p>Klasyfikacja postaci OHSS (według Golan'a) [21]:</p>		

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p><i>Postać łagodna:</i></p> <p>Klasa 1 - wzdęcia, ból brzucha;</p> <p>Klasa 2 – wzdęcia, ból brzucha, nudności/wymioty i/lub biegunka. Wymiary jajników 5-12 cm.</p> <p><i>Postać umiarkowana:</i></p> <p>Klasa 3 – wzdęcia, ból brzucha, nudności/wymioty i/lub biegunka, wodobrzusze, które jest widoczne w badaniu USG.</p> <p><i>Postać ciężka:</i></p> <p>Klasa 4 - wzdęcia, ból brzucha, nudności/wymioty i/lub biegunka, wodobrzusze, które jest widoczne w badaniu USG.</p> <p>Klasa 5 - intensywne wodobrzusze i/lub gromadzenie się dużej ilości płynu wysiękowego w opłucnej (lub problemy z oddychaniem). Paracenteza z powodu występowania objawów OHSS.</p> <p>Immunogenność</p> <p>Występowanie przeciwciał anti-FSH powstałych w wyniku zastosowanego leczenia, definiowano jako obecność przeciwciał anti-FSH (pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu <i>ESTHER-2</i>). Występowanie przeciwciał anti-FSH o właściwościach neutralizujących, powstałych w wyniku zastosowanego leczenia, definiowano jako odsetek chorych, u których wykazano obecność przeciwciał anti-FSH o właściwościach neutralizujących, powstałych w wyniku zastosowanego leczenia po maksymalnie dwóch cyklach stymulacji jajników. Oceniano do 28. dnia od zakończenia ostatniego cyklu stymulacji.</p> <p>Badanie krwi w kierunku obecności przeciwciał anti-FSH przeprowadzono pierwszego dnia stymulacji przed pierwszą dawką leku, 7-10 dni po ostatniej dawce gonadotropin oraz 21-28 dni po ostatniej dawce gonadotropin. Wszystkie próbki krwi były najpierw analizowane w teście przesiewowym: jeśli wynik nie wskazywał na obecność przeciwciał anti-FSH, to daną próbkę klasyfikowano jako wynik ujemny (negatywny). Jeżeli wynik sugerował możliwą obecność przeciwciał anti-FSH, to takie próbki były następnie analizowane w teście</p>		

Punkt końcowy	Definicja	Kierunek zmian	Istotność kliniczna
	<p>potwierdzającym i tylko wtedy, gdy wynik tego badania był dodatni zostały uznawane jako pozytywne na obecność przeciwciał anti-FSH. Próbkę z wynikiem dodatnim w badaniu potwierdzającym były następnie analizowane w teście immunologicznym do ilościowego oznaczania przeciwciał anti-FSH. Limit kwantyfikacji dla tego testu wynosił 0,30 (miano oznaczano, jako log₁₀ wartości i wynik <0,3 oznaczał, że miano przeciwciał jest niewykrywalne). Próbkę z wynikiem pozytywnym były równocześnie analizowane pod kątem zdolności neutralizacyjnych przeciwciał w teście komórkowym.</p> <p>W każdym cyklu obecność przeciwciał anti-FSH sklasyfikowano w następujący sposób:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ wynik negatywny – brak obecności przeciwciał anti-FSH przed i po zastosowanym leczeniu; ⊗ obecność przeciwciał anti-FSH przed rozpoczęciem leczenia – wykryta obecność przeciwciał w próbce krwi przed rozpoczęciem leczenia, których miano nie zwiększało się w wyniku stosowanej terapii. ⊗ obecność przeciwciał anti-FSH powstałych w wyniku zastosowanego leczenia – negatywny wynik próbki krwi na obecność przeciwciał anti FSH przed rozpoczęciem badania oraz przynajmniej jeden pozytywny wynik badania na obecność przeciwciał anti FSH po zastosowanej terapii. Minimum 2-krotne zwiększenie miana przeciwciał mierzonego przed zastosowaniem leczenia i po jego zakończeniu też było uznawane jako wynik pozytywny na obecność przeciwciał anti FSH powstałych w wyniku zastosowanego leczenia. 		

3.7.3. Ocena w skali GRADE

Jakość i wagę dowodów z badań włączonych do analizy oceniono według zaleceń GRADE.

W przypadku badania *ESTHER-1* jakość danych oceniono jako wysoką. Badanie *ESTHER-1* jest to badanie randomizowane. W badaniu zastosowano zaślepienie oceniającego. Nie zastosowano zaślepienia chorych. W dokumencie *EMA 2017* [21] podkreślono jednak, że dowody wskazane przez Wnioskodawcę wskazują, że zastosowano wszystkie dostępne środki, aby zapewnić zaślepienie m.in. badaczy i osób oceniających wyniki. Nie odnotowano błędów w kwalifikacji chorych do badania. Utrata chorych jest udokumentowana. Punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności i/lub bezpieczeństwa w badaniu *ESTHER-1* pochodzące z raportu wydanego przez EMA w 2017 roku czy dokumentu *ChPL Rekovelletm* nie zostały uznane za mniej wiarygodne, gdyż w opinii analityków wymienione dokumenty stanowią wiarygodne źródło informacji (są to oficjalne dokumenty rejestracyjne dla produktu leczniczego). Jakość danych pochodzących z abstraktów konferencyjnych *LaMarca 2017* i *Fernandez Sanchez 2017* obniżono do średniej.

Badanie *ESTHER-2* nie jest badaniem randomizowanym, ale stanowi ono kontynuację badania randomizowanego, a przydział chorych do grupy w każdym powtarzonym cyklu był identyczny jak w przypadku I cyklu stymulacji. Nie opublikowano pełnotekstowej publikacji do tego badania. Należy jednak zauważyć, że przedstawione w analizie wyniki pochodzą nie tylko z abstraktu konferencyjnego *Buur Rasmussen 2016* i dokumentu *EU-CTR 2013-001616-30* ale również wiarygodnych publikacji *EMA 2017* i *ChPL Rekovelletm*. W związku z powyższym w przypadku badania *ESTHER-2* jakość wszystkich danych uznano za niską.

Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one do pomiarów efektywności kontrolowanej stymulacji jajników, takich jak odpowiedź jajników, wskaźnik zapłodnienia, trwająca ciąża czy utrzymująca się implantacja. Także waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna. Oceniane punkty końcowe są kluczowe we wnioskowaniu na temat zasadności stosowania opiniowanej technologii medycznej w rozważanej populacji chorych.

3.7.4. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 analityków (██████) według następujących zasad:

- ⊗ ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [5] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4.2;
- ⊗ ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 7.7).

3.7.5. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania *ESTHER-1* przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook*²³.

Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku 7.5 (Tabela 63).

Dla większości analizowanych domen ryzyko błędu systematycznego określono jako niskie. Ze względu na fakt, iż w badaniu *ESTHER-1* zastosowano zaślepienie badaczy, embriologów oraz personelu laboratorium centralnego, lecz nie wprowadzono zaślepienia uczestników badania pod kątem zastosowanej interwencji uznano, że ryzyko błędu systematycznego związanego ze znajomością interwencji nie jest możliwe do oszacowania. Należy jednak zauważyć, iż w dokumencie *EMA 2017* podkreślono, że dowody wskazane przez Wnioskodawcę wskazują, że podjęto wszystkie dostępne działania, aby zapewnić zaślepienie badaczy i osób oceniających wyniki np. przy pisemnym potwierdzeniu zgody na udział w badaniu poinformowano chorych jak ważne jest utrzymanie zaślepienia, materiały przekazywano chorym w nieprzezroczystych torebkach, w badaniu klinicznym uczestniczyły 2 zespoły (zaślepieni i niezaślepieni), w bazach elektronicznych rozróżniono zakresy dostępu do informacji w zależności od typu logującego się użytkownika. Wszystkie przypadki

²³ W badaniu *ESTHER-2* nie przeprowadzono randomizacji, dlatego też nie wykonano dla tego badania oceny zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego

odślepienia w grupie badanej zostały udokumentowane i nie wpływały one na wyniki badania [21].

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania ESTHER-1 przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	ESTHER-1	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Sposób przydziału chorych do grup prawidłowy (blokowa randomizacja centralna z użyciem systemu komputerowego generującego sekwencje).	• Niskie ryzyko błędu
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Wykorzystany w badaniu system komputerowy generujący sekwencje, przygotowany został przez niezależnego statystyka.	• Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	W badaniu podano informację, że zaślepieniu pod kątem przydzielonego leczenia poddano badaczy, embriologów oraz personel laboratorium centralnego. Badanie nie było zaślepienie dla chorych.	• Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Ocena punktów końcowych została wykonana przez zaślepiiony komitet oceniający.	• Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została przedstawiona.	• Niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Przedstawiono wyniki dla zakładanych punktów końcowych.	• Niskie ryzyko błędu

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	<i>ESTHER-1</i>	
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Nie stwierdzono.	* Niskie ryzyko błędu

3.8. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

Hipoteza *non-inferiority* przyjęta w badaniu *ESTHER-1* miała na celu wykazanie, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna niż folitropina alfa, w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych tj. odsetka ciąży trwającej i wskaźnika utrzymującej się implantacji (zarówno w przypadku analizy dla populacji PP jak i populacji mITT). Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2017* badanie *ESTHER-1* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku oceny w podgrupach chorych, oceny dla drugorzędowych punktów końcowych w analizie skuteczności oraz oceny bezpieczeństwa. Przedstawione w raporcie wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych interpretowano w pierwszej kolejności na podstawie wartości wskazanych przez autorów badania. W badaniu *ESTHER-1* hipoteza *non-inferiority* została spełniona, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności wynosiła powyżej -8,0% (dla populacji mITT i PP) dla obu pierwszorzędowych punktów końcowych.

Dla drugorzędowych punktów końcowych w analizie skuteczności oraz punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa w niniejszym raporcie przedstawiono wartości różnic między grupami (wraz z przedziałami ufności) lub p-wartości, jeśli zostały one wskazane przez autorów badania. Brak wartości granicznej wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* w przypadku tych punktów końcowych uniemożliwia interpretację danych wskazanych przez autorów badania. Istotność statystyczną różnic między grupami określano w analizie na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania i/lub wartości samodzielnie obliczonego parametru **RD** (ang. *risk difference* – różnica ryzyka) (wraz z przedziałem ufności). Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować, jako wykazywanie, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna lub bezpieczna niż FOL ALFA.

W celu wykonania obliczeń wykorzystano programy RevMan 5.3 oraz Microsoft Excel 2013. Dla wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) obliczano parametr względny **OR** (ang. *odds ratio* – iloraz szans) i parametr bezwzględny **RD** wraz z 95% przedziałami ufności (**CI**, ang. *confidence interval*). Ponadto, parametr RD obliczano, gdy nie było możliwe obliczenie parametru OR ze względu na brak zdarzeń/efektów zdrowotnych w grupie badanej i kontrolnej lub ze względu na występowanie zdarzeń u 100% chorych w obydwu grupach. W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą *Peto* (**Peto OR**, ang. *Peto odds ratio*).

Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RD zawierał wartość 0 (zero). Brak istotności statystycznej dla różnicy średnich stwierdzano także, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Parametr **NNT** obliczano, gdy parametr RD był istotny statystycznie. W przypadku wyników niekorzystnych dla ocenianej interwencji zamiast NNT interpretowano wyniki z wykorzystaniem parametru **NNH** (ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego). Zgodnie z konserwatywnym podejściem do analizy wartości NNT wraz z przedziałami ufności zostały zaokrąglone w górę, do całkowitej liczby chorych, natomiast wartości NNH w dół.

Do porównań parametrów ciągłych (np. średnia liczba zarodków) wykorzystywano wskaźnik różnicy średnich (**MD**, ang. *mean difference*) oraz 95% przedział ufności. Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu RevMan 5.3 odczytywano bezpośrednio z badań.

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej.
Peto OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt.
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej.
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego.
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego.
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych, gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na przewagę interwencji badanej.

Przykładowo dla punktu końcowego częstość trwającej ciąży w podgrupie chorych w wieku 38-40 r.ż. parametr OR wyniósł 1,79 (95% CI: 0,94; 3,42), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie chorych leczonych FOL DELTA jest prawie 2- krotnie większa niż w grupie kontrolnej. Z kolei wartość parametru RD dla tego punktu końcowego wynosiła 0,10 (95% CI: -0,01; 0,22), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 10% większe w grupie stosującej FOL DELTA niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica między grupami nie jest istotna statystycznie.

W przypadku negatywnych punktów końcowych wartość parametru OR wynosząca poniżej 1 i przedział ufności niezawierający 1 wskazuje na przewagę grupy badanej.

Przykładowo, dla punktu końcowego częstość zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS (dane ogółem), parametr OR wyniósł 0,49 (95% CI: 0,26; 0,91), co oznacza, że szansa wystąpienia tego zdarzenia w grupie badanej stanowi 49% tej szansy w grupie kontrolnej. Z kolei wartość parametru RD wynosiła -0,02 (95% CI: -0,04; -0,003), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia ocenianego punktu końcowego było o 2% niższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami przedziałów ufności, różnica ta jest istotna statystycznie.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 50 (95% CI: 25; 334), co oznacza, że należy poddać 50 chorych terapii FOL DELTA, aby uniknąć odnotowania jednego dodatkowego przypadku zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS w czasie jednego cyklu kontrolowanej stymulacji jajników.

Interpretacja wyników dla MD jest zależna od sposobu definiowania punktu końcowego. Dla punktów końcowych, w których zwiększenie wyniku oznacza poprawę, wynik interpretowano jako istotny na korzyść grupy badanej jeśli w grupie tej uzyskano wyższy wynik, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera. Dla punktów końcowych, w których redukcja wyniku

oznaczała poprawę, wynik był istotny na korzyść grupy badanej gdy był niższy lub odnotowano wyższe niż w grupie kontrolnej zmniejszenie wyniku, a jednocześnie przedział ufności nie zawierał zera.

3.9. Ocena skuteczności FOL DELTA vs FOL ALFA

Skuteczność folitropiny delta stosowanej w zindywidualizowanym schemacie dawkowania u chorych poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, została porównana względem podawanej konwencjonalnie folitropiny alfa na podstawie wyników badania *ESTHER-1* (I cykl stymulacji) oraz badania *ESTHER-2* (II i III cykl stymulacji, u kobiet, u których nie uzyskano trwającej ciąży w badaniu *ESTHER-1*).

Celem badania *ESTHER-1* było wykazanie nie mniejszej skuteczności FOL DELTA względem FOL ALFA w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. odsetka ciąży trwającej i wskaźnika utrzymującej się implantacji). W badaniu *ESTHER-1* hipoteza *non-inferiority* została spełniona, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności wynosiła powyżej -8,0% (dla populacji mITT i PP) dla obu pierwszorzędowych punktów końcowych. Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2017* badanie *ESTHER-1* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku oceny w podgrupach chorych, oceny dla drugorzędowych punktów końcowych w analizie skuteczności oraz oceny bezpieczeństwa.

W dokumentach *EMA 2017* i *EU-CTR 2013-001616-30* wskazano, że w badaniu *ESTHER-2* w ocenie skuteczności dla drugorzędowych punktów końcowych nie przedstawiono porównań statystycznych a jedynie zastosowano statystykę opisową. Wskazano także, że ocena skuteczności w badaniu *ESTHER-2* stanowiła analizę eksploracyjną. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano w badaniu *ESTHER-2* immunogenność stosowanego leczenia.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

3.9.1. Pierwszorzędowe punkty końcowe

3.9.1.1. Trwająca ciąża

Częstość występowania trwającej ciąży stanowiła w badaniu *ESTHER-1* pierwszorzędowy punkt końcowy. Punkt ten definiowano, jako obecność, co najmniej 1 wewnątrzmacicznego żywego płodu 10-11 tygodni po przeniesieniu.

W badaniu *ESTHER-1* częstość występowania trwającej ciąży w populacji mITT (dane ogółem) wynosiła 30,7% w grupie badanej i 31,6% w grupie kontrolnej. W populacji PP (dane ogółem) częstość występowania trwającej ciąży wynosiła 31,8% w grupie stosującej FOL DELTA i 32,6% w grupie otrzymującej FOL ALFA. Zgodnie z wartościami wskazanymi przez autorów badania, dolna granica przedziału ufności dla częstości występowania trwającej ciąży w obu analizowanych populacjach była powyżej wymaganej granicy dla hipotezy *non-inferiority*, tj. powyżej -8,0%. Oznacza to, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna niż FOL ALFA w odniesieniu do częstości występowania trwającej ciąży.

Pierwotną analizę częstości występowania trwającej ciąży w I cyklu COS powtórzono także w podgrupach wydzielonych ze względu na wiek chorych, wykonanie zabiegu pobrania komórek jajowych, przeniesienie blastocyst, liczbę przeniesionych blastocyst i stężenie AMH. Dane odnośnie procentowej różnicy pomiędzy grupami (wraz z przedziałami ufności) zostały przedstawione w publikacji *EMA 2017* dla obu analizowanych populacji chorych jedynie dla podgrup wyszczególnionych ze względu na wykonanie zabiegu pobrania komórek jajowych i przeniesienie blastocyst. Wskazane w publikacji *EMA 2017* wartości przedziału ufności potwierdzają hipotezę *non-inferiority*. Dodatkowo w publikacji *EMA 2017* przedstawiono dane dotyczące procentowej różnicy między grupami dla podgrupy kobiet z AMH <15 pmol/l (tylko populacja mITT). Dolna granica przedziału ufności w tym przypadku znajdowała się poniżej wartości wymaganej dla hipotezy *non-inferiority* i wynosiła -11,1%. Przedstawione wyniki mogą wskazywać na mniejszą skuteczność FOL DELTA w odniesieniu do częstości występowania trwającej ciąży w tej podgrupie chorych. Należy jednak podkreślić, że w publikacji *EMA 2017* wskazano, że badanie *ESTHER-1* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku oceny w podgrupach, a otrzymany wynik może wynikać z zaburzeń procesu randomizacji chorych (brak stratyfikacji pod kątem wszystkich danych demograficznych i pełna porównywalność populacji w podgrupach mogła nie zostać zachowana) i nie ma on istotnego znaczenia klinicznego. W przypadku pozostałych analizowanych wyników, dla których nie przedstawiono w dostępnych publikacjach danych dotyczących różnic między grupami (wraz z przedziałami ufności), określono istotność statystyczną dla różnic między grupami na podstawie samodzielnie obliczonego parametru RD (wraz z przedziałem ufności). Zarówno w populacji mITT, jak i PP dla żadnej z ocenianych podgrup chorych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do częstości występowania trwającej ciąży. Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować, jako wykazywanie, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna od FOL ALFA.

W abstrakcie konferencyjnym *LaMarca 2017* przedstawiono retrospektywną analizę dla częstości występowania trwającej ciąży w badaniu *ESTHER-1* w podgrupach chorych wyszczególnionych w zależności od stężenia AMH. W podgrupie chorych ze stężeniem AMH \geq 5 pmol/l częstość występowania trwającej ciąży wynosiła 31,4% w grupie badanej i 32,0% w grupie kontrolnej. W obu grupach częstości występowania trwającej ciąży utrzymywały się na stałym poziomie wraz ze wzrostem stężenia AMH do wartości \geq 20 pmol/l. Powyżej tej wartości, częstość występowania trwającej ciąży pozostała stała w grupie badanej i zmniejszyła się w grupie kontrolnej. W podgrupie chorych ze stężeniem AMH \geq 35 pmol/l częstość występowania trwającej ciąży wynosiła 31,4% w grupie FOL DELTA i 23,8% w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie.

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2017*, w badaniu *ESTHER-1* przeprowadzono również analizę wrażliwości dla częstości występowania trwającej ciąży. W populacji PP odnotowana różnica między grupami wraz z przedziałem ufności wynosiła -0,7% (-6,0%; 4,7%) w przypadku oceny pod kątem metody zapłodnienia, -0,6% (-5,8%; 4,5%) dla pierwotnej przyczyny bezpłodności, -0,8% (-6,0%; 4,4%) dla statusu pierwotnej bezpłodności i -0,8% (-6,0%; 4,3%) dla oceny pod kątem palenia tytoniu. W populacji mITT różnica między grupami wraz z przedziałem ufności wynosiła -0,5% (-5,7%; 4,6%) dla oceny pod kątem metody zapłodnienia, -0,8% (-5,8%; 4,1%) dla oceny pod kątem pierwotnej przyczyny bezpłodności, -0,9% (-5,9%; 4,1%) dla obecności pierwotnej bezpłodności i -1,0% (-5,9%; 4,0%) oceny pod kątem dla palenia tytoniu. W publikacji *Nyboe Andersen 2017* podkreślono, że wyniki analizy wrażliwości potwierdziły hipotezę *non-inferiority* dla częstości występowania trwającej ciąży.

Częstość występowania trwającej ciąży oceniano także po II i III cyklu COS w badaniu *ESTHER-2*. W cyklu II częstość występowania trwającej ciąży wynosiła w grupie badanej 27,8%, a w cyklu III 27,4%. W grupie kontrolnej częstość występowania trwającej ciąży wynosiła odpowiednio 25,7% w cyklu II i 28,0% w cyklu III. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie zarówno w cyklu II COS jak i cyklu III. Wyniki w II i III cyklu COS nie były stratyfikowane pod kątem wieku chorych.

W publikacji *EMA 2017* wskazano, że wstępne dane dotyczące trwającej ciąży z krioprezerwowanych blastocystów z badań *ESTHER-1* i *ESTHER-2* wskazują na odsetek trwającej ciąży wynoszący 30,8% wśród kobiet stosujących FOL DELTA.

Jak wskazano w abstrakcie konferencyjnym *Havelock 2017*, skumulowany wskaźnik trwającej ciąży (po wykluczeniu cykli krioprezerwowanych) po 3 cyklach stymulacji wynosił 45,1% w

grupie stosującej FOL DELTA i 45,7% w grupie otrzymującej FOL ALFA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 9.
Częstość występowania trwającej ciąży

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych		Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)*	IS	
					n (%)	N	n (%)	N					
Populacja mITT													
<i>ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)</i>	Trwająca ciąża	Ogółem		Cykl I	204 (30,7)	665	209 (31,6)	661	0,96 (0,76; 1,21)	-0,01 (-0,06; 0,04)	-0,9% (-5,9%; 4,1%)^	NIE	
<i>ESTHER-2 (ab.konf. Havelock 2017)</i>				Cykl II	70 (27,8)	252	67 (25,7)	261	1,11 (0,75; 1,65)	0,02 (-0,06; 0,10)	b/d	NIE	
				Cykl III	26 (27,4)	95	26 (28,0)	93	0,97 (0,51; 1,84)	-0,01 (-0,13; 0,12)	b/d	NIE	
<i>ESTHER-1 (EMA 2017)</i>		Wiek	<35 r.ż.		Cykl I	131 (33,2)	394	140 (35,7)	392	0,90 (0,67; 1,20)	-0,02 (-0,09; 0,04)	b/d	NIE
			35 – 37 r.ż.			41 (25,5)	161	50 (29,9)	167	0,80 (0,49; 1,30)	-0,04 (-0,14; 0,05)	b/d	NIE
			38 – 40 r.ż.			32 (29,1)	110	19 (18,6)	102	1,79 (0,94; 3,42)	0,10 (-0,01; 0,22)	b/d	NIE
		Kobiety poddane zabiegowi pobrania komórek jajowych		204 (32,2)		634	209 (32,7)	640	0,98 (0,77; 1,24)	-0,005 (-0,06; 0,05)	-0,4% (-5,5%; 4,7%)	NIE	
		Kobiety, u których przeprowadzono przeniesienie blastocyst		204 (36,3)		562	209 (37,3)	560	0,96 (0,75; 1,22)	-0,01 (-0,07; 0,05)	-1,1% (-6,7%; 4,5%)	NIE	
		Liczba przeniesionych blastocyst	Implantacja pojedynczej blastocysty			199 (36,9)	539	205 (38,2)	536	0,95 (0,74; 1,21)	-0,01 (-0,07; 0,04)	b/d	NIE
Implantacja dwóch blastocyst			5 (21,7)	23	4 (16,7)	24	1,39 (0,32; 5,99)	0,05 (-0,17; 0,28)	b/d	NIE			

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych		Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)*	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
		AMH w chwili kwalifikacji	<15 pmol/l		84 (28,3)	297	98 (32,0)	306	0,84 (0,59; 1,19)	-0,04 (-0,11; 0,04)	-3,7% (-11,1%; 3,6%)	NIE
			≥15 pmol/l		120 (32,6)	368	111 (31,3)	355	1,06 (0,77; 1,45)	0,01 (-0,05; 0,08)	b/d	NIE
Populacja PP												
ESTHER-1 (EMA 2017)	Trwająca ciąża	Ogółem		Cykl I	198 (31,8)	623	206 (32,6)	632	0,96 (0,76; 1,22)	-0,01 (-0,06; 0,04)	-0,9% (-6,0%; 4,3%) [^]	NIE
		Wiek	<35 r.ż.		129 (34,5)	374	138 (36,9)	374	0,90 (0,67; 1,21)	-0,02 (-0,09; 0,04)	b/d	NIE
			35 – 37 r.ż.		39 (25,8)	151	49 (30,8)	159	0,78 (0,48; 1,28)	-0,05 (-0,15; 0,05)	b/d	NIE
			38 – 40 r.ż.		30 (30,6)	98	19 (19,2)	99	1,86 (0,96; 3,59)	0,11 (-0,01; 0,23)	b/d	NIE
			Kobiety poddane zabiegowi pobrania komórek jajowych		198 (33,2)	596	206 (33,7)	611	0,98 (0,77; 1,24)	-0,005 (-0,06; 0,05)	-0,5% (-5,8%; 4,8%)	NIE
		Kobiety, u których przeprowadzono przeniesienie blastocyst			198 (37,0)	535	206 (38,2)	539	0,95 (0,74; 1,22)	-0,01 (-0,07; 0,05)	-1,4% (-7,1%; 4,4%)	NIE
		Liczba przeniesionych blastocyst	Implantacja pojedynczej blastocysty		193 (37,3)	517	202 (38,8)	520	0,94 (0,73; 1,20)	-0,02 (-0,07; 0,04)	b/d	NIE
			Implantacja dwóch blastocyst		5 (27,8)	18	4 (21,1)	19	1,44 (0,32; 6,53)	0,07 (-0,21; 0,34)	b/d	NIE
		AMH w chwili kwalifikacji	<15 pmol/l		80 (29,0)	276	96 (33,0)	291	0,83 (0,58; 1,18)	-0,04 (-0,12; 0,04)	b/d	NIE
			≥15 pmol/l		118 (34,0)	347	110 (32,3)	341	1,08 (0,79; 1,49)	0,02 (-0,05; 0,09)	b/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)*	IS	
				n (%)	N	n (%)	N					
Retrospektywna analiza w podgrupach (dane z abstraktu konferencyjnego)												
<i>ESTHER-1</i> (ab.konf. LaMarca 2017)	Trwająca ciąża	AMH	≥5 pmol/l	Cykl I	193 (31,4)	615	194 (32,0)	607	0,97 (0,77; 1,24)	-0,01 (-0,06; 0,05)	b/d	NIE
			≥35 pmol/l		27 (31,4)	86	20 (23,8)	84	1,46 (0,74; 2,88)	0,08 (-0,06; 0,21)	b/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (<i>Nyboe Andersen 2017</i> i <i>EMA 2017</i>) / średnia (ab.konf. <i>LaMarca 2017</i> i / ab.konf. <i>Havelock 2017</i>) / niska (badanie <i>ESTHER-2</i>), waga punktu końcowego – krytyczna												

*wartość wskazana przez autorów badania

^hipoteza *non-inferiority* została spełniona, dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności wynosiła powyżej -8,0%

Tabela 10.

Skumulowany wskaźnik trwającej ciąży

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ESTHER-1</i> i <i>ESTHER-2</i> (ab.konf. <i>Havelock 2017</i>)	Skumulowany wskaźnik trwającej ciąży (po wykluczeniu cykli kriopreserwowanych)	Cykl I-III	300 (45,1)	665	302 (45,7)	661	0,98 (0,79; 1,21)	-0,01 (-0,06; 0,05)	NIE
GRADE: jakość danych – średnia (badanie <i>ESTHER-1</i>) / niska (badanie <i>ESTHER-2</i>), waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.1.2. Utrzymująca się implantacja

Wskaźnik utrzymującej się implantacji stanowił w badaniu *ESTHER-1* drugi pierwszorzędowy punkt końcowy. Punkt ten definiowano, jako liczbę wewnątrzmacicznych płodów zdolnych do życia 10-11 tygodni po przeniesieniu, podzieloną przez liczbę przenoszonych blastocyst.

Wskaźnik utrzymującej się implantacji analizowano w badaniu *ESTHER-1* u wszystkich chorych, u których wykonano przeniesienie. W populacji PP transfer wykonano łącznie u 1074 chorych (zaimplantowano łącznie 1111 blastocyst), w populacji mITT transfer wykonano u 1122 chorych, implantując łącznie 1169 blastocyst.

W przypadku oceny ogółem, w populacji mITT wskaźnik utrzymującej się implantacji wynosił 35,2% w grupie badanej i 35,8% w grupie kontrolnej. Wskaźnik utrzymującej się implantacji w populacji PP wynosił zaś 36,2% w grupie badanej i 36,9% w grupie kontrolnej. Zgodnie z wartościami wskazanymi przez autorów badania w obu przypadkach dolna granica przedziału ufności była powyżej wartości wymaganej dla hipotezy *non-inferiority* tj. powyżej -8,0%. Oznacza to, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna niż FOL ALFA w odniesieniu do wskaźnika utrzymującej się implantacji.

Podobnie jak w przypadku częstości występowania trwającej ciąży, analizę pierwotną dla omawianego punktu końcowego, powtórzono w podgrupach chorych wyszczególnionych ze względu na wiek, liczbę przeniesionych blastocyst i stężenie AMH w chwili kwalifikacji. Dane odnośnie procentowej różnicy pomiędzy grupami (wraz z przedziałami ufności) zostały przedstawione w publikacji *EMA 2017* jedynie dla podgrupy kobiet z AMH <15 pmol/l. Dolna granica przedziału ufności jest poniżej wartości wymaganej dla hipotezy *non-inferiority*. Przedstawione wyniki mogą wskazywać na mniejszą skuteczność FOL DELTA w odniesieniu do wskaźnika utrzymującej się implantacji w tej podgrupie chorych. Należy jednak podkreślić, że w publikacji *EMA 2017* wskazano, że badanie *ESTHER-1* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku oceny w podgrupach, a otrzymany wynik może wynikać z zaburzeń procesu randomizacji chorych (brak stratyfikacji pod kątem wszystkich danych demograficznych i pełna porównywalność populacji w podgrupach mogła nie zostać zachowana) i nie ma on istotnego znaczenia klinicznego. W przypadku pozostałych analizowanych wyników, dla których nie przedstawiono w dostępnych publikacjach danych dotyczących różnic między grupami (wraz z przedziałami ufności), określono istotność statystyczną dla różnic między grupami na podstawie samodzielnie obliczonego parametru RD (wraz z przedziałem ufności). Zarówno w populacji mITT, jak i PP dla większości

ocenianych podgrup chorych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do wskaźnika utrzymującej się implantacji. Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować, jako wykazywanie, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna od FOL ALFA. Jedynie w przypadku podgrupy chorych w wieku 38-40 r.ż. odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji. W dokumencie *EMA 2017* wskazano jednak, że Wnioskodawca dostarczył dane dla wskaźnika utrzymującej się implantacji w poszczególnych podgrupach wiekowych różniących się między sobą o 1 rok. Analiza ta wykazała brak trendu w kierunku obniżonej skuteczności stymulacji FOL DELTA wraz z obniżaniem się wieku chorych. Dlatego też ostatecznie spełnienie warunku dla hipotezy *non-inferiority* w przypadku pierwszorzędowych punktów końcowych zostało zaakceptowane przez EMA.

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2017*, w badaniu *ESTHER-1* przeprowadzono także analizę wrażliwości dla wskaźnika utrzymującej się implantacji. W populacji PP odnotowana różnica między grupami wraz z przedziałem ufności wynosiła -1,0% (-6,7%; 4,6%) dla oceny pod kątem metody zapłodnienia, -0,7% (-6,3%; 4,9%) dla pierwotnej przyczyny bezpłodności, -0,8% (-6,4%; 4,9%) dla obecności pierwotnej bezpłodności i -0,8% (-6,5%; 4,9%) dla oceny pod kątem palenia tytoniu. W populacji mITT różnica między grupami wynosiła -0,7% (-6,2%; 4,8%) dla oceny pod kątem metody zapłodnienia, -0,6% (-6,0%; 4,9%) dla oceny pierwotnej przyczyny bezpłodności, -0,6% (-6,1%; 4,9%) dla oceny statusu pierwotnej bezpłodności i -6,0% (-6,1%; 4,9%) dla oceny pod kątem palenia tytoniu. W publikacji *Nyboe Andersen 2017* podkreślono, że wyniki analizy wrażliwości potwierdziły hipotezę *non-inferiority*.

Według danych w publikacji *EU-CTR 2013-001616-30*, w badaniu *ESTHER-2* wskaźnik utrzymującej się implantacji w II cyklu COS wynosił 28,7% w grupie badanej i 25,5% w grupie kontrolnej. W III cyklu wskaźnik ten wynosił odpowiednio 25,0% i 28,9%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

W publikacji *EMA 2017* wskazano, że według wstępnych danych dotyczących wskaźnika utrzymującej się implantacji z krioprezerwowanych blastocyst, w badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2* wskaźnik ten wyniósł w grupie badanej 27,5%.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 11.
Wskaźnik utrzymującej się implantacji

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych		Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT*** (95% CI)	Różnica (95% CI)*	IS	
					n (%)	N**	n (%)	N**						
Populacja mITT														
<i>ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)</i>	Utrzymująca się implantacja	Ogółem		Cykl I	206 (35,2)	585	209 (35,8)	584	0,98 (0,77; 1,24)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	-0,6% (-6,1%; 4,8%)^	NIE	
<i>ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30)</i>				Cykl II	73 (28,7)	254	69 (25,5)	271	1,18 (0,80; 1,74)	0,03 (-0,04; 0,11)	n/d	b/d	NIE	
				Cykl III	33 (25,0)	132	35 (28,9)	121	0,82 (0,47; 1,43)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	b/d	NIE	
<i>ESTHER-1 (EMA 2017)</i>		Wiek		<35 r.ż.	131 (38,3)	342	140 (42,0)	333	0,86 (0,63; 1,16)	-0,04 (-0,11; 0,04)	n/d	b/d	NIE	
				35 – 37 r.ż.	41 (30,4)	135	50 (34,0)	147	0,85 (0,51; 1,40)	-0,04 (-0,15; 0,07)	n/d	b/d	NIE	
				38 – 40 r.ż.	34 (31,5)	108	19 (18,3)	104	2,06 (1,08; 3,91)	0,13 (0,02; 0,25)	8 (4; 50)	b/d	TAK	
		Liczba przeniesionych blastocyst		Cykl I	Implantacja pojedynczej blastocysty	199 (36,9)	539	205 (38,2)	536	0,95 (0,74; 1,21)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	b/d	NIE
					Implantacja dwóch blastocyst	7 (15,2)	46	4 (8,3)	48	1,97 (0,54; 7,26)	0,07 (-0,06; 0,20)	n/d	b/d	NIE
		AMH w chwili kwalifikacji			<15 pmol/l	84 (32,1)	262	98 (35,3)	278	0,87 (0,61; 1,24)	-0,03 (-0,11; 0,05)	n/d	-3,2% (-11,2; 4,8%)	NIE
≥15 pmol/l	122 (37,8)				323	111 (36,3)	306	1,07 (0,77; 1,47)	0,01 (-0,06; 0,09)	n/d	b/d	NIE		

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa chorych	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT*** (95% CI)	Różnica (95% CI)*	IS	
				n (%)	N**	n (%)	N**						
Populacja PP													
ESTHER-1 (EMA 2017)	Utrzymująca się implantacja	Ogółem		Cykl I	200 (36,2)	553	206 (36,9)	558	0,97 (0,76; 1,24)	-0,01 (-0,06; 0,05)	n/d	-0,9% (-6,5%; 4,7%)^	NIE
		Wiek	<35 r.ż.		129 (39,2)	329	138 (43,0)	321	0,86 (0,63; 1,17)	-0,04 (-0,11; 0,04)	n/d	b/d	NIE
			35 – 37 r.ż.		39 (30,7)	127	49 (35,3)	139	0,81 (0,49; 1,36)	-0,05 (-0,16; 0,07)	n/d	b/d	NIE
			38 – 40 r.ż.		32 (33,0)	97	19 (19,4)	98	2,05 (1,06; 3,94)	0,14 (0,01; 0,26)	8 (4; 100)	b/d	TAK
		Liczba przeniesionych blastocyst	Implantacja pojedynczej blastocysty		193 (37,3)	517	202 (38,8)	520	0,94 (0,73; 1,20)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d	b/d	NIE
			Implantacja dwóch blastocyst		7 (19,4)	36	4 (10,5)	38	2,05 (0,55; 7,72)	0,09 (-0,07; 0,25)	n/d	b/d	NIE
		AMH w chwili kwalifikacji	<15 pmol/l		80 (32,9)	243	96 (36,8)	261	0,84 (0,58; 1,22)	-0,04 (-0,12; 0,04)	n/d	b/d	NIE
			≥15 pmol/l		120 (38,7)	310	110 (37,0)	297	1,07 (0,77; 1,49)	0,02 (-0,06; 0,09)	n/d	b/d	NIE
		GRADE: jakość danych – wysoka (badanie ESTHER-1)/ niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna											

*wartość wskazana przez autorów badania

**liczba przeniesionych blastocyst

***wskaźnik utrzymującej się implantacji przedstawiono w analizowanych publikacjach dla liczby przeniesionych blastocyst a nie dla liczby chorych. W przypadku, gdy parametr RD był istotny statystycznie obliczono parametr NNT, który w tym przypadku należy interpretować jako liczba przeniesionych blastocyst, które trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy

^hipoteza *non-inferiority* została spełniona, dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności wynosiła powyżej -8,0%

3.9.2. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące ciąży

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2017* badanie *ESTHER-1* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku drugorzędowych punktów końcowych dotyczących ciąży. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wartości różnic między grupami (wraz z przedziałami ufności), jeśli zostały one wskazane przez autorów badania, jedynie w charakterze poglądowym. Brak wartości granicznej wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* w przypadku drugorzędowych punktów końcowych dotyczących ciąży uniemożliwia interpretację danych wskazanych przez autorów badania. Istotność statystyczną dla różnic między grupami określono w tych przypadkach na podstawie wartości samodzielnie obliczonego parametru RD (wraz z przedziałem ufności). Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować, jako wykazywanie, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna od FOL ALFA.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

3.9.2.1. Urodzenie żywego dziecka

W badaniu *ESTHER-1* w grupie badanej 198 (29,8%) kobiet urodziło, co najmniej 1 żywe dziecko. W grupie kontrolnej odsetek ten wynosił 30,7%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W publikacji *EMA 2017* wskazano, że wskaźnik żywych urodzeń wynosił w badaniu *ESTHER-1* 31,0% w grupie badanej i 29,6% w grupie kontrolnej. W badaniu *ESTHER-2* wskaźnik żywych urodzeń wynosił zaś w grupie stosującej FOL DELTA 26,5% w cyklu II i 18,2% w cyklu III.

W abstrakcie konferencyjnym *Havelock 2017*, wskazano, iż skumulowany wskaźnik żywych urodzeń (po wykluczeniu cykli krioprezewowanych) po 3 cyklach stymulacji wynosił 43,9% w grupie stosującej FOL DELTA i 44,5% w grupie otrzymującej FOL ALFA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 12.
Częstość występowania kobiet, które urodziły, co najmniej 1 żywe dziecko

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)***	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Populacja mITT										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Kobiety, które urodziły, co najmniej 1 żywe dziecko	Cykl I	198 (29,8)*	665	203 (30,7)**	661	0,96 (0,76; 1,21)	-0,01 (-0,06; 0,04)	-0,9% (-5,8%; 4,0%)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*łącznie urodziło się 201 dzieci, w tym 195 pojedynczych noworodków i 6 bliźnięt

**łącznie urodziło się 208 dzieci, w tym 196 pojedynczych noworodków i 12 bliźnięt

***wartość wskazana przez autorów badania

Tabela 13.
Skumulowany wskaźnik urodzenia żywego dziecka

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>ESTHER-1 i ESTHER-2</i> (ab.konf. Havelock 2017)	Skumulowany wskaźnik urodzenia żywego dziecka (po wykluczeniu cykli krioprezerwowanych)	Cykl I-III	292 (43,9)	665	294 (44,5)	661	0,98 (0,79; 1,21)	-0,01 (-0,06; 0,05)	NIE	
GRADE: jakość danych – średnia (badanie ESTHER-1) / niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna										

3.9.2.2. Żywy noworodek w 4. tygodniu po porodzie

W populacji mITT, w przypadku 198 (29,8%) kobiet w grupie badanej i 201 (30,4%) kobiet w grupie kontrolnej, co najmniej 1 urodzone dziecko było żywe w 4. tygodniu po porodzie. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W porównaniu do liczby kobiet, które urodziły żywe dzieci, do 4. tygodnia po porodzie nie odnotowano zgonu żadnego dziecka u kobiet w grupie badanej. W grupie kontrolnej zgon dziecka wystąpił u 2 kobiet (3 dzieci).

Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 14.

Częstość występowania kobiet, których co najmniej 1 dziecko było żywe w 4. tygodniu po porodzie

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)***	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Populacja mITT										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Kobiety, których co najmniej 1 dziecko było żywe w 4. tygodniu po porodzie	Cykl I	198 (29,8)*	665	201 (30,4)**	661	0,97 (0,77; 1,23)	-0,01 (-0,06; 0,04)	-0,6% (-5,5%; 4,3%)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*w tym 195 pojedynczych noworodków i 6 bliźniąt

**w tym 196 pojedynczych noworodków i 9 bliźniąt

***wartość wskazana przez autorów badania

3.9.2.3. Masa urodzeniowa żywych noworodków

W badaniu *ESTHER-1* średnia masa urodzeniowa żywych noworodków wynosiła 3 186 gramów w grupie badanej i 3 168 gramów w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 15.
Średnia masa urodzeniowa wszystkich żywych noworodków

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	Różnica (95% CI)**	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Masa urodzeniowa żywych noworodków [g]	Cykl I	3186 (601)	201*	3168 (624)	208*	18,00 (-100,72; 136,72)	22,8 (-97,2; 142,8)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*liczba żywych noworodków (bezpośrednio po porodzie)

**wartość wskazana przez autorów badania

3.9.2.4. Wiek ciążowy

W badaniu *ESTHER-1* średni wiek ciążowy wszystkich żywych noworodków był identyczny w grupie badanej i grupie kontrolnej – wynosił on 272,3 dni.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 16.
Średni wiek ciążowy wszystkich żywych noworodków

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	Różnica (95% CI)**	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N			
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Wiek ciążowy żywych noworodków [dni]	Cykl I	272,3 (15,6)	201	272,3 (16,9)	208	0,0000 (-3,15; 3,15)	0,1 (-3,1; 3,3)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*liczba żywych noworodków (bezpośrednio po porodzie)

**wartość wskazana przez autorów badania

3.9.2.5. Pozytywny wynik testu wykrywającego gonadotropinę kosmówkową

W badaniu *ESTHER-1* pozytywny wynik testu wykrywającego obecność hCG określano zgodnie z zakresem referencyjnym danego laboratorium, na podstawie badania krwi wykonywanego 13-15 dni po transferze blastocysty.

W badaniu *ESTHER-1* częstość występowania pozytywnego wyniku testu hCG w populacji PP wynosiła 40,0% w grupie badanej i 41,5% w grupie kontrolnej. Dla populacji mITT częstości te wynosiły odpowiednio 38,6% i 40,2%. Różnice w między grupami w żadnej z analizowanych populacji nie były istotne statystycznie.

W dokumencie *EMA 2017* wskazano, że punkt końcowy częstość występowania pozytywnego wyniku testu na obecność gonadotropiny kosmówkowej został uznany za uzupełniający w zakresie oceny hipotezy *non-inferiority* dla pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu *ESTHER-1*. W związku z powyższym, mimo iż badanie nie zostało zaprojektowane pod kątem oceny hipotezy *non-inferiority* dla tego punktu, brak istotnych statystycznie różnic między grupami można interpretować jako nie mniejszą skuteczność FOL DELTA w porównaniu do FOL ALFA dla częstości występowania pozytywnego wyniku testu na obecność gonadotropiny kosmówkowej.

W badaniu *ESTHER-2*, częstość występowania pozytywnego wyniku testu hCG w populacji mITT wynosiła 37,7% w grupie badanej i 33,3% w grupie kontrolnej w II cyklu COS oraz odpowiednio 42,1% i 36,6% w III cyklu COS. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 17.
Częstość występowania pozytywnego wyniku testu hCG

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)*	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Populacja miTT										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Pozytywny wynik testu hCG	Cykl I	257 (38,6)	665	266 (40,2)	661	0,94 (0,75; 1,17)	-0,02 (-0,07; 0,04)	-1,5% (-6,8%; 3,7%)	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)		Cykl II	95 (37,7)	252	87 (33,3)	261	1,21 (0,84; 1,74)	0,04 (-0,04; 0,13)	b/d	NIE
		Cykl III	40 (42,1)	95	34 (36,6)	93	1,26 (0,70; 2,27)	0,06 (-0,08; 0,19)	b/d	NIE
Populacja PP										
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Pozytywny wynik testu hCG	Cykl I	249 (40,0)	623	262 (41,5)	632	0,94 (0,75; 1,18)	-0,01 (-0,07; 0,04)	b/d (-6,9%; 3,9%)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie <i>ESTHER-1</i>) / niska (badanie <i>ESTHER-2</i>), waga punktu końcowego – krytyczna										

*wartość wskazana przez autorów badania

3.9.2.6. Cięża kliniczna

Punkt ten definiowano, jako obecność co najmniej 1 pęcherzyka ciążowego 5-6 tygodni po przeniesieniu.

Częstość występowania ciąży klinicznej w populacji mITT wynosiła w badaniu *ESTHER-1* 34,9% w grupie stosującej FOL DELTA i 36,5% w grupie kontrolnej. W populacji PP częstości te wynosiły odpowiednio 36,1% w grupie badanej i 37,5% w grupie kontrolnej. Różnice między grupami dla żadnej z analizowanych populacji chorych nie były istotne statystycznie.

W dokumencie *EMA 2017* wskazano, że punkt końcowy częstość występowania ciąży klinicznej został uznany za uzupełniający w zakresie oceny hipotezy *non-inferiority* dla pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu *ESTHER-1*. W związku z powyższym, mimo iż badanie nie zostało zaprojektowane pod kątem oceny hipotezy *non-inferiority* dla tego punktu, brak istotnych statystycznie różnic między grupami można interpretować jako nie mniejszą skuteczność FOL DELTA w porównaniu do FOL ALFA dla częstości występowania ciąży klinicznej.

W badaniu *ESTHER-2*, częstość występowania ciąży klinicznej w populacji mITT wynosiła 32,5% w grupie badanej i 30,3% w grupie kontrolnej w II cyklu COS oraz odpowiednio 32,6% i 32,3% w III cyklu COS. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 18.
Częstość występowania ciąży klinicznej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)*	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Populacja mITT										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Ciąża kliniczna	Cykl I	232 (34,9)	665	241 (36,5)	661	0,93 (0,75; 1,17)	-0,02 (-0,07; 0,04)	-1,5% (-6,6%; 3,6%)	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)		Cykl II	82 (32,5)	252	79 (30,3)	261	1,11 (0,77; 1,61)	0,02 (-0,06; 0,10)	b/d	NIE
		Cykl III	31 (32,6)	95	30 (32,3)	93	1,02 (0,55; 1,87)	0,004 (-0,13; 0,14)	b/d	NIE
Populacja PP										
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Ciąża kliniczna	Cykl I	225 (36,1)	623	237 (37,5)	632	0,94 (0,75; 1,19)	-0,01 (-0,07; 0,04)	b/d (-6,7%; 3,9%)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie ESTHER-1) / niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna										

*wartość wskazana przez autorów badania

3.9.2.7. Cięża żywa

Obecność ciąży żywej definiowano w badaniu *ESTHER-1* jako występowanie co najmniej 1 wewnątrzmacicznego pęcherzyka ciążowego z wykrywalnym biciem serca, 5-6 tygodni po przeniesieniu.

W badaniu *ESTHER-1* częstość występowania ciąży żywej w populacji PP wynosiła 32,9% w grupie badanej i 34,3% w grupie kontrolnej. W populacji mITT częstości te wynosiły odpowiednio 31,7% i 33,4%. Różnice pomiędzy grupami w żadnej z analizowanych populacji nie były istotne statystycznie.

W dokumencie *EMA 2017* wskazano, że punkt końcowy częstość występowania ciąży żywej został uznany za uzupełniający w zakresie oceny hipotezy *non-inferiority* dla pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu *ESTHER-1*. W związku z powyższym, mimo iż badanie nie zostało zaprojektowane pod kątem oceny hipotezy *non-inferiority* dla tego punktu, brak istotnych statystycznie różnic między grupami można interpretować jako nie mniejszą skuteczność FOL DELTA w porównaniu do FOL ALFA dla częstości występowania ciąży żywej.

W badaniu *ESTHER-2*, częstość występowania ciąży żywej w populacji mITT wynosiła 29,4% w grupie badanej i 27,2% w grupie kontrolnej w II cyklu COS oraz odpowiednio 27,4% i 29,0% w III cyklu COS. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 19.
Częstość występowania żywej ciąży

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)*	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Populacja mITT										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Ciąża żywa	Cykl I	211 (31,7)	665	221 (33,4)	661	0,93 (0,74; 1,16)	-0,02 (-0,07; 0,03)	-1,6% (-6,7%; 3,4%)	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)		Cykl II	74 (29,4)	252	71 (27,2)	261	1,11 (0,76; 1,63)	0,02 (-0,06; 0,10)	b/d	NIE
		Cykl III	26 (27,4)	95	27 (29,0)	93	0,92 (0,49; 1,74)	-0,02 (-0,15; 0,11)	b/d	NIE
Populacja PP										
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Ciąża żywa	Cykl I	205 (32,9)	623	217 (34,3)	632	0,94 (0,74; 1,19)	-0,01 (-0,07; 0,04)	b/d (-6,7%; 3,7%)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie ESTHER-1) / niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna										

*wartość wskazana przez autorów badania

3.9.2.8. Wskaźnik implantacji

Wskaźnik implantacji definiowano, jako liczbę pęcherzyków ciążowych 5-6 tygodni po przeniesieniu, podzieloną przez liczbę przeniesionych blastocyst.

Wskaźnik implantacji w badaniu *ESTHER-1* w populacji PP wynosił 40,9% w grupie badanej i 42,5% w grupie kontrolnej. W populacji mITT wskaźnik implantacji wynosił 39,8% u chorych stosujących FOL DELTA i 41,3% u chorych w grupie kontrolnej. Różnice pomiędzy grupami w żadnej z analizowanych populacji nie były istotne statystycznie.

W dokumencie *EMA 2017* wskazano, że punkt końcowy wskaźnik implantacji został uznany za uzupełniający w zakresie oceny hipotezy *non-inferiority* dla pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu *ESTHER-1*. W związku z powyższym, mimo iż badanie nie zostało zaprojektowane pod kątem oceny hipotezy *non-inferiority* dla tego punktu, brak istotnych statystycznie różnic między grupami można interpretować jako nie mniejszą skuteczność FOL DELTA w porównaniu do FOL ALFA w odniesieniu do wskaźnika implantacji.

Według danych przedstawionych w publikacji *EU-CTR 2013-001616-30*, w badaniu *ESTHER-2* wskaźnik implantacji w II cyklu COS wynosił 34,6% w grupie badanej i 30,6% w grupie kontrolnej. W III cyklu wskaźnik ten wynosił odpowiednio 28,8% i 32,2%. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 20.
Wskaźnik implantacji

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)*	IS
			n (%)	N**	n (%)	N**				
Populacja mITT										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Wskaźnik implantacji	Cykl I	233 (39,8)	585	241 (41,3)	584	0,94 (0,75; 1,19)	-0,01 (-0,07; 0,04)	-1,4% (-7,0%; 4,2%)	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)		Cykl II	88 (34,6)	254	83 (30,6)	271	1,20 (0,83; 1,73)	0,04 (-0,04; 0,12)	b/d	NIE
		Cykl III	38 (28,8)	132	39 (32,2)	121	0,85 (0,50; 1,45)	-0,03 (-0,15; 0,08)	b/d	NIE
Populacja PP										
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Wskaźnik implantacji	Cykl I	226 (40,9)	553	237 (42,5)	558	0,94 (0,74; 1,19)	-0,02 (-0,07; 0,04)	b/d (-7,4%; 4,1%)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie <i>ESTHER-1</i>)/ niska (badanie <i>ESTHER-2</i>), waga punktu końcowego – krytyczna										

*wartość wskazana przez autorów badania

**liczba przeniesionych blastocyst

3.9.3. Drugorzędowe punkty końcowe dotyczące odpowiedzi jajników i embriologii

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2017* badanie *ESTHER-1* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku drugorzędowych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi jajników i embriologii. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wartości różnic między grupami (wraz z przedziałami ufności) lub p-wartości, jeśli zostały one wskazane przez autorów badania. Brak wartości granicznej wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* w przypadku drugorzędowych punktów końcowych dotyczących ciąży uniemożliwia interpretację danych wskazanych przez autorów badania. Istotność statystyczną różnic między grupami określono na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania i/lub wartości samodzielnie obliczonego parametru RD (wraz z przedziałem ufności). Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować, jako wykazywanie, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna od FOL ALFA.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

3.9.3.1. Czas trwania stymulacji jajników

W badaniu *ESTHER-1* średni czas trwania stymulacji jajników wynosił 8,9 dni w grupie badanej i 8,6 dni w grupie kontrolnej. Według obliczeń własnych różnica między grupami była istotna statystycznie. P-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła zaś 0,062.

W II cyklu średni czas trwania stymulacji jajników wynosił 9 dni w grupie badanej i kontrolnej. W cyklu III średni czas trwania stymulacji jajników również był zbliżony w grupie badanej i kontrolnej i wynosił odpowiednio 8,9 dni i 8,8 dni. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 21.
Średni czas trwania stymulacji jajników

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Czas trwania stymulacji jajników [dni]	Cykl I	8,9 (1,9)	665	8,6 (1,7)	661	0,30 (0,11; 0,49)	TAK p=0,062*
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)		Cykl II	9 (1,89)	252	9 (1,84)	261	0,0000 (-0,32; 0,32)	NIE
		Cykl III	8,9 (1,9)	95	8,8 (1,43)	93	0,10 (-0,38; 0,58)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie <i>ESTHER-1</i>) / niska (badanie <i>ESTHER-2</i>), waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.3.2. Całkowita dawka zastosowanej folitropiny

W badaniu *ESTHER-1* średnia całkowita dawka zastosowanej folitropiny wynosiła 90,0 µg w grupie badanej i 103,7 µg w grupie kontrolnej. Różnica między grupami zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanej przez autorów publikacji, była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

W abstrakcie konferencyjnym *LaMarca 2017*, w którym przedstawiono retrospektywną analizę w podgrupach wyszczególnionych w zależności od stężenia AMH, wskazano, iż całkowita dawka folitropiny delta w badaniu *ESTHER-1* obniżała się ze wzrostem stężenia AMH, od 87,5 µg w podgrupie chorych ze stężeniem AMH ≥ 5 pmol/l do 63,7 µg w podgrupie chorych ze stężeniem AMH wynoszącym ≥ 35 pmol/l.

W abstrakcie konferencyjnym *Havelock 2017*, wskazano, iż średnia całkowita dawka FOL DELTA i FOL ALFA wynosiła odpowiednio 107,7 µg i 121,7 µg w cyklu II oraz 130,0 µg i 132,7 µg w cyklu III COS. Różnica między grupami w II cyklu, zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanej przez autorów publikacji, była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 22.
Średnia dawka całkowita zastosowanej folitropiny

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Całkowita dawka folitropiny [µg]	Cykl I	90,0 (25,3)	665	103,7 (33,6)	661	-13,70 (-16,90; -10,50)	TAK p<0,001*
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30, ab.konf. Havelock 2017)		Cykl II	107,7 (39,22)	252	121,7 (44,31)	261	-14,00 (-21,24; -6,76)	TAK p<0,001*
		Cykl III	130,0 (57,53)	95	132,7 (44,38)	93	-2,70 (-17,37; 11,97)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie ESTHER-1) / niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.3.3. Dostosowanie dawki folitropiny

W badaniu *ESTHER-1* badacze byli zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia. Mogli oni poprosić o dostosowanie dawki w obu grupach, opierając się na ocenie wyników domacznego badania ultrasonograficznego lub odpowiedzi pęcherzykowej. Dawka folitropiny delta była ustalona na stałym poziomie w czasie trwania stymulacji, dlatego nie wdrożono dostosowania dawki u chorych w grupie badanej, a jedynie dawka folitropiny alfa mogła zostać obniżona lub zwiększona do dawki maksymalnej wynoszącej 450 j.m.

Badacz poprosił o dostosowanie dawki gonadotropiny u 221 (33,2%) kobiet w grupie badanej i u 243 (36,8%) kobiet w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p -wartość=0,178).

Dostosowanie dawki wdrożono ostatecznie jedynie w grupie kontrolnej (u 36,8% kobiet), dlatego też różnica między grupami w tym przypadku była znamienna statystycznie (p -wartość wynosiła poniżej 0,001).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 23.
Częstość dostosowania dawki gonadotropiny

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)	Kobiety, u których badacz poprosił o dostosowanie dawki*	Cykl I	221 (33,2)	665	243 (36,8)	661	0,86 (0,68; 1,07)	-0,04 (-0,09; 0,02)	n/d	NIE p=0,178**
	Kobiety, u których zastosowano dostosowanie dawki*		0 (0,0)	665	243 (36,8)	661	0,09 (0,07; 0,11)	-0,37 (-0,40; -0,33)	3 (3; 4)	TAK p<0,001**
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*badacze byli zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia. Mogli oni poprosić o dostosowanie dawki w obu grupach, opierając się na ocenie wyników domacicznego badania ultrasonograficznego lub odpowiedzi pęcherzykowej. Dawka folitropiny delta była ustalona na stałym poziomie w czasie trwania stymulacji, dlatego nie zastosowano dostosowania dawki u chorych w grupie badanej, a dawka folitropiny alfa mogła zostać zwiększona lub obniżona do dawki maksymalnej wynoszącej 450 j.m.

**p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.3.4. Odpowiedź jajników na stymulację

W badaniu *ESTHER-1* docelową odpowiedź jajników definiowano, jako uzyskanie od 8 do 14 oocytów. U chorych z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, docelową odpowiedź jajników osiągnięto w przypadku 275 (43,3%) kobiet w grupie badanej i 247 (38,4%) kobiet w grupie kontrolnej. Samodzielnie obliczona przez analityków różnica między grupami nie była istotna statystycznie, zaś p-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła 0,019, co wskazuje na znamiennej statystycznie różnicę między grupami.

W badaniu *ESTHER-2* w II cyklu COS docelową odpowiedź jajników osiągnięto w przypadku 45,3% chorych w grupie badanej i 45,2% kobiet w grupie kontrolnej. W cyklu III częstości te wynosiły odpowiednio 47,9% i 48,9%. Z uwagi na brak danych odnośnie liczby chorych, u których wystąpiła docelowa odpowiedź jajników lub liczby chorych, dla których przedstawiono dane w badaniu *ESTHER-2*, określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe.

W badaniu *ESTHER-1* nieprawidłowa odpowiedź jajników tj. <4 lub ≥ 15 oocytów u chorych z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, wystąpiła w przypadku 26,6% chorych stosujących FOL DELTA i 31,3% chorych otrzymujących FOL ALFA. Mniej niż 4 lub ≥ 20 oocytów także osiągnięto rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej tj. u odpowiednio 14,5% vs 18,4% chorych. Różnice między grupami w obu przypadkach nie były jednak istotne statystycznie według obliczeń własnych analityków. P-wartości wskazane przez autorów publikacji wskazują jednak na występowanie znamiennej statystycznie różnicy między grupami, na korzyść badanej interwencji.

W przypadku analizy częstości występowania nieprawidłowej odpowiedzi jajników u chorych ze stężeniem AMH <15 pmol/l (chore z ryzykiem uzyskania niewystarczającej odpowiedzi na stymulację) wykazano, że mniej niż 4 oocyty uzyskano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 11,8% vs 17,9%), a różnica między grupami była istotna statystycznie. Wśród chorych ze stężeniem AMH ≥ 15 pmol/l (ryzyko wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na stymulację), co najmniej 15 oocytów i co najmniej 20 oocytów częściej odnotowano w przypadku chorych z grupy kontrolnej niż badanej, a różnica między także grupami była istotna statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i wskazań autorów publikacji).

W badaniu *ESTHER-2* nieprawidłowa odpowiedź jajników tj. <4 lub ≥ 15 oocytów u chorych z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, wystąpiła w przypadku 22,4% chorych

stosujących FOL DELTA i 19,5% chorych otrzymujących FOL ALFA w cyklu II COS oraz u odpowiednio 19,6% i 20,0% chorych w cyklu III. Mniej niż 4 lub ≥ 20 oocytów osiągnięto u odpowiednio 11,2% chorych w obu grupach w II cyklu stymulacji oraz u 13,0% chorych stosujących FOL DELTA i 13,3% chorych otrzymujących FOL ALFA w III cyklu COS. Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 24.

Częstość wystąpienia docelowej i nieprawidłowej odpowiedzi jajników na stymulację

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Docelowa odpowiedź jajników (8-14 oocytów)	Chore z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków	Cykl I	275 (43,3)	636	247 (38,4)	643	1,22 (0,98; 1,53)	0,05 (-0,01; 0,10)	n/d	NIE p=0,019
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Nieprawidłowa odpowiedź jajników	Chore z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, u których uzyskano <4 lub ≥15 oocytów	Cykl I	169 (26,6)	636	201 (31,3)	643	0,80 (0,62; 1,01)	-0,05 (-0,10; 0,003)	n/d	NIE p=0,001
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)		Chore z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, u których uzyskano <4 lub ≥20 oocytów	Cykl I	92 (14,5)	636	118 (18,4)	643	0,75 (0,56; 1,01)	-0,04 (-0,08; 0,002)	n/d	NIE p=0,002
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)		Chore z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, u których uzyskano <4 oocyty i u których stężenie AMH wynosiło <15 pmol/l (ryzyko zbyt małej odpowiedzi)	Cykl I	33 (11,8)	280	52 (17,9)	290	0,61 (0,38; 0,98)	-0,06 (-0,12; -0,003)	17 (9; 334)	TAK p=0,039

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Chore z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, u których uzyskano ≥15 oocytów i u których stężenie AMH wynosiło ≥15 pmol/l (ryzyko nadmiernej odpowiedzi)	Cykl I	99 (27,9)	355	124 (35,1)	353	0,71 (0,52; 0,98)	-0,07 (-0,14; -0,004)	15 (8; 250)	TAK p=0,038
		Chore z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, u których uzyskano ≥20 oocytów i u których stężenie AMH wyniosło ≥15 pmol/l (ryzyko nadmiernej odpowiedzi)	Cykl I	36 (10,1)		55 (15,6)		0,61 (0,39; 0,96)	-0,05 (-0,10; -0,01)	20 (10; 100)	TAK p=0,030
Populacja mITT											
ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30)	Nieprawidłowa odpowiedź jajników	Chore z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, u których uzyskano <4 lub ≥15 oocytów	Cykl II	54 (22,4)	241	49 (19,5)	251	1,19 (0,77; 1,84)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
			Cykl III	18 (19,6)	92	18 (20,0)	90	0,97 (0,47; 2,02)	-0,004 (-0,12; 0,11)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Chore z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, u których uzyskano <4 lub ≥20 oocytów	Cykl II	27 (11,2)	241	28 (11,2)	251	1,00 (0,57; 1,76)	0,0005 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
			Cykl III	12 (13,0)	92	12 (13,3)	90	0,97 (0,41; 2,30)	-0,003 (-0,10; 0,10)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie ESTHER-1) / niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna											

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.3.5. Liczba i rozmiar pęcherzyków podczas stymulacji

W publikacji *EMA 2017* wskazano, że w 6. dniu stymulacji, całkowita liczba pęcherzyków i średni rozmiar pęcherzyków były zbliżone w obu grupach. Rozmiar największego pęcherzyka występującego w 6. dniu stymulacji i średni rozmiar 3 największych obserwowanych pęcherzyków były istotnie statystycznie większe w grupie kontrolnej niż badanej (p-wartości wskazane przez autów wynosiły odpowiednio 0,015 i 0,024). W 6. dniu stymulacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do liczby pęcherzyków ≥ 10 mm, ≥ 12 mm i ≥ 17 mm, podczas gdy minimalna, ale istotna statystycznie różnica (p-wartość=0,008) została wykazana dla liczby pęcherzyków ≥ 15 mm. Po zakończeniu stymulacji nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do liczby i rozmiaru pęcherzyków.

Średni rozmiar 3 największych pęcherzyków wynosił 18,7 mm i 18,8 mm, odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Wywołanie ostatecznego dojrzewania pęcherzyków było inicjowane, gdy co najmniej 3 pęcherzyki miały średnicę ≥ 17 mm. Po zakończeniu stymulacji nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do liczby pęcherzyków ≥ 10 mm, ≥ 12 mm, ≥ 15 mm lub ≥ 17 mm.

Średnia liczba pęcherzyków ≥ 12 mm po zakończeniu stymulacji wynosiła 10,8 i 11,1 odpowiednio w grupie badanej i kontrolnej. Średnia liczba pęcherzyków ≥ 17 mm po zakończeniu stymulacji wynosiła 5,0 w grupie badanej i 5,1 w grupie kontrolnej.

Z uwagi na brak danych odnośnie liczby chorych, u których występowały poszczególne rozmiary pęcherzyków, obliczenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe.

W badaniu *ESTHER-2* średnia liczba pęcherzyków ≥ 12 mm w 6. dniu stymulacji i po zakończeniu stymulacji była zbliżona w obu analizowanych grupach. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 25.
Średnia liczba pęcherzyków podczas stymulacji

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja mITT								
ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30)	Pęcherzyki ≥ 12 mm w 6. dniu stymulacji	Cykl II	3,2 (2,7)	252	3,2 (2,6)	261	0,00 (-0,46; 0,46)	NIE
		Cykl III	2,9 (2,6)	95	2,9 (2,4)	93	0,00 (-0,72; 0,72)	NIE
	Pęcherzyki ≥ 12 mm po zakończeniu stymulacji	Cykl II	10,2 (5,2)	252	9,9 (4,9)	261	0,30 (-0,57; 1,17)	NIE
		Cykl III	8,9 (4,5)	95	9,8 (4,8)	93	-0,90 (-2,23; 0,43)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.9.3.6. Przerwanie cyklu lub zastosowanie agonisty GnRH w związku z wystąpieniem nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację jajników

W badaniu *ESTHER-1* niewystarczającą odpowiedź na stymulację definiowano, jako brak w ocenie badaczy, co najmniej 3 pęcherzyków o średnicy ≥ 17 mm do 20. dnia stymulacji. Kancelację cyklu przed pobraniem oocytów, z powodu niewystarczającej odpowiedzi na stymulację zastosowano u 25 (3,8%) kobiet stosujących FOL DELTA i 18 (2,7%) kobiet w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanej w publikacji).

Nadmierną odpowiedź jajników tj. powstanie 25-35 pęcherzyków o średnicy ≥ 12 mm, wymagającą zastosowania agonisty GnRH stwierdzono u 10 (1,5%) kobiet w grupie badanej i u 23 (3,5%) kobiet w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej intencji (p-wartość=0,019). W badaniu *ESTHER-1* w żadnej z grup nie stwierdzono wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na stymulację wymagającej kancelacji cyklu.

W badaniu *ESTHER-2* niewystarczająca odpowiedź na stymulację prowadząca do przerwania cyklu wystąpiła rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, zarówno w II jak i w III cyklu COS (odpowiednio 2,0% vs 3,8% i 2,1% vs 2,2%). Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Istotnych statystycznie różnic między grupami w badaniu *ESTHER-2* w II i III cyklu COS nie wykazano także w przypadku częstości występowania nadmiernej odpowiedzi na stymulację prowadzącej do przerwania cyklu i częstości stosowania agonisty GnRH.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 26.
Częstość występowania nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS	
			n (%)	N	n (%)	N				
Niewystarczająca odpowiedź na stymulację										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Niewystarczająca odpowiedź na stymulację prowadząca do przerwania cyklu	Cykl I	25 (3,8)*	665	18 (2,7)	661	1,40 (0,75; 2,58)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE p=0,302**	
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)		Cykl II	5 (2,0)	252	10 (3,8)	261	0,51 (0,17; 1,51)	-0,02 (-0,05; 0,01)	NIE	
		Cykl III	2 (2,1)	95	2 (2,2)	93	0,98 (0,13; 7,10)	-0,0005 (-0,04; 0,04)	NIE	
Nadmierna odpowiedź na stymulację										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Nadmierna odpowiedź na stymulację wymagająca zastosowania agonisty GnRH	Cykl I	10 (1,5)	665	23 (3,5)	661	0,42 (0,20; 0,90)	-0,02 (-0,04; -0,003)	TAK p=0,019**	
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Nadmierna odpowiedź na stymulację prowadząca do przerwania cyklu		0 (0,0)	665	0 (0,0)	661	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,003; 0,003)	NIE	
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)	Nadmierna odpowiedź na stymulację prowadząca do przerwania cyklu	Cykl II	1 (0,4)	252	0 (0,0)	261	7,66 (0,15; 386,16)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE	
	Zastosowanie agonisty GnRH		1 (0,4)		2 (0,8)		0,52 (0,05; 5,73)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
	Nadmierna odpowiedź na stymulację prowadząca do przerwania cyklu	Cykl III	0 (0,0)	95	0 (0,0)	93	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
	Zastosowanie agonisty GnRH		0 (0,0)		1 (1,1)		0,13 (0,003; 6,68)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie ESTHER-1) / niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna									

*u dodatkowych 4 kobiet również przerwano cykl, ale z powodów innych niż niewystarczająca odpowiedź na stymulację

**p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.3.7. Liczba pobranych oocytów

Średnia liczba pobranych oocytów wynosiła w ogólnej populacji chorych w badaniu *ESTHER-1* 9,6 w grupie badanej i 10,1 w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wśród chorych z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków (dane ogółem), średnia liczba pobranych oocytów wynosiła 10,0 w grupie badanej i 10,4 w grupie kontrolnej. W tym przypadku także różnica między grupami nie była istotna statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanej w publikacji).

W przypadku oceny w podgrupie chorych ze stężeniem AMH poniżej 15 pmol/l, istotnie statystycznie więcej pobranych komórek odnotowano w grupie badanej niż kontrolnej (wartość średnia wynosiła odpowiednio 8,0 i 7,0 a p-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła 0,004). W podgrupie chorych z AMH ≥ 15 pmol/l, średnia liczba pobranych komórek jajowych wynosiła 11,6 w grupie badanej i 13,3 w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie (p-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła 0,002).

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2017* dla oceny liczby pobranych oocytów przeprowadzono także analizę wrażliwości pod kątem czynników mających potencjalny wpływ na zajście w ciążę tj. metoda zapłodnienia, główna przyczyna niepłodności, niepłodność pierwotna i palenie tytoniu. Nie wykazano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 27.
Średnia liczba pobranych komórek jajowych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa		Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	IS
					Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
Populacja mITT										
<i>ESTHER-1 (EMA 2017)</i>	Liczba pobranych komórek jajowych	Ogółem		Cykl I	9,6 (5,8)	665	10,1 (6,6)	661	-0,50 (-1,17; 0,17)	NIE
<i>ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)</i>		Ogółem			10,0 (5,6)	636	10,4 (6,5)	643	-0,40 (-1,06; 0,26)	NIE p=0,692*
		Chore z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków	AMH <15 pmol/l (ryzyko zbyt małej odpowiedzi)		8,0 (4,3)	280	7,0 (3,9)	290	1,00 (0,33; 1,67)	TAK p=0,004*
			AMH ≥15 pmol/l (ryzyko nadmiernej odpowiedzi)		11,6 (5,9)	355	13,3 (6,9)	353	-1,70 (-2,65; -0,75)	TAK p=0,002*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.3.8. Częstość pobrania oocytów

W badaniu *ESTHER-1* w populacji mITT oocyty pobrano u 634 (95,3%) kobiet stosujących FOL DELTA i 640 (96,8%) kobiet stosujących FOL ALFA. W populacji PP częstości te wynosiły odpowiednio 95,7% i 96,7%. Zarówno w populacji PP, jak i mITT różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej

Tabela 28.
Częstość pobrania oocytów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Populacja mITT									
<i>ESTHER-1 (EMA 2017)</i>	Pobranie oocytów	Cykl I	634 (95,3)	665	640 (96,8)	661	0,67 (0,38; 1,18)	-0,01 (-0,04; 0,01)	NIE
Populacja PP									
<i>ESTHER-1 (EMA 2017)</i>	Pobranie oocytów	Cykl I	596 (95,7)	623	611 (96,7)	632	0,76 (0,42; 1,36)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.9.3.9. Liczba zapłodnionych oocytów

Średnia liczba zapłodnionych oocytów w I cyklu COS, u kobiet z pobranymi oocytami, wynosiła 5,5 w grupie stosującej FOL DELTA i 5,9 w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była jednak istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,498).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 29.
Średnia liczba zapłodnionych oocytów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Liczba zapłodnionych oocytów (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)	Cykl I	5,5 (3,7)	635	5,9 (4,4)	643	-0,40 (-0,85; 0,05)	NIE p=0,498*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.3.10. Liczba oocytów w metafazie II

W badaniu *ESTHER-2* średnia liczba oocytów w metafazie II wynosiła 7,1 w grupie badanej i 6,4 w grupie kontrolnej w II cyklu COS. W III cyklu średnia liczba oocytów w metafazie II wynosiła 6,5 w grupie badanej i 6,4 w grupie kontrolnej. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 30.
Liczba oocytów w metafazie II

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N*	Średnia (SD)	N*		
Populacja mITT								
ESTHER-2 (EU-CTR 2013- 001616-30)	Liczba oocytów w metafazie II	Cykl II	7,1 (4,0)	219	6,4 (3,5)	221	0,70 (-0,003; 1,40)	NIE
		Cykl III	6,5 (3,3)	87	6,4 (3,6)	81	0,10 (-0,95; 1,15)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna								

*dotyczy chorych, u których wszystkie oocyty zostały poddane inseminacji metodą ICSI

3.9.3.11. Wskaźnik zapłodnienia

Wskaźnik zapłodnienia definiowany był jako liczba oocytów z 2 przedjądrzami (ang. *pronuclei*) podzielona przez liczbę pobranych oocytów.

W badaniu *ESTHER-1* średni wskaźnik zapłodnienia wynosił 56,0% w grupie badanej i 57,0% w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,530).

Istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do wskaźnika zapłodnienia nie wykazano także w badaniu *ESTHER-2*, zarówno w II jak i w III cyklu COS.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 31.
Średni wskaźnik zapłodnienia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Wskaźnik zapłodnienia (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami) [%]	Cykl I	56,0 (24,5)	635	57,0 (23,8)	643	-1,00 (-3,65; 1,65)	NIE p=0,530*
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)		Cykl II	56,8 (23,5)	239	52,6 (24,3)	251	4,20 (-0,03; 8,43)	NIE
		Cykl III	56,3 (20,6)	92	49,7 (24,9)	90	6,60 (-0,05; 13,25)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie ESTHER-1) / niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna								

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.3.12. Liczba zarodków

W badaniu *ESTHER-1* średnia liczba zarodków w 3. dniu, u kobiet z pobranymi oocytami wynosiła 5,4 w grupie stosującej FOL DELTA i 5,7 w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,590). Średnia liczba zarodków dobrej jakości w 3. dniu tj. zarodków mających, co najmniej 6 blastomerów i stopień fragmentacji $\leq 20\%$, wynosiła 4,2 w grupie badanej i 4,5 w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była znamienna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,414).

W badaniu *ESTHER-2* w II cyklu COS, u kobiet z pobranymi oocytami, średnia całkowita liczba zarodków w 3. dniu i liczba zarodków dobrej jakości była większa w grupie stosującej FOL DELTA niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. W III cyklu COS nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do całkowitej liczby zarodków w 3. dniu i liczby zarodków dobrej jakości.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 32.
Średnia liczba zarodków w 3. dniu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Całkowita liczba zarodków w 3. dniu (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)	Cykl I	5,4 (3,7)	635	5,7 (4,3)	643	-0,30 (-0,74; 0,14)	NIE p=0,590**
	Liczba zarodków dobrej jakości* w 3. dniu (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)		4,2 (3,3)	635	4,5 (3,7)	643	-0,30 (-0,68; 0,08)	NIE p=0,414**
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)	Całkowita liczba zarodków w 3. dniu (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)	Cykl II	5,1 (3,3)	239	4,3 (2,8)	251	0,80 (0,26; 1,34)	TAK
	Liczba zarodków dobrej jakości* w 3. dniu (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)		3,9 (3,1)		3,3 (2,4)		0,60 (0,11; 1,09)	TAK
	Całkowita liczba zarodków w 3. dniu (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)	Cykl III	4,4 (2,4)	92	4,4 (3,3)	90	0,0000 (-0,84; 0,84)	NIE
	Liczba zarodków dobrej jakości* w 3. dniu (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)		3,2 (2,2)		3,3 (3,0)		-0,10 (-0,87; 0,67)	NIE

GRADE: jakość danych – wysoka (badanie ESTHER-1) / niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna

*zarodek mający 6 lub więcej blastomerów, stopień fragmentacji ≤20%

**p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.3.13. Liczba blastocyst

W badaniu *ESTHER-1* średnia całkowita liczba blastocyst w 5. dniu wynosiła 3,3 w grupie stosującej FOL DELTA i 3,5 w grupie otrzymującej FOL ALFA. Średnia liczba blastocyst dobrej jakości (blastocysty stopnia 3BB lub wyższego) wynosiła zaś odpowiednio 2,0 w grupie badanej i 2,1 w grupie kontrolnej.

Średnia liczba blastocyst krioprezerwowanych u kobiet, u których zastosowano krioprezerwację wynosiła 1,9 w grupie badanej i 2,2 w grupie kontrolnej.

Różnice między grupami nie były istotne statystycznie w żadnym w analizowanych punktów końcowych dotyczących średniej liczby blastocyst (zarówno według obliczeń własnych analityków jak i p-wartości wskazanych w publikacji).

W badaniu *ESTHER-2* w II i III cyklu COS nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do całkowitej liczby blastocyst w 5. dniu i liczby blastocyst dobrej jakości.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 33.
Średnia liczba blastocyst w 5. dniu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Całkowita liczba blastocyst w 5. dniu (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)	Cykl I	3,3 (2,8)	635	3,5 (3,2)	643	-0,20 (-0,53; 0,13)	NIE p=0,344**
	Liczba blastocyst dobrej jakości* w 5. dniu (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)		2,0 (2,2)	635	2,1 (2,4)	643	-0,10 (-0,35; 0,15)	NIE p=0,580**
	Liczba blastocyst kriokonserwowanych (dotyczy kobiet, u których zastosowano krioprezerwację)		1,9 (2,4)	402	2,2 (2,6)	402	-0,30 (-0,65; 0,05)	NIE p=0,262**
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)	Całkowita liczba blastocyst w 5. dniu (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)	Cykl II	2,8 (2,4)	239	2,4 (2,1)	251	0,40 (-0,0001; 0,80)	NIE
	Liczba blastocyst dobrej jakości* w 5. dniu (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)		1,4 (1,7)		1,2 (1,6)		0,20 (-0,09; 0,49)	NIE
	Całkowita liczba blastocyst w 5. dniu (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)	Cykl III	2,2 (1,8)	92	2,4 (2,3)	90	-0,20 (-0,80; 0,40)	NIE
	Liczba blastocyst dobrej jakości* w 5. dniu (dotyczy kobiet z pobranymi oocytami)		1,2 (1,5)		1,2 (1,8)		0,0000 (-0,48; 0,48)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie ESTHER-1) / niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna								

*blastocysty stopnia 3BB lub wyższego

**p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.3.14. Krioprezerwacja blastocyst

W badaniu *ESTHER-1* krioprezerwację blastocyst wykonano u 402 (60,5%) kobiet w grupie badanej i 402 (60,8%) kobiet w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,892).

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 34.
Częstość krioprezerwacji blastocyst

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Krioprezerwacja blastocyst	Cykl I	402 (60,5)	665	402 (60,8)	661	0,98 (0,79; 1,23)	-0,004 (-0,06; 0,05)	NIE p=0,892*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.9.3.15. Przeniesienie blastocyst

W badaniu *ESTHER-1* transfer blastocyst ogółem w populacji mITT wykonano u 562 (84,5%) kobiet w grupie badanej (w tym u 539 kobiet transfer pojedynczej blastocysty) i 560 (84,7%) kobiet w grupie kontrolnej (w tym u 536 kobiet transfer pojedynczej blastocysty). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W podgrupie chorych z AMH <15 pmol/l w chwili kwalifikacji, transfer blastocyst wykonano u 83,2% kobiet w grupie stosującej FOL DELTA i 85,9% kobiet stosujących FOL ALFA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W przypadku analizy dla populacji PP, transfer blastocyst przeprowadzono u 535 (85,9%) kobiet w grupie badanej i 539 (85,3%) kobiet w grupie kontrolnej, przy czym transfer pojedynczej blastocysty wykonano odpowiednio u 96,6% i 96,5% kobiet. Różnice między grupami nie były znamienne statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 35.
Częstość przeniesienia blastocyst

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Podgrupa	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Populacja mITT										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017, EMA 2017)	Transfer blastocyst (ogółem)	Ogółem	Cykl I	562 (84,5)	665	560 (84,7)	661	0,98 (0,73; 1,33)	-0,002 (-0,04; 0,04)	NIE
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Transfer pojedynczej blastocysty			539 (95,9)	562	536 (95,7)	560	1,05 (0,59; 1,88)	0,002 (-0,02; 0,03)	NIE
	Podwójny transfer blastocyst			23 (4,1)	562	24 (4,3)	560	0,95 (0,53; 1,71)	-0,002 (-0,03; 0,02)	NIE
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Transfer blastocyst (ogółem)	AMH w chwili kwalifikacji <15 pmol/l	Cykl I	247 (83,2)	297	263 (85,9)	306	0,81 (0,52; 1,26)	-0,03 (-0,09; 0,03)	NIE
	Transfer ≥1 blastocysty			229 (92,7)	247	241 (91,6)	263	1,16 (0,61; 2,22)	0,01 (-0,04; 0,06)	NIE
	Transfer ≥1 blastocysty dobrej jakości			173 (70,0)	247	180 (68,4)	263	1,08 (0,74; 1,57)	0,02 (-0,06; 0,10)	NIE
Populacja PP										
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Transfer blastocyst (ogółem)	Ogółem	Cykl I	535 (85,9)	623	539 (85,3)	632	1,05 (0,77; 1,44)	0,01 (-0,03; 0,04)	NIE
	Transfer pojedynczej blastocysty			517 (96,6)	535	520 (96,5)	539	1,05 (0,54; 2,02)	0,002 (-0,02; 0,02)	NIE
	Podwójny transfer blastocyst			18 (3,4)	535	19 (3,5)	539	0,95 (0,49; 1,84)	-0,002 (-0,02; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna										

3.9.3.16. Liczba przeniesionych blastocyst

Średnia liczba przeniesionych blastocyst u kobiet z AMH <15 pmol/l wynosiła 2,6 w grupie badanej i 2,4 w grupie kontrolnej, a różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 36.
Średnia liczba przeniesionych blastocyst u kobiet z AMH <15 pmol/l

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Liczba przeniesionych blastocyst u kobiet z AMH <15 pmol/l	Cykl I	2,6 (2,2)	247	2,4 (2,0)	263	0,20 (-0,17; 0,57)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

3.9.3.17. Krążące substancje hormonalne i białka

W badaniu *ESTHER-2* w II cyklu COS stężenie FSH, progesteronu, inhibiny B i estradiolu w 6. dniu stymulacji oraz FSH po zakończeniu stymulacji było wyższe w grupie badanej niż kontrolnej. W III cyklu COS wyższe w grupie badanej niż kontrolnej było stężenie FSH i LH w 6. dniu stymulacji oraz FSH po zakończeniu stymulacji. Pozostałe parametry w II i III cyklu COS były wyższe w grupie kontrolnej.

Dane dotyczące stężenia krążących substancji hormonalnych i białek w dokumencie *EU-CTR 2013-001616-30* przedstawiono jako mediana (IQR)²⁴, dlatego też określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe. Dane przedstawiono w charakterze poglądowym.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

²⁴ ang. *interquartile range* – zakres ćwiartkowy

Tabela 37.
Stężenie krążących substancji hormonalnych i białek

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		Różnica median
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
Populacja mITT							
<i>ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30)</i>	Stężenie FSH w 6. dniu stymulacji [j.m./l]	Cykl II	15,3 (11,7; 19,4)	252	11,9 (9,8; 14,6)	261	3,4
	Stężenie FSH po zakończeniu stymulacji [j.m./l]		15,9 (11,9; 20,5)		14,2 (10,9; 18,3)		1,7
	Stężenie LH w 6. dniu stymulacji [j.m./l]		2,7 (1,6; 4,9)		2,8 (1,7; 4,7)		-0,1
	Stężenie LH po zakończeniu stymulacji [j.m./l]		1,5 (0,8; 2,4)		1,6 (0,9; 3,1)		-0,1
	Stężenie estradiolu w 6. dniu stymulacji [pmol/l]		1907,4 (1255,9; 2779,2)		1821,0 (1099,7; 3125,8)		86,4
	Stężenie estradiolu po zakończeniu stymulacji [pmol/l]		5312,5 (3766,8; 7728,9)		5473,6 (3590,6; 7801)		-161,1
	Stężenie progesteronu w 6. dniu stymulacji [nmol/l]		1,92 (0,8; 2,76)		1,89 (0,8; 2,53)		0,03
	Stężenie progesteronu po zakończeniu stymulacji [nmol/l]		2,77 (2,06; 3,73)		3,03 (2,19; 4,21)		-0,26
	Stężenie inhibiny A w 6. dniu stymulacji [pg/ml]		104,3 (65; 151,3)		105,8 (62,7; 152,6)		-1,5
	Stężenie inhibiny A po zakończeniu stymulacji [pg/ml]		317,9 (226,1; 443,9)		334,8 (222,9; 464)		-16,9
	Stężenie inhibiny B w 6. dniu stymulacji [pg/ml]		583,5 (386; 787)		531 (364; 776)		52,5
	Stężenie inhibiny B po zakończeniu stymulacji [pg/ml]		650 (393; 1024)		689 (379; 1070)		-39
	Stężenie FSH w 6. dniu stymulacji [j.m./l]	Cykl III	17,2 (13,8; 24,2)	95	12,8 (10,3; 17,2)	93	4,4
	Stężenie FSH po zakończeniu stymulacji [j.m./l]		18,0 (13,2; 26,1)		15,0 (11,2; 20,0)		3
	Stężenie LH w 6. dniu stymulacji [j.m./l]		2,7 (1,8; 4)		2,5 (1,8; 4,4)		0,2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		Różnica median
			Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N	
	Stężenie LH po zakończeniu stymulacji [j.m./l]		1,6 (1; 2,9)		1,9 (1,1; 3,6)		-0,3
	Stężenie estradiolu w 6. dniu stymulacji [pmol/l]		1714,8 (958,8; 2842,5)		1858,4 (1128,1; 2345,5)		-143,6
	Stężenie estradiolu po zakończeniu stymulacji [pmol/l]		4757,4 (3130,7; 6162,2)		5348,1 (3854,2; 7383)		-590,7
	Stężenie progesteronu w 6. dniu stymulacji [nmol/l]		1,88 (0,8; 2,69)		1,9 (0,8; 2,71)		-0,02
	Stężenie progesteronu po zakończeniu stymulacji [nmol/l]		2,92 (2,03; 3,99)		3,25 (2,1; 4,35)		-0,33
	Stężenie inhibiny A w 6. dniu stymulacji [pg/ml]		91,8 (63,5; 153)		105 (61,7; 148,6)		-13,2
	Stężenie inhibiny A po zakończeniu stymulacji [pg/ml]		281,3 (192; 382,3)		324,2 (241,8; 409,1)		-42,9
	Stężenie inhibiny B w 6. dniu stymulacji [pg/ml]		455 (291; 709)		491,5 (362; 763)		-36,5
	Stężenie inhibiny B po zakończeniu stymulacji [pg/ml]		548 (275; 817)		639,5 (357,5; 923)		-91,5
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna							

3.10. Ocena bezpieczeństwa FOL DELTA vs FOL ALFA

Bezpieczeństwo folitropiny delta stosowanej w zindywidualizowanym schemacie dawkowania u chorych poddanych kontrolowanej stymulacji jajników, zostało porównane względem podawanej konwencjonalnie folitropiny alfa na podstawie wyników badania *ESTHER-1* (I cykl stymulacji) oraz badania *ESTHER-2* (II i III cykl stymulacji, u kobiet u których nie uzyskano trwającej ciąży w badaniu *ESTHER-1*).

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2017* badanie *ESTHER-1* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku oceny bezpieczeństwa. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wartości różnic między grupami (wraz z przedziałami ufności) lub p-wartości, jeśli zostały one wskazane przez autorów badania. Brak wartości granicznej wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* w przypadku punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa uniemożliwia interpretację danych wskazanych przez autorów badania. Istotność statystyczną dla różnic między grupami określono na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania i/lub wartości samodzielnie obliczonego parametru RD (wraz z przedziałem ufności). Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować, jako wykazywanie, że FOL DELTA jest nie mniej bezpieczna niż FOL ALFA.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

3.10.1. Zgon

W publikacji *EMA 2017* wskazano, że u chorych uczestniczących w programie badań klinicznych dla FOL DELTA (badania I, II i III fazy, w tym badania *ESTHER-1* i *ESTHER-2*) nie odnotowano wystąpienia przypadków zgonu.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 38.
Częstość występowania zgonu

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Zgon	Cykl I	0 (0,0)	665	0 (0,0)	661	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,003; 0,003)	NIE
		Cykl II	0 (0,0)	252	0 (0,0)	261	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
		Cykl III	0 (0,0)	95	0 (0,0)	93	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie <i>ESTHER-1</i>) / niska (badanie <i>ESTHER-2</i>), waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.2. Działania niepożądane

W badaniu *ESTHER-1* działania niepożądane ogółem odnotowano u 17% chorych w grupie badanej i 13,8% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W ramach tej kategorii najczęściej u chorych uczestniczących w badaniu *ESTHER-1* występowały ból głowy (5,3% chorych w grupie badanej vs 4,5% w grupie kontrolnej), dyskomfort w obrębie miednicy (odpowiednio 3,8% vs 3,2%), OHSS (3% vs 3,6%), ból miednicy (2% vs 2,6%) oraz ból przydatków (1,2% vs 0,6%).

W II cyklu stymulacji w badaniu *ESTHER-2* również najczęściej zgłaszano ból głowy (3,2% w grupie badanej i 3,8% chorych w grupie kontrolnej), dyskomfort w obrębie miednicy (odpowiednio 2% i 2,3%), ból przydatków (odpowiednio 2% i 1,9%) oraz ból miednicy (1,6% vs 1,5%), przy czym częstość występowania wymienionych zdarzeń była niższa niż w I cyklu w badaniu *ESTHER-1*.

W publikacji *EMA 2017* wskazano, że w cyklu III w badaniu *ESTHER-2* profil bezpieczeństwa FOL DELTA był spójny z profilem wyznaczonym w II cyklu COS, przy czym częstość występowania wszystkich działań niepożądanych w III cyklu była niższa w obu grupach. Nie odnotowano występowania nowych działań niepożądanych oraz nie wykazano wpływu dawki leku na występowanie działań niepożądanych u chorych leczonych FOL DELTA w poszczególnych cyklach (częstość występowania działań niepożądanych była zbliżona u chorych stosujących FOL DELTA w dawce poniżej i powyżej 12 µg).

Dla żadnego z rozpatrywanych działań niepożądanych w badaniu *ESTHER-1* i *ESTHER-2* nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupą badaną i kontrolną.

Dane szczegółowe przedstawiono poniżej.

Tabela 39.
Częstość występowania działań niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Działania niepożądane									
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Działania niepożądane ogółem	Cykl I	113 (17,0)	665	91 (13,8)	661	1,28 (0,95; 1,73)	0,03 (-0,01; 0,07)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego									
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Zaburzenia układu nerwowego ogółem	Cykl I	37 (5,6)	665	33 (5,0)	661	1,12 (0,69; 1,82)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EMA 2017)		Cykl II	9 (3,6)	252	13 (5,0)	261	0,71 (0,30; 1,68)	-0,01 (-0,05; 0,02)	NIE
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Ból głowy	Cykl I	35 (5,3)	665	30 (4,5)	661	1,17 (0,71; 1,93)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EMA 2017)		Cykl II	8 (3,2)	252	10 (3,8)	261	0,82 (0,32; 2,12)	-0,01 (-0,04; 0,03)	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit									
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Cykl I	21 (3,2)	665	13 (2,0)	661	1,63 (0,81; 3,27)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej									
<i>ESTHER-2</i> (EMA 2017)	Wysypka o średnim stopniu nasilenia	Cykl II	1 (0,4)	252	0 (0,0)	261	7,66 (0,15; 386,16)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EMA 2017)	Wysypka o umiarkowanym stopniu nasilenia	Cykl II	0 (0,0)	252	1 (0,4)	261	0,14 (0,003; 7,06)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ESTHER-2</i> (EMA 2017)	Dreszcze o umiarkowanym stopniu nasilenia	Cykl II	1 (0,4)	252	0 (0,0)	261	7,66 (0,15; 386,16)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi									
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	Cykl I	67 (10,1)	665	65 (9,8)	661	1,03 (0,72; 1,47)	0,002 (-0,03; 0,03)	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EMA 2017)		Cykl II	16 (6,3)	252	25 (9,6)	261	0,64 (0,33; 1,23)	-0,03 (-0,08; 0,01)	NIE
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Dyskomfort w obrębie miednicy	Cykl I	25 (3,8)	665	21 (3,2)	661	1,19 (0,66; 2,15)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EMA 2017)		Cykl II	5 (2,0)	252	6 (2,3)	261	0,86 (0,26; 2,86)	-0,003 (-0,03; 0,02)	NIE
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	OHSS	Cykl I	20 (3,0)	665	24 (3,6)	661	0,82 (0,45; 1,50)	-0,01 (-0,03; 0,01)	NIE
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Ból miednicy	Cykl I	13 (2,0)	665	17 (2,6)	661	0,76 (0,36; 1,57)	-0,01 (-0,02; 0,01)	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EMA 2017)		Cykl II	4 (1,6)	252	4 (1,5)	261	1,04 (0,26; 4,19)	0,0005 (-0,02; 0,02)	NIE
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Ból przydatków	Cykl I	8 (1,2)	665	4 (0,6)	661	2,00 (0,60; 6,67)	0,01 (-0,004; 0,02)	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EMA 2017)		Cykl II	5 (2,0)	252	5 (1,9)	261	1,04 (0,30; 3,62)	0,0007 (-0,02; 0,02)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania									
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	Cykl I	13 (2,0)	665	6 (0,9)	661	2,18 (0,82; 5,76)	0,01 (-0,002; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie <i>ESTHER-1</i>) / niska (badanie <i>ESTHER-2</i>), waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane

W publikacji *EMA 2017* częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych przedstawiono łącznie dla wszystkich cykli COS w badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2*. Ponieważ część chorych poddawana była więcej niż 1 cyklowi stymulacji, odstąpiono od wykonywania obliczeń pozwalających na określenie istotności statystycznej różnic między grupami dla przedstawionych poniżej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2*. Przedstawiono jedynie numeryczne zestawienie danych.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2* wystąpiły łącznie u 20 (2,0%) chorych w grupie badanej i 15 (1,5%) chorych w grupie kontrolnej.

Wśród poszczególnych kategorii ciężkich zdarzeń niepożądanych, przypadki OHSS odnotowano u 3 chorych w grupie badanej i 8 w grupie kontrolnej. Inne odnotowane ciężkie zdarzenia niepożądane były związane z powikłaniami ciąży np. krwawienie w ciąży (6 przypadków w grupie badanej i 2 w grupie kontrolnej, brak związku ze stosowanym leczeniem), spontaniczne poronienie (3 chorych w grupie badanej i 1 chora w grupie kontrolnej), biochemiczna ciąża (1 przypadek w grupie badanej i 2 w grupie kontrolnej), wymioty i ciąża pozamaciczna (1 przypadek w grupie badanej i 2 w kontrolnej). Skręcenie jajników bez związku z OHSS wystąpiło u 1 chorej w grupie stosującej FOL DELTA i ustąpiło po zabiegu chirurgicznym.

W publikacji *EMA 2017* wskazano, że nie odnotowano wpływu dawki FOL DELTA na częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniach III fazy.

Dodatkowo w raporcie zaprezentowano także dane dotyczące częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu *ESTHER-2* przedstawione w publikacji *EU-CTR 2013-001616-30*. Zgodnie z tymi danymi ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 4 chorych w grupie badanej i kontrolnej w II cyklu COS. W III cyklu COS ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano tylko w grupie kontrolnej (u 1 chorego). Dla żadnego z rozpatrywanych zdarzeń nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między analizowanymi grupami.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 40.

Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu *ESTHER-1* i *ESTHER-2*

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa			
			n (%)	N*	n (%)	N*		
Ciężkie zdarzenia niepożądane								
<i>ESTHER-1, ESTHER-2</i> (EMA 2017)	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Cykl I-III	20 (2,0)	1012	15 (1,5)	1015		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze								
<i>ESTHER-1, ESTHER-2</i> (EMA 2017)	Zakażenia i zarażenia ogółem	Cykl I-III	0 (0,0)	1012	1 (0,1)	1015		
	Zakażenia po zabiegu		0 (0,0)		1 (0,1)			
Zaburzenia psychiczne								
<i>ESTHER-1, ESTHER-2</i> (EMA 2017)	Zaburzenia psychiczne ogółem	Cykl I-III	1 (0,1)	1012	0 (0,0)	1015		
	Zmienność emocjonalna		1 (0,1)		0 (0,0)			
Zaburzenia żołądka i jelit								
<i>ESTHER-1, ESTHER-2</i> (EMA 2017)	Zaburzenia żołądka i jelit ogółem	Cykl I-III	1 (0,1)	1012	0 (0,0)	1015		
	Wrzodziejące zapalenie jelita grubego		1 (0,1)		1012		0 (0,0)	1015
Zaburzenia nerek i dróg moczowych								
<i>ESTHER-1, ESTHER-2</i> (EMA 2017)	Zaburzenia nerek i dróg moczowych ogółem	Cykl I-III	1 (0,1)	1012	0 (0,0)	1015		
	Kamica nerkowa		1 (0,1)		1012		0 (0,0)	1015
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy								
<i>ESTHER-1, ESTHER-2</i> (EMA 2017)	Ciąża, połóg i okres okołoporodowy ogółem	Cykl I-III	11 (1,1)	1012	7 (0,7)	1015		
	Krwawienia w czasie ciąży		6 (0,6)		1012		2 (0,2)	1015
	Spontaniczne poronienie		3 (0,3)		1012		1 (0,1)	1015

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa	
			n (%)	N*	n (%)	N*
	Ciąża biochemiczna		1 (0,1)	1012	2 (0,2)	1015
	Ciąża pozamaciczna		1 (0,1)	1012	2 (0,2)	1015
	Zagrażające poronienie		1 (0,1)	1012	0 (0,0)	1015
	Niepowściągliwe wymioty ciężarnych		0 (0,0)	1012	1 (0,1)	1015
	Wymioty u ciężarnych		1 (0,1)	1012	0 (0,0)	1015
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						
<i>ESTHER-1, ESTHER-2 (EMA 2017)</i>	Zaburzenia układu rozrodczego i piersi ogółem	Cykl I-III	4 (0,4)	1012	8 (0,8)	1015
<i>ESTHER-1, ESTHER-2 (EMA 2017)</i>	OHSS		3 (0,3)	1012	8 (0,8)	1015
<i>ESTHER-1, ESTHER-2 (EMA 2017)</i>	Skręt przydatków**		1 (0,1)	1012	0 (0,0)	1015
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						
<i>ESTHER-1, ESTHER-2 (EMA 2017)</i>	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach ogółem	Cykl I-III	2 (0,2)	1012	0 (0,0)	1015
<i>ESTHER-1, ESTHER-2 (EMA 2017)</i>	Krwawienia po zabiegu		2 (0,2)	1012	0 (0,0)	1015
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie ESTHER-1) / niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna						

*liczba cykli

**w publikacji EMA 2017 wskazano, że zdarzenie ustąpiło po zabiegu chirurgicznym

Tabela 41.
Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu ESTHER-2

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
(ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30))	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Cykl II	4 (1,6)	252	4 (1,5)	261	1,04 (0,26; 4,19)	0,0005 (-0,02; 0,02)	NIE
		Cykl III	0 (0,0)	95	1 (1,1)	93	0,13 (0,003; 6,68)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych									
(ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30))	Kamica nerkowa	Cykl II	1 (0,4)	252	0 (0,0)	261	7,66 (0,15; 386,16)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
		Cykl III	0 (0,0)	95	0 (0,0)	93	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy									
(ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30))	Ciąża pozamaciczna	Cykl II	1 (0,4)	252	2 (0,8)	261	0,52 (0,05; 5,73)	-0,004 (-0,02; 0,01)	NIE
		Cykl III	0 (0,0)	95	0 (0,0)	93	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
	Krwawienia w czasie ciąży	Cykl II	1 (0,4)	252	1 (0,4)	261	1,04 (0,06; 16,65)	0,0001 (-0,01; 0,01)	NIE
		Cykl III	0 (0,0)	95	0 (0,0)	93	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
	Spontaniczne poronienie	Cykl II	1 (0,4)	252	0 (0,0)	261	7,66 (0,15; 386,16)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
		Cykl III	0 (0,0)	95	0 (0,0)	93	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
	Wymioty u ciężarnych	Cykl II	1 (0,4)	252	0 (0,0)	261	7,66 (0,15; 386,16)	0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
		Cykl III	0 (0,0)	95	0 (0,0)	93	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi									
<i>(ESTHER-2 (EU-CTR 2013- 001616-30)</i>	OHSS	Cykl II	0 (0,0)	252	1 (0,4)*	261	0,14 (0,003; 7,06)	-0,004 (-0,01; 0,01)	NIE
		Cykl III	0 (0,0)	95	1 (1,1)	93	0,13 (0,003; 6,68)	-0,01 (-0,04; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

*przyczynowo zdarzenie uznano za związane z leczeniem

3.10.4. Zdarzenia niepożąpane szczególnego zainteresowania

3.10.4.1. OHSS

OHSS oceniano w badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2*, jako zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania.

Oceniano częstość występowania OHSS ogółem, wczesnego OHSS (definiowanego jako OHSS występujący nie później niż 9 dni po wyzwoleniu ostatecznego dojrzewania pęcherzykw) i późnego OHSS (definiowanego jako OHSS występujący później niż 9 dni po wyzwoleniu ostatecznego dojrzewania pęcherzykw). Analizowano także częstość stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS. Zapobiegać można tylko łagodnym przypadkom OHSS. Późno występujący OHSS zwykle ma wyższy stopień nasilenia, może być oporny na stosowanie aktywnych interwencji np. albumin podawanych dożylnie lub profilaktyki przeciwzakrzepowej [21]. W ramach interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS możliwe było zastosowanie następujących opcji: kancelacja cyklu z powodu nadmiernej odpowiedzi jajnikw (≥ 25 pęcherzykw ≥ 12 mm), podanie agonisty GnRH (25-35 pęcherzykw ≥ 12 mm) i/lub podanie agonisty dopaminy (jeśli ≥ 20 pęcherzykw ≥ 12 mm).

OHSS ogółem (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu *ESTHER-1* odnotowano u 23 (3,5%) chorych stosujących FOL DELTA oraz u 32 (4,8%) chorych stosujących FOL ALFA. OHSS ogółem o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia wystąpił u 2,1% chorych w grupie badanej i 2,9% chorych w grupie kontrolnej. W obu przypadkach różnice między grupami nie były istotne statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanej przez autorów badania).

W dokumencie *EMA 2017* wskazano, że młody wiek jest dobrze zdefiniowanym czynnikiem ryzyka rozwoju OHSS w stymulacji jajnikw w IVF/ICSI. Wyniki badań III fazy wskazują, że ryzyko rozwoju OHSS nie było zwiększone wśród chorych poniżej 35 r.ż. leczonych FOL DELTA (3,6% w badaniu *ESTHER-1* i 2,8% w 3 cyklach łącznie) w porównaniu do kobiet ≥ 35 r.ż. (3,3% w badaniu *ESTHER-1* i 2,8% w 3 cyklach łącznie). W przypadku grupy kontrolnej wykazano wpływ młodego wieku na ryzyko rozwoju OHSS: wśród chorych < 35 r.ż. (5,6% w badaniu *ESTHER-1* i 5,2% w 3 cyklach łącznie) w porównaniu do kobiet ≥ 35 r.ż. (3,7% w badaniu *ESTHER-1* i 2,4% w 3 cyklach łącznie). Z uwagi na brak danych odnośnie liczby chorych w poszczególnych grupach wiekowych w cyklach II-III, określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami dla tych podgrup nie było możliwe.

Wczesny OHSS (wszystkie stopnie nasilenia) wystąpił w przypadku 17 (2,6%) chorych w grupie badanej i 20 (3,0%) chorych w grupie kontrolnej, a wczesny OHSS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia odnotowano u 1,4% chorych w grupie badanej i 1,4% chorych w grupie kontrolnej.

Późny OHSS w badaniu *ESTHER-1* wystąpił u 0,9% chorych stosujących FOL DELTA i 1,8% chorych stosujących FOL ALFA. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanych przez autorów badania).

Niezależnie od stosowanego preparatu gonadotropiny, prawdopodobieństwo konieczności zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi wczesnego OHSS wzrastało w badaniu *ESTHER-1* wraz ze wzrostem stężenia AMH. Większość interwencji zapobiegających wczesnemu OHSS w badaniu *ESTHER-1* zastosowano u chorych z najwyższymi stężeniami AMH (wśród chorych ze stężeniem AMH >25,35 pmol/l interwencje zapobiegające podano u 5,0% chorych w grupie badanej i 14,5% w grupie kontrolnej). Z uwagi na brak danych odnośnie liczby chorych ze stężeniem AMH >25,35 pmol/l, określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe.

W przypadku oceny częstości stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS wykazano w badaniu *ESTHER-1* istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji. Interwencje te zastosowano bowiem u 15 (2,3%) chorych w grupie badanej i 30 (4,5%) chorych w grupie kontrolnej (p-wartość wynosiła 0,005).

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Fernandez Sanchez 2017*, w badaniu *ESTHER-1* w ramach interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS zastosowano agonistę GnRH u 10 (1,5%) kobiet w grupie FOL DELTA i u 23 (3,5%) kobiet w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie ($p=0,019$) na korzyść grupy badanej. Agonistę dopaminy zastosowano u 5 (0,8%) kobiet w grupie badanej i u 10 (1,5%) kobiet w grupie kontrolnej (brak różnic istotnych statystycznie między grupami). Jak wskazano w abstrakcie konferencyjnym *Fernandez Sanchez 2017*, u 3 kobiet w grupie FOL DELTA podano zarówno agonistę GnRH jak i agonistę dopaminy. Pomimo zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS, wczesny OHSS wystąpił u 1 (0,2%) kobiety w grupie badanej i u 9 (1,4%) kobiet w grupie kontrolnej, a różnica między grupami była istotna statystycznie. W grupie kontrolnej wśród kobiet stosujących agonistę GnRH (N=23), wczesny OHSS wystąpił u 7 kobiet, w tym u 3 kobiet o łagodnym stopniu nasilenia a u 4 kobiet o umiarkowanym stopniu nasilenia.

Według danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *LaMarca 2017*, w podgrupie chorych, u których stężenie AMH wynosiło ≥ 35 pmol/l częstość występowania wczesnego OHSS wynosiła 4,7% w grupie badanej i 11,9% w grupie kontrolnej, a interwencje zapobiegające rozwojowi OHSS zastosowano u odpowiednio 4,7% chorych i 23,8% chorych w grupie badanej i kontrolnej. Różnica między grupami dla częstości stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS była istotna statystycznie, na korzyść grupy badanej.

W przypadku łącznej oceny częstości występowania OHSS i/lub zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS, odnotowano istotną statystycznie (w opinii autorów badania) różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji, w tym w przypadku oceny częstości występowania wczesnego OHSS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia u kobiet z zespołem policystycznych jajników, u których występuje owulacja (zdarzenie wystąpiło u 7,7% chorych w grupie badanej i 26,7% w grupie kontrolnej, p-wartość wynosiła 0,001).

W II cyklu COS wczesny OHSS (wszystkie stopnie nasilenia) wystąpił u 0,8% chorych w grupie badanej i u 2,3% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wczesny OHSS o umiarkowanym/ ciężkim stopniu nasilenia wystąpił zaś istotnie statystycznie częściej w grupie FOL DELTA niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 0% vs 1,9% chorych). W III cyklu COS częstość występowania wczesnego OHSS (ogółem oraz o umiarkowanym/ ciężkim stopniu nasilenia) była zbliżona w obu grupach – nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami.

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w II i II cyklu COS także w odniesieniu do częstości stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS ogółem oraz częstości występowania wczesnego OHSS oraz/lub stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS.

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 42.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących OHSS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*	
			n (%)	N	n (%)	N					
OHSS											
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	OHSS ogółem	Wszystkie stopnie nasilenia	Cykl I	23 (3,5)	665	32 (4,8)	661	0,70 (0,41; 1,22)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE p=0,238
		Umiarkowany/ ciężki stopień nasilenia		14 (2,1)		19 (2,9)		0,73 (0,36; 1,46)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE p=0,514
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Chore <35 r.ż.	Cykl I	14 (3,6)	394	22 (5,6)	392	0,62 (0,31; 1,23)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE	
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Chore ≥35 r.ż.	Cykl I	9 (3,3)	271	10 (3,7)	269	0,89 (0,36; 2,23)	-0,004 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE	
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Wczesny OHSS	Wszystkie stopnie nasilenia	Cykl I	17 (2,6)	665	20 (3,0)	661	0,84 (0,44; 1,62)	-0,005 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE p=0,291
		Umiarkowany/ ciężki stopień nasilenia		9 (1,4)		9 (1,4)		0,99 (0,39; 2,52)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE p=0,644
<i>ESTHER-1</i> (ab. konf. LaMarca 2017)	AMH ≥35 pmol/l		4 (4,7)	86	10 (11,9)	84	0,36 (0,11; 1,20)	-0,07 (-0,15; 0,01)	n/d	NIE	
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)	Wszystkie stopnie nasilenia	Cykl II	2 (0,8)	252	6 (2,3)	261	0,34 (0,07; 1,70)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE	

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Umiarkowany/ ciężki stopień nasilenia		0 (0,0)		5 (1,9)		0,14 (0,02; 0,80)	-0,02 (-0,04; -0,001)	50 (25; 1000)	TAK
		Wszystkie stopnie nasilenia	Cykl III	1 (1,1)	95	0 (0,0)	93	7,24 (0,14; 364,71)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE
		Umiarkowany/ ciężki stopień nasilenia		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>ESTHER-1</i> (ab.konf. Fernandez Sanchez 2017)	Wczesny OHSS pomimo stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS	Ogółem	Cykl I	1 (0,2)	665	9 (1,4)	661	0,11 (0,01; 0,86)	-0,01 (-0,02; -0,003)	100 (50; 334)	TAK
<i>ESTHER-1</i> (EMA 2017)	Późny OHSS		Cykl I	6 (0,9)	665	12 (1,8)	661	0,49 (0,18; 1,32)	-0,01 (-0,02; 0,003)	n/d	NIE p=0,320
Stosowanie interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS											
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Stosowanie interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS ogółem	Ogółem	Cykl I	15 (2,3)	665	30 (4,5)	661	0,49 (0,26; 0,91)	-0,02 (-0,04; -0,003)	50 (25; 334)	TAK p=0,005
<i>ESTHER-1</i> (ab.konf. LaMarca 2017)		AMH ≥35 pmol/l		4 (4,7)	86	20 (23,8)	84	0,16 (0,05; 0,48)	-0,19 (-0,29; -0,09)	6 (4; 12)	TAK
<i>ESTHER-1</i> (ab.konf.)	Agonista GnRH	Ogółem		10 (1,5)	665	23 (3,5)	661	0,42 (0,20; 0,90)	-0,02 (-0,04; -0,003)	50 (25; 334)	TAK p=0,019

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>Fernandez Sanchez 2017</i>	Agonista dopaminy			5 (0,8)		10 (1,5)		0,49 (0,17; 1,45)	-0,01 (-0,02; 0,004)	n/d	NIE
<i>ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30)</i>	Stosowanie interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS ogółem	Ogółem	Cykl II	4 (1,6)	252	5 (1,9)	261	0,83 (0,22; 3,11)	-0,003 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
			Cykl III	0 (0,0)	95	1 (1,1)	93	0,13 (0,003; 6,68)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
OHSS i/lub stosowanie interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS											
<i>ESTHER-1 (Nyboe Andersen 2017)</i>	Wczesny OHSS oraz/lub stosowanie interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS	Wszystkie stopnie nasilenia OHSS	Cykl I	31 (4,7)	665	41 (6,2)	661	0,74 (0,46; 1,19)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE p=0,046
		Umiarkowany/ ciężki stopień nasilenia OHSS		24 (3,6)	665	34 (5,1)	661	0,69 (0,40; 1,18)	-0,02 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE p=0,019
		Umiarkowany/ ciężki stopień nasilenia OHSS u kobiet z zespołem policystycznych jajników, u których występuje owulacja		b/d (7,7)	b/d	b/d (26,7)	b/d	b/d	b/d	b/d	b/d
<i>ESTHER-2 (EU-CTR 2013-001616-30)</i>	Wczesny OHSS oraz/lub stosowanie interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS	Wszystkie stopnie nasilenia OHSS	Cykl II	5 (2,0)	252	10 (3,8)	261	0,51 (0,17; 1,51)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE
		Umiarkowany/ ciężki stopień nasilenia OHSS		4 (1,6)		10 (3,8)		0,40 (0,13; 1,31)	-0,02 (-0,05; 0,01)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS*
				n (%)	N	n (%)	N				
		Wszystkie stopnie nasilenia OHSS	Cykl III	1 (1,1)	95	1 (1,1)	93	0,98 (0,06; 15,88)	-0,0002 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
		Umiarkowany/ ciężki stopień nasilenia OHSS		0 (0,0)		1 (1,1)		0,13 (0,003; 6,68)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	OHSS ogółem oraz/ lub stosowanie interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS	Wszystkie stopnie nasilenia OHSS	Cykl I	37 (5,6)	665	53 (8,0)	661	0,68 (0,44; 1,04)	-0,02 (-0,05; 0,003)	n/d	NIE p=0,037
		Umiarkowany/ ciężki stopień nasilenia OHSS		29 (4,4)		44 (6,7)		661	0,64 (0,39; 1,04)	-0,02 (-0,05; 0,002)	n/d
<p>GRADE: jakość danych – wysoka (<i>Nyboe Andersen 2017</i> i <i>EMA 2017</i>) / średnia (ab.konf. <i>LaMarca 2017</i> i / ab.konf. <i>Fernandez Sanchez 2017</i>) / niska (badanie <i>ESTHER-2</i>), waga punktu końcowego – krytyczna</p>											

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

W badaniu *ESTHER-1* hospitalizacja związana z wystąpieniem OHSS była konieczna w przypadku 2 (0,3%) kobiet stosujących FOL DELTA oraz 6 (0,9%) kobiet otrzymujących FOL ALFA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,108).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 43.
Częstość hospitalizacji spowodowanej wystąpieniem OHSS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Hospitalizacja związana z wystąpieniem OHSS	Cykl I	2 (0,3)	665	6 (0,9)	661	0,33 (0,07; 1,64)	-0,01 (-0,01; 0,002)	NIE p=0,108*
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

Średni czas trwania hospitalizacji związanej z wystąpieniem OHSS wynosił w badaniu *ESTHER-1* 4 dni w grupie badanej i 8,7 dni w grupie kontrolnej. Zgodnie z p-wartością wskazaną przez autorów badania różnica między grupami nie była istotna statystycznie ($p=0,276$).

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 44.
Średni czas trwania hospitalizacji związanej z wystąpieniem OHSS

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		MD (95% CI)	IS
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Czas trwania hospitalizacji związanej z wystąpieniem OHSS (dane tylko dla chorych hospitalizowanych)* [dni]	Cykl I	4,0 (b/d)	2	8,7 (b/d)	6	n/d	NIE p=0,276**
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna								

*całkowity czas trwania hospitalizacji wynosił 8 dni w grupie badanej i 52 dni w grupie kontrolnej. Nie można tych wyników porównać metodami statystycznymi ponieważ wynik przedstawiono jako sumę

*p-wartość wskazana przez autorów publikacji

3.10.4.2. Wczesna i późna utrata ciąży

Wczesną utratę ciąży definiowano, jako brak obecności płodu zdolnego do życia w czasie wizyty kontrolnej 10-11 tygodni po transferze blastocysty u kobiet, u których wykazano uprzednio pozytywny wynik testu na obecność hCG w surowicy.

Wśród chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność hCG w cyklu kontrolowanej stymulacji, częstość występowania wczesnej utraty ciąży była w badaniu *ESTHER-1* porównywalna między grupami. W poszczególnych cyklach częstość wczesnej utraty ciąży w grupie badanej i kontrolnej wynosiła odpowiednio 20,6% i 21,4% w cyklu I (brak różnic istotnych statystycznie), 26% i 23% w cyklu II oraz 35% i 23% w cyklu III. W publikacji *EMA 2017* wskazano, że liczba chorych leczonych w poszczególnych cyklach zmniejszała się, dlatego bezpośrednie porównywanie odsetków między cyklami nie powinno być wykonywane. Brak danych odnośnie liczby chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność hCG w II i III cyklu COS uniemożliwia określenie istotności statystycznej różnic między grupami.

Biochemiczna ciąża i spontaniczne poronienia stanowiły około 50% przypadków wczesnej utraty ciąży w badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2*. Ciąża pozamaciczna występowała rzadko w obu grupach. Wstępne dane z cykli krioprezerwowanych wskazują na zbliżone wyniki jak w przypadku świeżych cykli.

Późna utrata ciąży definiowana była, jako obecność żywego płodu w czasie wizyty kontrolnej, ale brak urodzenia żywego dziecka. W grupie badanej późną utratę ciąży odnotowano u 6 chorych w grupie badanej oraz u 6 chorych w grupie kontrolnej (w każdej grupie 5 przypadków w cyklu I i po 1 przypadku w II cyklu COS). W przypadku cykli krioprezerwowanych, nie odnotowano przypadków późnej utraty ciąży. W publikacji *EMA 2017* wskazano, że kompletne dane z cykli krioprezerwowanych miały zostać przedstawione nie później niż w I kwartale 2017 roku.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 45.
Częstość występowania wczesnej utraty ciąży

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ESTHER-1 (EMA 2017)</i>	Wczesna utrata ciąży u chorych z pozytywnym wynikiem testu na obecność hCG	Cykl I	53 (20,6)	257	57 (21,4)	266	0,95 (0,63; 1,45)	-0,01 (-0,08; 0,06)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.4.3. Poronienie

W ramach analizy dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące ogólnej częstości występowania poronienia w czasie trwania badania *ESTHER-1*, zamieszczone na schemacie przepływu i utraty chorych w badaniu (Figura 1.) w publikacji *Nyboe Andersen 2017*. W publikacji nie przedstawiono sposobu definiowania tego punktu końcowego.

W badaniu *ESTHER-1* wśród kobiet, u których wykonano ocenę trwającej ciąży poronienie wystąpiło u 5 (2,4%) kobiet w grupie badanej i 12 (5,4%) w grupie kontrolnej. W przypadku kobiet z potwierdzoną trwającą ciążą poronienie wystąpiło u 6 (2,9%) kobiet w grupie stosującej FOL DELTA i u 6 (2,9%) kobiet w grupie otrzymującej FOL ALFA. Różnice między grupami w odniesieniu do częstości występowania poronienia nie były istotne statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 46.
Częstość występowania poronienia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Poronienie	Cykl I	5 (2,4)	209*	12 (5,4)	221*	0,43 (0,15; 1,23)	-0,03 (-0,07; 0,01)	NIE
			6 (2,9)	204**	6 (2,9)	209**	1,03 (0,33; 3,23)	0,0007 (-0,03; 0,03)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka, waga punktu końcowego – krytyczna									

*dotyczy kobiet, u których wykonano ocenę trwającej ciąży

**dotyczy kobiet z potwierdzoną trwającą ciążą

3.10.4.4. Cięża mnoga

Prawdopodobieństwo wystąpienia ciąży mnogiej u chorych poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników zależy głównie od liczby i jakości przenoszonych zarodków/blastocyst oraz wieku chorych.

W badaniu *ESTHER-1* wskaźnik ciąży mnogiej u kobiet z potwierdzoną trwającą ciążą wynosił 2,0% w grupie stosującej FOL DELTA i 3,8% w grupie otrzymującej FOL ALFA. Różnica między grupami nie była znamienne statystycznie.

Ciąża bliźniacza u kobiet poddanych transferowi 2 blastocyst była obserwowana u 33,3% chorych w grupie badanej i 30,6% chorych w grupie kontrolnej. Cięża bliźniacza po przeniesieniu pojedynczej blastocysty wystąpiła zaś u 1,9% chorych w grupie badanej i u 3,4% chorych w grupie kontrolnej. W publikacji *EMA 2017* wskazano, że populacji ogółem częstość występowania ciąży mnogiej wynosiła 5,7% w grupie badanej i 6,6% w grupie kontrolnej. Nie odnotowano przypadków większej ciąży niż bliźniacza w żadnej z grup. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 47.
Częstość występowania ciąży mnogiej

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	Różnica (95% CI)*	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Ciąża mnoga	Cykl I	4 (2,0)	204*	8 (3,8)	209*	0,50 (0,15; 1,70)	-0,02 (-0,05; 0,01)	-2,0% (-5,0%; 1,1%)	NIE
<i>ESTHER-1, ESTHER-2</i> (EMA 2017)	Ciąża mnoga u kobiet, u których przeniesiono pojedynczą blastocystę	Cykl I-III	5 (1,9)	264	9 (3,4)	266	0,55 (0,18; 1,67)	-0,01 (-0,04; 0,01)	b/d	NIE
	Ciąża mnoga u kobiet, u których przeniesiono 2 blastocysty		12 (33,3)	36	11 (30,6)	36	1,14 (0,42; 3,06)	0,03 (-0,19; 0,24)	b/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie <i>ESTHER-1</i>) / niska (badanie <i>ESTHER-2</i>), waga punktu końcowego – krytyczna										

*dotyczy kobiet z potwierdzoną trwającą ciążą

**wartość wskazana przez autorów badania

3.10.4.5. Parametry chemiczne i hematologiczne

W publikacji *EMA 2017* wskazano, że zakres zmian parametrów chemicznych i hematologicznych był zbliżony w obu grupach. Nie odnotowano istotnych klinicznie zmian w średnich wartościach ciśnienia krwi skurczowego i rozkurczowego lub tętna w czasie od rozpoczęcia badania do jego zakończenia, w żadnej z grup w badaniach III fazy.

W publikacji *EU-CTR 2013-001616-30* wskazano, w cyklu II i III stymulacji w badaniu *ESTHER-2*, u żadnego chorego w grupie badanej i kontrolnej, u którego w chwili rozpoczęcia badania parametry chemiczne i hematologiczne miały wartości prawidłowe, nie odnotowano znaczących, istotnych klinicznie w ocenie badacza, zmian wartości tych parametrów.

3.10.4.6. Immunogenność

Wiele czynników może wpływać na immunogenność białek terapeutycznych, w tym struktura molekularna, czystość i formuacja produktu, czas trwania leczenia oraz droga podania leku. Immunogenność jest prawdopodobna w przypadku leków podawanych w sposób przerywany i podskórnie. Oba te czynniki dotyczą schematu podawania FOL DELTA. Wytworzenie przeciwciał przeciw podawanemu leкови może wpływać na farmakokinetykę i farmakodynamikę białek leczniczych. Szczególnie istotne znaczenie kliniczne ma ryzyko rozwoju przeciwciał neutralizujących, które potencjalnie mogą zmniejszać efekt leczenia, a w niektórych przypadkach także zmniejszać liczbę białek organizmu. Często jednak odpowiedź immunogenna jest przejściowa i nie powoduje biologicznych lub istotnych klinicznie reakcji. Leki przygotowywane z rekombinowanych białek ludzkich zawierają białka podobne do białek organizmu i ryzyko wystąpienia przeciwciał jest bardzo niskie. Niemniej jednak powtarzana ekspozycja na rekombinowane białka może doprowadzić do złamania tolerancji immunologicznej i wytworzenia przeciwciał [21].

W badaniu *ESTHER-2* ocena immunogenności stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. W badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2* przeciwciała anti-FSH oznaczano przed rozpoczęciem i po zakończeniu podawania leku u chorych uczestniczących w jednym do trzech powtarzanych cykli leczenia FOL DELTA.

W abstrakcie konferencyjnym *Buur Rasmussen 2016* wskazano, że przed zastosowaniem FOL DELTA przeciwciała anti-FSH stwierdzono u 9 (1,4%) chorych w grupie badanej. Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2017* przeciwciała o potencjale neutralizującym

powstałe przed podaniem pierwszej dawki FOL DELTA odnotowano w II cyklu COS u 1 (0,4%) chorego (miano 1/35).

W abstrakcie konferencyjnym *Buur Rasmussen 2016* wskazano również, że częstość występowania przeciwciał anti-FSH po leczeniu FOL DELTA wynosiła 1,1% w cyklu I, 0,8% w cyklu II i 1,1% w cyklu III, co wskazuje na brak zwiększenia obecności przeciwciał anti-FSH w czasie powtarzanej eskpozycji na FOL DELTA. Odsetek chorych z indukowanymi leczeniem przeciwciałami anti-FSH w badaniu *ESTHER-2* w grupie kontrolnej w cyklu II wynosił 0,4% oraz 1,1% w cyklu III. Obecność przeciwciał nie wydawała się pogarszać wyników skuteczności leczenia, gdyż u wszystkich 3 chorych z przeciwciałami pobrano kilka oocytów w cyklu II i zastosowano transfer blastocysty oraz uzyskano trwającą ciążę w wyniku stymulacji w cyklu II. Żadna z tych chorych nie przeszła kancelacji cyklu. Przeciwciała anti-FSH były wykryte w pierwszej i drugiej próbce po podaniu leku miały miana wynoszące 0,47 i 0,53. Jak wskazano w dokumencie *EU-CTR 2013-001616-30* żadne z przeciwciał po podaniu leku nie miało właściwości neutralizujących (0% w cyklach II-III w grupie badanej i kontrolnej).

W odniesieniu do kwantyfikacji przeciwciał w grupie badanej porównanie pozytywnych próbek przed i po podaniu leku nie wykazało zwiększenia miana przeciwciał, gdyż większość z nich pozostała poniżej granicy wykrywalności (<0,30).

Otrzymane wyniki wskazują na niską immunogenność FOL DELTA, gdyż obecność przeciwciał anti-FSH była przejściowa, bez istotnych klinicznie konsekwencji. Ogółem, profil bezpieczeństwa i miejscowa tolerancja iniekcji gonadotropinami nie różniła się u chorych z przeciwciałami w porównaniu do chorych bez przeciwciał, niezależnie od tego czy przeciwciała wystąpiły przed podaniem dawki leku czy były to przeciwciała indukowane leczeniem.

Bioanalityczna metoda zastosowana do określenia przeciwciał anti-FSH w badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2* została uznana przez EMA za odpowiednią i zgodną z kryteriami dotyczącymi selektywności, dokładności i czułości, a punkty czasowe oceny były adekwatne by umożliwić wykrycie przeciwciał. Zastosowane metody uznano za odpowiednio zwalidowane z czasie trwania badań klinicznych [21].

Według zaleceń EMA, w przypadku białek terapeutycznych otrzymywanych metodami biotechnologicznymi, immunogenność może wystąpić na poziomie niewykrywalnym przed zarejestrowaniem leku z uwagi na ograniczaną liczbę chorych poddanych leczeniu, dlatego też rekomenduje się kontynuację oceny immunogenności i jej konsekwencji klinicznych po zarejestrowaniu leku. W związku z powyższym immunogenność została wskazana jako

potencjalne zagrożenie w planie zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Rekovele® [21].

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 48.
Częstość występowania przeciwciał anti-FSH

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ESTHER-2 (EMA 2017, ab.konf. Buur Rasmussen 2016, ChPL Rekovele®)</i>	Co najmniej 1 przeciwciało anti-FSH powstałe w wyniku zastosowanego leczenia	Cykl II	2 (0,8)	252	1 (0,4)	261	2,08 (0,19; 23,08)	0,004 (-0,01; 0,02)	NIE
	Indukowane leczeniem przeciwciała anti-FSH o potencjale neutralizującym		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
<i>ESTHER-2 (Buur Rasmussen 2016, EU-CTR 2013-001616-30)</i>	Co najmniej 1 przeciwciało anti-FSH powstałe w wyniku zastosowanego leczenia	Cykl III	1 (1,1)	95	1 (1,1)	93	0,98 (0,06; 15,88)	-0,0002 (-0,03; 0,03)	NIE
	Indukowane leczeniem przeciwciała anti-FSH o potencjale neutralizującym		0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.4.7. Zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym

W odniesieniu do zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym nie odnotowano w badaniach III fazy, w żadnej z grup, występowania reakcji anafilaktycznych lub zdarzeń skórnych związanych z układem immunologicznym o ciężkim stopniu nasilenia.

W publikacji *EMA 2017* wskazano, że w czasie trwania badania *ESTHER-1* i *ESTHER-2* reakcje w miejscu wstrzyknięcia były oceniane samodzielnie przez chorych po 30 minutach i 24 godzinach od podania leku. Oceniano stopień nasilenia zaczerwienienia, świądu, bólu, obrzęku oraz zasinienie. W każdym cyklu odsetek chorych zgłaszających reakcje w miejscu wstrzyknięcia był zbliżony w obu grupach. Zaczerwienienie, świąd i ból były częstsze natychmiast po podaniu leku, obrzęk najczęściej występował 30 minut po podaniu leku, zaś zasinienie do 24 godzin od podania leku. W celu zminimalizowania miejscowych reakcji w miejscu wstrzyknięcia zalecano regularne zmiany jego miejsca. Odsetek chorych, u których odnotowano wystąpienie reakcji w miejscu wstrzyknięcia wynosił około 31% w cyklu I w obu badanych grupach chorych i zwiększał się w kolejnych cyklach leczenia.

W publikacji *EU-CTR 2013-001616-30* wskazano, iż reakcje w miejscu wkłucia ogółem w cyklu II stanowiły 3% wszystkich zdarzeń w grupie badanej i 2,4% w grupie kontrolnej, a w cyklu III odpowiednio 2,8% i 2,3%.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 49.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ESTHER-1, ESTHER-2 (EMA 2017)</i>	Reakcje anafilaktyczne lub zdarzenia skórne związane z układem immunologicznym (o ciężkim stopniu nasilenia)	Cykl I	0 (0,0)	665	0 (0,0)	661	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,003; 0,003)	NIE
		Cykl II	0 (0,0)	252	0 (0,0)	261	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	NIE
		Cykl III	0 (0,0)	95	0 (0,0)	93	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie <i>ESTHER-1</i>) / niska (badanie <i>ESTHER-2</i>), waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.4.8. Błędy medyczne

W odniesieniu do błędów medycznych, w cyklu I niewłaściwą dawkę leku podano u 1,8% chorych w grupie badanej i u 0,8% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W publikacji *EMA 2017* wskazano, że różnica między grupami może być spowodowana ograniczonym doświadczeniem ośrodków i chorych w stosowaniu FOL DELTA, odmiennym schematem dawkowania i nowym rodzajem wstrzykiwacza. Co ważne, FOL DELTA podawana jest w µg a nie w j.m., powszechnie używanych w przypadku stosowanych obecnie gonadotropin. W 120. dniu procedury rejestracji Wnioskodawca został poproszony o omówienie wpływu potencjalnych błędów medycznych i ich klinicznych konsekwencji. W odpowiedzi wskazano, że w wyniku zastosowania niewłaściwej dawki FOL DELTA w 6 przypadkach stwierdzono naruszenie protokołu badania. W 150. dniu procedury Wnioskodawca wskazał, że błędy medyczne dotyczące niewłaściwego stosowania wstrzykiwacza będą raportowane i monitorowane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem produktu wprowadzonego do obrotu. Zmieniono także wygląd ulotki by była bardziej dostępna dla użytkownika [21].

Ogółem zgłoszono wystąpienie 14 nieprawidłowości wstrzykiwacza u chorych stosujących FOL DELTA. Wśród tych 14 zdarzeń, 9 uznano za błędy ludzkie związane z niewłaściwym rozumieniem instrukcji. Nie odnotowano nieprawidłowości związanych z działaniem wstrzykiwacza w grupie kontrolnej. Z uwagi na brak danych odnośnie liczby chorych, u których wystąpiły nieprawidłowości, określenie istotności statystycznej dla różnic między grupami nie było możliwe.

W publikacji *EMA 2017* wskazano, że Wnioskodawca przygotował nowe instrukcje użytkowania i zmodyfikował CHPL zgodnie z tymi instrukcjami, by w przyszłości zminimalizować ryzyko wystąpienia błędów medycznych.

Poniżej przedstawiono dane szczegółowe.

Tabela 50.
Częstość występowania błędów medycznych w czasie leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N			
<i>ESTHER-1 (EMA 2017)</i>	Podanie niewłaściwej dawki leku	Cykl I	12 (1,8)	665	5 (0,8)	661	2,41 (0,84; 6,88)	0,01 (-0,002; 0,02)	NIE
GRADE: jakość danych – niska, waga punktu końcowego – krytyczna									

3.10.5. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Czas trwania badania klinicznego przekracza czas ekspozycji na leczenie stymulacyjne. Dlatego też zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia dotyczą nie tylko zdarzeń powstałych w czasie trwania stymulacji, ale także zdarzeń po zakończeniu stymulacji, prowadzących do przerwania kolejnych wizyt lub czynności związanych z uczestnictwem w badaniu klinicznym.

W badaniach klinicznych III fazy, zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 15 chorych (1,5%) w grupie badanej i 14 chorych (1,4%) w grupie kontrolnej. Żadne z tych zdarzeń nie doprowadziło do przedwczesnego zakończenia leczenia, zdarzenia te wystąpiły po zakończonej stymulacji i prowadziły do kancellacji transferu blastocysty lub kancellacji ostatecznego dojrzewania pęcherzyków. OHSS był najczęstszym zdarzeniem niepożądanym prowadzącym do przerwania transferu blastocysty i dotyczył 7 (0,7%) chorych w grupie badanej i 9 (0,9%) chorych w grupie kontrolnej. Dodatkowo u 1 chorego w grupie kontrolnej wystąpiła kancellacja transferu z powodu nadmiernego funkcjonowania jajników.

Przedstawione powyżej dane wskazano łącznie dla wszystkich cykli COS. Ponieważ część chorych poddawana była więcej niż 1 cyklowi stymulacji, odstąpiono od wykonywania obliczeń pozwalających na określenie istotności statystycznej różnic między grupami. Dane przedstawiono jedynie poglądowo.

Tabela 51.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa	
			n (%)	N	n (%)	N
ESTHER-1, ESTHER-2 (EMA 2017)	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	Cykl I-III	15 (1,5)	1012	14 (1,4)	1015
	OHSS prowadzący do przerwania leczenia		7 (0,7)		9 (0,9)	
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie ESTHER-1) / niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna						

3.10.6. Pozostałe najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W badaniu *ESTHER-1* częstość występowania pozostałych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych tj. bólu głowy, wymiotów w ciąży, bólu miednicy, dyskomfortu w obrębie miednicy i bólu proceduralnego, była zbliżona w obu analizowanych grupach. Dla żadnego z wymienionych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano występowania statystycznie istotnej różnicy między grupami.

W badaniu *ESTHER-2* zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie ogółem wystąpiły ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej w II i III cyklu COS tj. u odpowiednio 46,8% vs 47,1% chorych oraz u 48,4% i 45,2% chorych. W ramach poszczególnych kategorii istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) wykazano w przypadku częstości występowania dyskomfortu w obrębie miednicy w III cyklu, który odnotowano u 6 chorych w grupie kontrolnej i u żadnej chorej w grupie badanej. W pozostałych przypadkach zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między analizowanymi grupami).

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Tabela 52.

Częstość występowania pozostałych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane										
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)	Zdarzenie niepożądane inne niż ciężkie ogółem	Cykl II	118 (46,8)	252	123 (47,1)	261	0,99 (0,70; 1,40)	-0,003 (-0,09; 0,08)	n/d	NIE
		Cykl III	46 (48,4)	95	42 (45,2)	93	1,14 (0,64; 2,02)	0,03 (-0,11; 0,18)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Ból głowy	Cykl I	97 (14,6)	665	88 (13,3)	661	1,11 (0,81; 1,52)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)		Cykl II	19 (7,5)	252	27 (10,3)	261	0,71 (0,38; 1,31)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
		Cykl III	11 (11,6)	95	13 (14,0)	93	0,81 (0,34; 1,90)	-0,02 (-0,12; 0,07)	n/d	NIE
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Wymioty w ciąży	Cykl I	30 (4,5)	665	30 (4,5)	661	0,99 (0,59; 1,67)	-0,0003 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)	Ciąża biochemiczna	Cykl II	13 (5,2)	252	8 (3,1)	261	1,72 (0,70; 4,22)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
		Cykl III	9 (9,5)	95	4 (4,3)	93	2,33 (0,69; 7,84)	0,05 (-0,02; 0,12)	n/d	NIE
	Krwawienia w czasie ciąży	Cykl II	13 (5,2)	252	10 (3,8)	261	1,37 (0,59; 3,17)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Cykl III	0 (0,0)	95	0 (0,0)	93	Niemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Cykl COS	Folitropina delta		Folitropina alfa		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
	Spontaniczne poronienie	Cykl II	0 (0,0)	252	0 (0,0)	261	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Cykl III	5 (5,3)	95	4 (4,3)	93	1,24 (0,32; 4,75)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Ból miednicy	Cykl I	46 (6,9)	665	41 (6,2)	661	1,12 (0,73; 1,74)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)		Cykl II	14 (5,6)	252	11 (4,2)	261	1,34 (0,60; 3,00)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
		Cykl III	3 (3,2)	95	5 (5,4)	93	0,57 (0,13; 2,47)	-0,02 (-0,08; 0,04)	n/d	NIE
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Dyskomfort w obrębie miednicy	Cykl I	38 (5,7)	665	25 (3,8)	661	1,54 (0,92; 2,58)	0,02 (-0,004; 0,04)	n/d	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)		Cykl II	0 (0,0)	252	0 (0,0)	261	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Cykl III	0 (0,0)	95	6 (6,5)	93	0,13 (0,02; 0,63)	-0,06 (-0,12; -0,01)	NNT=17 (9; 100)	TAK
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
<i>ESTHER-1</i> (Nyboe Andersen 2017)	Ból proceduralny	Cykl I	49 (7,4)	665	52 (7,9)	661	0,93 (0,62; 1,40)	-0,005 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
<i>ESTHER-2</i> (EU-CTR 2013-001616-30)		Cykl II	13 (5,2)	252	17 (6,5)	261	0,78 (0,37; 1,64)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE
		Cykl III	5 (5,3)	95	8 (8,6)	93	0,59 (0,19; 1,88)	-0,03 (-0,11; 0,04)	n/d	NIE
GRADE: jakość danych – wysoka (badanie ESTHER-1) / niska (badanie ESTHER-2), waga punktu końcowego – krytyczna										

3.11. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Produkt leczniczy Rekovelletm został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 12 grudnia 2016 roku [4]. Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Rekovelletm przeprowadzono na podstawie danych przedstawionych w dokumencie *EMA 2017* [21].

Do obecnie rozpoznanych zagrożeń związanych ze stosowaniem leku Rekovelletm należą:

- ⊕ zespół hiperstymulacji jajników.

Do potencjalnych zagrożeń należą:

- ⊕ nadwrażliwość / immunogenność.

Korzyści

Wyniki badania *ESTHER-1* wskazują na nie mniejszą skuteczność folitropiny delta względem folitropiny alfa w odniesieniu do odsetka ciąży trwającej i wskaźnika utrzymującej się implantacji (zarówno w przypadku analizy dla populacji PP jak i populacji mITT). Dostępne dane dotyczące przebiegu ciąży wskazują, że współczynnik żywych urodzeń wynosił 31,0% w przypadku chorych stosujących FOL DELTA i 29,6% w grupie stosującej FOL ALFA. W badaniu *ESTHER-2* w II cyklu stymulacji wskaźnik trwającej ciąży wynosił w przypadku chorych stosujących FOL DELTA 27,8%, a w cyklu III 27,4%. Wskaźnik żywych urodzeń wynosił zaś 26,5% w cyklu II i 18,2% w cyklu III w grupie otrzymującej FOL DELTA.

Zagrożenia

Profil bezpieczeństwa folitropiny delta jest akceptowalny i zbliżony do profilu bezpieczeństwa folitropiny alfa. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym w badaniach III fazy był ból głowy, który w pierwszym cyklu stymulacji odnotowano u 5,3% chorych stosujących FOL DELTA oraz u 4,5% chorych przyjmujących FOL ALFA. W kolejnych cyklach stymulacji częstość występowania bólu głowy zmniejszyła się. Folitropina delta wykazuje ograniczoną immunogenność bez znaczenia klinicznego. U chorych, u których odnotowano wytworzenie przeciwciał anti-FSH, powstałych w wyniku zastosowanego leczenia (2 chorych w przypadku FOL DELTA), nie odnotowano wpływu tych przeciwciał na odpowiedź jajników. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko w obu grupach badanych (2% chorych w grupie

FOL DELTA i 1,5% chorych w grupie FOL ALFA). Większość z nich dotyczyła powikłań ciąży i nie uznano by były one związane z zastosowanym leczeniem. Przypadki OHSS o ciężkim stopniu nasilenia wystąpiły u 3 chorych stosujących FOL DELTA i 8 chorych w grupie FOL ALFA. Średni czas trwania hospitalizacji był krótszy u chorych stosujących FOL DELTA (4 dni) niż w grupie FOL ALFA (8 dni). Częstość zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS była większa w grupie FOL ALFA niż w grupie stosującej FOL DELTA. Wśród chorych uczestniczących w programie badań klinicznych nie odnotowano przypadków zgonu. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach, przy czym częstość ich występowania wzrastała w kolejnych cyklach. Dostępne dane dotyczące wpływu FOL DELTA na przebieg ciąży i zdrowie noworodków, w tym cykle zamrożone, nie wskazują na zwiększone prawdopodobieństwo poważnych wad wrodzonych w porównaniu do FOL ALFA.

Stosunek korzyści do ryzyka

Stosunek korzyści do zagrożeń dla produktu leczniczego Rekovel® uznano za **pozytywny**.

3.12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa dla folitropiny delta została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ⊕ komunikat *PRAC 2017*;
- ⊕ *ChPL Rekovel®*;
- ⊕ *EPAR 2016*;
- ⊕ ze strony internetowej *ADRReports*;
- ⊕ ze strony internetowej *WHO UMC*.

3.12.1. Komunikat *PRAC 2017*

W komunikacie wskazano, iż zaktualizowano odpowiednie sekcje w *ChPL Rekovel®*, na ulotce i w planie zarządzania ryzykiem w związku z wprowadzeniem nowej prezentacji leku Rekovel® w dawce 12 µg/0,36ml – napełniony nabój (ang. *pre-filled cartridge*) i dodaniem nowej wielkości opakowania dla dawki 36 µg/1,08ml i 72 µg/2,16ml.

3.12.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w *ChPL Rekovel®*

3.12.2.1. Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności

Produkt leczniczy Rekovel® zawiera silnie działającą substancję gonadotropową, która może powodować łagodne do ciężkich działania niepożądane i powinien być stosowany wyłącznie przez lekarzy, którzy mają gruntowną wiedzę i doświadczenie w zakresie niepłodności i jej leczenia. Leczenie gonadotropinami wymaga poświęcenia czasu przez lekarza prowadzącego i wspomagający personel medyczny oraz dostępności odpowiedniego sprzętu monitorującego. Bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego Rekovel® wymaga regularnego monitorowania reakcji jajników z użyciem ultrasonografu (USG), lub USG w połączeniu z oznaczaniem stężeń estradiolu w surowicy krwi. Dawka produktu leczniczego Rekovel® jest ustalana indywidualnie dla każdej chorej, aby uzyskać reakcję jajników o korzystnym profilu bezpieczeństwa i skuteczności. Stopień reakcji na podawanie FSH może różnić się u poszczególnych chorych. U niektórych chorych reakcja może być niewystarczająca, a u innych nadmierna. Przed rozpoczęciem leczenia należy określić przyczyny niepłodności pary oraz ocenić przypuszczalne przeciwwskazania do zachodzenia

w ciąży. W szczególności należy przeprowadzić badania w kierunku niedoczynności tarczycy i hiperprolaktynemii, oraz zastosować odpowiednie leczenie. Nie zaleca się wykorzystywania pomiarów uzyskanych za pomocą testów diagnostycznych innych niż ELECSYS AMH Plus immunoassay firmy Roche do ustalania dawki produktu leczniczego Rekovel®, ponieważ aktualnie nie ma standaryzacji dostępnych testów AMH. U chorych poddanych stymulacji wzrostu pęcherzyków jajnikowych może wystąpić powiększenie jajników oraz ryzyko rozwoju OHSS. Przestrzeganie zaleceń dotyczących dawki produktu leczniczego Rekovel®, schematu podawania i uważne monitorowanie leczenia minimalizuje częstość występowania takich zdarzeń.

Zespół hiperstymulacji jajników (OHSS)

Spodziewanym skutkiem kontrolowanej stymulacji jajników jest powiększenie jajników do pewnego stopnia. Jest ono częściej obserwowane u chorych z zespołem policystycznych jajników i zwykle ustępuje bez leczenia. W odróżnieniu od niepowikłanego powiększenia jajników, OHSS jest stanem, który charakteryzuje się zwięższającym się stopniem nasilenia. Łączy on w sobie wyraźne powiększenie jajników, duże stężenie hormonów płciowych w surowicy krwi oraz zwięszszoną przepuszczalność naczyń, która może prowadzić do gromadzenia się płynu w jamie otrzewnowej, opłucnowej i, rzadko, w jamie osierdziowej. Istotne jest podkreślenie znaczenia uważnego i częstego monitorowania rozwoju pęcherzyków w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia OHSS. W ciężkich przypadkach OHSS można zaobserwować następujące objawy: ból brzucha, dolegliwości i rozdęcie brzucha, znaczne powiększenie jajników, zwięszszenie masy ciała, duszność, skąpomocz oraz objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty i biegunka. Badania kliniczne mogą ujawnić hipowolemię, zagęszczenie krwi, zaburzenie równowagi elektrolitowej, wodobrzusze, krwiak otrzewnej, wysięk opłucnowy, płyn w opłucnej lub ostrą niewydolność płuc. Bardzo rzadko, przebieg OHSS może być powikłany skrętem jajnika lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi, takimi jak zatorowość płucna, udar niedokrwienny lub zawał mięśnia sercowego. Nadmierna reakcja jajników na leczenie gonadotropiną rzadko doprowadza do OHSS, chyba że podaje się hCG w celu wywołania ostatecznej dojrzałości pęcherzyków. Ponadto, zespół ten może się nasilić i dłużej się utrzymywać w przypadku zajścia w ciążę. Dlatego, w przypadku stwierdzenia hiperstymulacji jajników należy odstąpić od podania hCG i pouczyć chorą, aby przez co najmniej 4 dni powstrzymała się od odbywania stosunków płciowych lub zastosowała mechaniczną metodę antykoncepcji. OHSS może się szybko nasilić (w ciągu 24 godzin lub kilku dni) i stać się ciężkim stanem klinicznym. OHSS występuje najczęściej po przerwaniu leczenia hormonalnego. W wyniku zmian hormonalnych zachodzących w ciąży może także

dojść do późnego rozwoju OHSS. Z uwagi na ryzyko rozwoju OHSS, chore powinny pozostawać pod obserwacją przez co najmniej 2 tygodnie po wywołaniu ostatecznej dojrzałości pęcherzyków.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U kobiet przechodzących niedawno lub obecnie chorobę zakrzepowo-zatorową bądź kobiet z rozpoznanymi czynnikami ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, takimi jak dane z wywiadu i wywiadu rodzinnego, otyłość znacznego stopnia (wskaźnik masy ciała >30 kg/m²), lub z trombofilią, może istnieć większe ryzyko żylnych lub tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w trakcie leczenia gonadotropinami lub po jego zakończeniu. Leczenie gonadotropinami może dodatkowo zwiększać ryzyko nasilenia lub wystąpienia takich zdarzeń. U takich kobiet należy rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z podawania gonadotropin. Należy jednak zauważyć, że sama ciąża oraz OHSS również zwiększają ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Skręt jajnika

Donoszono o występowaniu skrętu jajnika w cyklach ART. Może to być związane z innymi czynnikami ryzyka, takimi jak OHSS, ciąża, przebyte operacje brzuszne, występujący w przeszłości skręt jajnika, występująca obecnie lub w przeszłości torbiel jajnika i policystyczne jajniki. Wczesna diagnoza i natychmiastowe odkręcenie jajnika może ograniczyć uszkodzenia spowodowane zmniejszonym dopływem krwi do jajnika.

Ciąża mnoga

Ciąża mnoga zwiększa ryzyko powikłań położniczych i okołoporodowych. U chorych poddanych procedurom ART ryzyko ciąży mnogiej jest związane głównie z liczbą przeniesionych zarodków, ich jakością i wiekiem chorej, chociaż ciąża bliźniacza może w rzadkich przypadkach rozwinąć się z jednego przeniesionego zarodka. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować chorą o możliwym ryzyku wystąpienia ciąży mnogiej.

Utrata ciąży

Częstość utraty ciąży wskutek poronienia lub niedonoszenia jest większa u chorych poddanych kontrolowanej stymulacji jajników w procedurze ART niż u chorych po naturalnym zapłodnieniu.

Ciąża pozamaciczna

U kobiet z chorobami jajowodów w wywiadzie ryzyko wystąpienia ciąży pozamacicznej istnieje niezależnie od tego, czy ciąża jest wynikiem naturalnego zapłodnienia czy leczenia niepłodności. Częstość występowania ciąży pozamacicznej po terapii ART obserwowano jako większą niż w ogólnej populacji.

Nowotwory układu rozrodczego

Odnotowano przypadki wystąpienia nowotworów jajników i innych narządów układu rozrodczego, zarówno łagodnych jak i złośliwych, u kobiet poddanych złożonej terapii lekowej w celu leczenia niepłodności. Nie ustalono jeszcze, czy leczenie gonadotropinami zwiększa ryzyko wystąpienia tych nowotworów u kobiet niepłodnych.

Wrodzone wady rozwojowe

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych po terapii ART może być nieco większa niż po zapłodnieniu naturalnym. Uważa się, że jest to spowodowane różnicami w cechach rodziców (np. wiek matki, parametry nasienia) i ciążami mnogimi.

Inne choroby

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rekovele® należy także ocenić inne choroby, które stanowią przeciwwskazanie do zachodzenia w ciążę.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie badano stosowania produktu leczniczego Rekovele® u chorych z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

3.12.2.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia produktem leczniczym Rekovele® są ból głowy, dolegliwości w obrębie miednicy, OHSS, ból miednicy, nudności, ból przydatków macicy i uczucie zmęczenia. Częstość występowania tych działań niepożądanych może zmniejszać się podczas powtarzanych cykli leczenia, co stwierdzono w badaniach klinicznych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela przedstawia działania niepożądane występujące u chorych leczonych produktem leczniczym Rekovelle® w kluczowych badaniach klinicznych zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania MedDRA²⁵ w sposób następujący: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W każdej z grup częstości występowania, działania niepożądane są wymienione w kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Działaniom niepożądanym przypisano odpowiednie kody ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych [12]).

Tabela 53.
Częstość występowania działań niepożądanych

	Produkt leczniczy Rekovelle®	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju (F38.0)	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy (G 44.1-G 44.4)	Często
	Senność (R40.0-R40.1), zawroty głowy (H81.1, H81.3, H81.4)	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności (R 11)	Często
	Biegunka (K59.1), wymioty (O21.0, O21.1, O21.2, O21.8, O21.9), zaparcie (K59.0), dyskomfort w jamie brzusznej (K 30)	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	OHSS (N98.1), ból miednicy (R10), ból przydatków macicy (N83), dolegliwości w obrębie miednicy (R10)	Często
	Krwawienie z pochwy (P54.6), ból piersi, tkliwość piersi (N64)	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Uczucie zmęczenia (R53)	Często

Źródło: opracowanie własne na podstawie ChPL Rekovelle® [2]

3.12.2.3. Opis wybranych działań niepożądanych

OHSS jest naturalnie występującym zagrożeniem związanym ze stymulacją jajników. Znane objawy żołądkowo-jelitowe związane z OHSS obejmują ból brzucha, dyskomfort w jamie

²⁵ ang. *The Medical Dictionary for Regulatory Activities* – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)

brzuszej, rozdęcie brzucha, nudności, wymioty i biegunkę. Rzadkimi powikłaniami stymulacji jajników są skręt jajnika i zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Immunogenność w odniesieniu do rozwoju przeciwciał anty FSH stanowi potencjalne ryzyko leczenia gonadotropinami.

3.12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu *EPAR 2016*

W dokumencie *EPAR 2016* wskazano, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Rekovelletm (działania mogące wystąpić u 1-10 osób na 100) są: ból głowy, uczucie dyskomfortu i ból w okolicy miednicy, których źródłem mogą być jajniki, nudności (mdłości) i zmęczenie oraz zespół hiperstymulacji jajników (OHSS). OHSS występuje w przypadku nadmiernej reakcji jajników na stymulację, powodując takie objawy jak wymioty, biegunka i ból. W poważnych przypadkach OHSS może powodować trudności w oddychaniu i zaburzenia krzepnięcia krwi. Częstotliwość występowania działań niepożądanych może ulec zmniejszeniu w miarę powtarzania cykli leczenia.

Produktu leczniczego Rekovelletm nie wolno stosować u chorych z guzami przysadki mózgowej lub podwzgórza, rakiem piersi, macicy lub jajnika. Nie wolno go także stosować w przypadku powiększenia jajnika lub torbieli jajnika o innej przyczynie niż zespół policystycznych jajników ani w przypadku wystąpienia krwawienia z pochwy niewiadomego pochodzenia.

W celu zapewnienia możliwie najbezpieczniejszego stosowania folitropiny delta podmiot odpowiedzialny opracował plan zarządzania ryzykiem i przedstawił w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* oraz ulotce, informacje dotyczące bezpieczeństwa, w tym odpowiednie środki ostrożności obowiązujące personel medyczny i chorych.

Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Rekovelletm przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w krajach Unii Europejskiej. Stwierdzono też, że lek Rekovelletm jest skuteczny w jednoczesnym uzyskiwaniu kilku komórek jajowych w następstwie stymulacji kobiet poddawanych leczeniu niepłodności. Profil bezpieczeństwa leku Rekovelletm uznano za akceptowalny i zbliżony do profilu bezpieczeństwa folitropiny alfa.

3.12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy *ADRReports*

Na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rekovelletm. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią

potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie ADRReports odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli. Dane te zbierano do stycznia 2018 roku.

Tabela 54.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Rekovelle®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0
Zaburzenia psychiczne	0
Zaburzenia układu nerwowego	0
Zaburzenia w obrębie oka	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	0
Zaburzenia naczyniowe	0
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0
Zaburzenia żołądka i jelit	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4 (skręt przydatków, OHSS)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0
Badania diagnostyczne	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (kwestie związane ze stosowaniem produktu leczniczego)
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Zgłoszenia związane z wadliwością produktu (ang. <i>product issue</i>)	0

Łącznie odnotowano następujące zdarzenia niepożądane: skręt przydatków (1 przypadek), OHSS (4 przypadki) i kwestię związaną ze stosowaniem produktu leczniczego (ang. *product use issue*).

3.12.5. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy WHO UMC

Na stronie internetowej *centralnej bazy danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierającej informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków* odnaleziono dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rekovel®. Informacje zamieszczone na tej stronie internetowej nie stanowią potwierdzenia potencjalnego związku pomiędzy lekiem, a obserwowanym zdarzeniem, w związku z tym, zgodnie z przyjętym założeniem, dalej nazywane będą zdarzeniami niepożądanymi.

W bazie WHO UMC odnotowano liczby przypadków zdarzeń niepożądanych wskazane w poniższej tabeli.

Tabela 55.

Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Rekovel®

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	0
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	0
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	0
Zaburzenia układu immunologicznego	0
Zaburzenia endokrynologiczne	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	0
Zaburzenia psychiczne	0
Zaburzenia układu nerwowego	0
Zaburzenia w obrębie oka	0
Zaburzenia ucha i błędnika	0
Zaburzenia serca	0
Zaburzenia naczyniowe	0
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0
Zaburzenia żołądka i jelit	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	0
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	0
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3 (OHSS)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	0
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0
Badania diagnostyczne	0
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (kwestie związane ze stosowaniem produktu leczniczego)
Uwarunkowania społeczne	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	0
Kwestie związane z produktem	0

U chorych leczonych produktem lekowym Rekovele® odnotowano następujące zdarzenia niepożądane: OHSS (3 przypadki) i kwestię związaną ze stosowaniem produktu leczniczego (ang. *product use issue*) (1 przypadek).

4. Ograniczenia

Biorąc pod uwagę wszystkie posiadane informacje, autorzy wskazują następujące ograniczenia analizy klinicznej:

- ⊗ część wyników badania *ESTHER-1* nie została opublikowana w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy przedstawiono dane pochodzące z m.in. z dokumentu *EMA 2017*;
- ⊗ do badania *ESTHER-2* nie są już rekrutowani nowi chorzy i badanie zostało zakończone, jednak nie opublikowano pełnotekstowej publikacji przedstawiającej wyniki z tego badania. W ramach niniejszej analizy wyniki do badania *ESTHER-2* opracowano na podstawie danych przedstawionych w abstrakcie konferencyjnym *Buur Rasmussen 2016*, publikacji *EMA 2017* czy dokumencie *EU-CTR 2013-001616-30*;
- ⊗ w badaniu *ESTHER-1* zaślepiono pod kątem przydzielonego leczenia badaczy, embriologów oraz personel laboratorium centralnego. Brak zaślepienia chorych pod kątem przydzielonego leczenia wiąże się z występowaniem potencjalnego subiektywnego błędu systematycznego w zakresie punktów końcowych raportowanych samodzielnie przez chorych np. reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Należy jednak zauważyć, że ocena punktów końcowych została wykonana przez zaślepiony komitet oceniający;
- ⊗ badanie *ESTHER-1* zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (ogólna populacja mITT i PP). Badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku oceny w podgrupach chorych, wyróżnionych np. ze względu na wiek chorych. Wyniki przedstawione w podgrupach stanowiły analizę eksploracyjną. Wyróżnione podgrupy chorych (zwłaszcza podgrupa chorych w wieku 18-40 r.ż.) były zbyt mało liczne by można było interpretować wyniki bez ryzyka niepewności. W opinii Wnioskodawcy różnica między grupami mogą wynikać z zaburzeń procesu randomizacji chorych (brak stratyfikacji pod kątem wszystkich danych demograficznych, pełna porównywalność populacji w podgrupach mogła nie zostać zachowana) i nie ma istotnego znaczenia klinicznego. W dokumencie *EMA 2017* podkreślono także, że badanie nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności oraz oceny bezpieczeństwa. W dokumencie wskazano jednak, że 4 drugorzędowe punkty końcowe tj. pozytywny wynik testu na obecność gonadotropiny

kosmówkowej, ciąża kliniczna, ciąża żywa i wskaźnik implantacji zostały uznane za uzupełniające w zakresie oceny hipotezy *non-inferiority* dla pierwszorzędnowych punktów końcowych;

- ⊗ randomizację do grup przeprowadzono jedynie w przypadku badania *ESTHER-1*. W badaniu *ESTHER-2* wskazano, że nie przeprowadzono randomizacji chorych do grup. W publikacji *EMA 2017* wskazano jednak, że przydział chorych do grupy w każdym powtarzonym cyklu był identyczny jak w przypadku I cyklu stymulacji;
- ⊗ dawka folitropiny w badaniu *ESTHER-2* dobierana była na podstawie odpowiedzi jajników w I cyklu stymulacji w badaniu *ESTHER-1*. Przykładowo, gdy w I cyklu uzyskano mniej niż 4 oocyty dawkę FOL DELTA zwiększano o 50%, a gdy otrzymano 4-7 oocyty to dawkę zwiększono o 25%. W konsekwencji w badaniu *ESTHER-2* u niewielkiej grupy kobiet stosowano folitropinę delta także w dawkach poniżej i powyżej dawek stosowanych w badaniu *ESTHER-1* tj. 12 µg/dobę. Jedynie 5 kobiet otrzymało FOL DELTA w dawce wynoszącej 24 µg/dobę. Wnioskowanie na temat skuteczności na podstawie wyników badania *ESTHER-2* dla dawek powyżej 12 µg/dobę nie jest możliwe gdyż punkty końcowe dotyczące oceny skuteczności w badaniu *ESTHER-2* stanowiły analizę eksploracyjną;
- ⊗ w raporcie przedstawiono dodatkowo w charakterze poglądowym wyniki, które dostępne były tylko dla pojedynczych grup z badania *ESTHER-1* i/lub *ESTHER-2*. Brak wyników dla drugiej grupy uniemożliwia wykonanie obliczeń dla istotności statystycznej różnic między grupami. Również wyniki przedstawione łącznie dla wszystkich cykli leczenia zostały przedstawione jedynie jako zestawienia numeryczne (brak danych dla liczby chorych dla których dane analizowano w poszczególnych cyklach uniemożliwił wykonanie obliczeń statystycznych);
- ⊗ odnotowano rozbieżności między niektórymi danymi dla badania *ESTHER-1*, przedstawionymi w publikacji *Nyboe Andersen 2017*, a danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2017* oraz między wynikami własnych obliczeń statystycznych a p-wartościami wskazanymi przez autorów badania. Jako podstawę wnioskowania o istotności statystycznej dla różnic między grupami przyjęto w analizie dane wskazane przez autorów badania;
- ⊗ dane dotyczące cykli krioprezerwowanych są niepełne, gdyż nadal są zbierane. Brak jest możliwości wyciągnięcia ostatecznych wniosków dla tych cykli;
- ⊗ analiza dla częstości występowania trwającej ciąży, OHSS i zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS w badaniu *ESTHER-1*, przedstawiona w abstrakcie konferencyjnym *LaMarca 2017* w podgrupach chorych wyszczególnionych w

zależności od stężenia AMH stanowiła analizę retrospektywną. Liczba chorych w podgrupie, w której stężenie AMH wynosiło ≥ 35 pmol/l była zbyt mało liczna by można było interpretować wyniki bez ryzyka niepewności;

- ⊗ w badaniach włączonych do analizy nie prowadzono oceny wpływu stosowanego leczenia na jakość życia związaną ze stanem zdrowia;
- ⊗ nie odnaleziono badań obserwacyjnych, na podstawie, których możliwa byłaby ocena praktycznej skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji względem wybranych komparatorów.

5. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej wykonano porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta, podawanej w ramach zindywidualizowanego schematu dawkowania, względem folitropiny alfa stosowanej w sposób konwencjonalny, w populacji dorosłych kobiet poddawanych kontrolowanej stymulacji jajników w celu wywołania rozwoju mnogich pęcherzyków.

Ocenę przeprowadzono na podstawie randomizowanego, zaślepionego dla oceniającego, kontrolowanego badania III fazy – *ESTHER-1* (publikacja *Nyboe Andersen 2017* oraz dodatkowe dane do badania przedstawione w abstraktach konferencyjnych *Buur Rasmussen 2016*, *Fernandez Sanchez 2017* i *LaMarca 2017*, dokumencie *EMA 2017* i *ChPL Rekovele®*).

W badaniu *ESTHER-1* uczestniczyły kobiety w wieku rozrodczym (18-40 r.ż.), poddane pierwszemu cyklowi stymulacji w ramach IVF/ICSI, u których stwierdzona została niepłodność. Podejście do testowanej hipotezy badawczej w badaniu *ESTHER-1* miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności interwencji badanej względem grupy kontrolnej (*non-inferiority*) dla obu pierwszorzędowych punktów końcowych. Kobiety w badaniu przydzielono losowo, w stosunku 1:1 do grupy badanej i kontrolnej. W grupie badanej chore otrzymywały folitropinę delta podawaną podskórną w ramach zindywidualizowanego schematu dawkowania. Dawka dobierana była na podstawie stężenia AMH w surowicy oraz masy ciała. Maksymalna dzienna dawka wynosiła 12 µg. Dobrana indywidualnie dawka w czasie trwania stymulacji była stała. W grupie kontrolnej kobiety zostały poddane konwencjonalnej terapii folitropiną alfa (FOL ALFA) podawaną podskórną. Przez pierwsze 5 dni stymulacji dawka FOL ALFA wynosiła 150 j.m./dobę. W trakcie trwania badania możliwe były modyfikacje dawki FOL ALFA.

Hipoteza *non-inferiority* przyjęta w badaniu *ESTHER-1* miała na celu wykazanie, że FOL DELTA związana jest z nie mniejszą skutecznością względem folitropiny alfa w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych tj. odsetka ciąży trwającej i wskaźnika utrzymującej się implantacji (zarówno w przypadku analizy dla populacji PP jak i populacji mITT). Przedstawione w raporcie wyniki interpretowano w pierwszej kolejności na podstawie wartości wskazanych przez autorów badania. Warunkiem potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* było odnotowanie wartości dolnej granicy przedziału ufności dla różnicy między grupami powyżej - 8,0%.

Dla drugorzędowych punktów końcowych w analizie skuteczności oraz punktów końcowych w analizie bezpieczeństwa w niniejszym raporcie przedstawiono wartości różnic między grupami (wraz z przedziałami ufności) lub p-wartości, jeśli zostały one wskazane przez autorów badania. Brak wartości granicznej wymaganej dla potwierdzenia hipotezy *non-inferiority* w przypadku tych punktów końcowych uniemożliwia interpretację danych wskazanych przez autorów badania. Istotność statystyczną różnic między grupami określano w analizie na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania i/lub wartości samodzielnie obliczonego parametru RD (wraz z przedziałem ufności). Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować, jako wykazywanie, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna lub bezpieczna niż FOL ALFA.

Dodatkowo w ramach analizy uwzględniono dostępne wyniki kontrolowanego badania *ESTHER-2*, przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *Buur Rasmussen 2016* i dokumentach *EMA 2017, EU-CTR 2013-001616-30* i *ChPL Rekovele®*. W badaniu *ESTHER-2* oceniano skuteczność i bezpieczeństwo folitropiny delta stosowanej w zindywidualizowanym schemacie dawkowania w porównaniu z konwencjonalną terapią folitropiną alfa, w powtarzanych cyklach kontrolowanej stymulacji. Badanie to zaprojektowane w celu oceny immunogenności folitropiny delta i folitropiny alfa (pierwszorzędowy punkt końcowy).

W badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2* dozwolona maksymalna ekspozycja na folitropinę delta wynosiła 20 dni. Mediana czasu trwania ekspozycji na FOL DELTA wynosiła 9 dni we wszystkich 3 cyklach w badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2*.

Analizę uzupełniono dodatkową oceną bezpieczeństwa dla opiniowanej technologii medycznej na podstawie komunikatu *PRAC 2017*, dokumentów *ChPL Rekovele®* i *EPAR 2016* oraz danych ze strony internetowej *ADRReports* i *WHO UMC*.

Skuteczność

W badaniu *ESTHER-1* pierwszorzędowymi punktami końcowymi były częstość występowania trwającej ciąży oraz wskaźnik utrzymującej się implantacji.

Częstość występowania trwającej ciąży w populacji mITT (dane ogółem) wynosiła 30,7% w grupie badanej i 31,6% w grupie kontrolnej. W populacji PP (dane ogółem) częstość występowania trwającej ciąży wynosiła 31,8% w grupie stosującej FOL DELTA i 32,6% w grupie otrzymującej FOL ALFA. W przypadku oceny ogółem, w populacji mITT **wskaźnik utrzymującej się implantacji** wynosił 35,2% w grupie badanej i 35,8% w grupie kontrolnej. Wskaźnik utrzymującej się implantacji w populacji PP wynosił zaś 36,2% w grupie badanej i 36,9% w grupie kontrolnej.

Zgodnie z wartościami wskazanymi przez autorów badania, dolna granica przedziału ufności dla częstości występowania trwającej ciąży i wskaźnika trwającej implantacji w obu analizowanych populacjach (mITT i PP) była powyżej wymaganej granicy dla hipotezy *non-inferiority*, tj. powyżej -8,0%. Oznacza to, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna niż FOL ALFA w odniesieniu do częstości występowania trwającej ciąży i wskaźnika trwającej implantacji. Wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej pod kątem metody zapłodnienia, pierwotnej przyczyny bezpłodności, statusu pierwotnej bezpłodności i oceny pod kątem palenia tytoniu potwierdziły hipotezę *non-inferiority*.

Pierwotną analizę dotyczącą częstości występowania trwającej ciąży i wskaźnika utrzymującej się implantacji powtórzono także w podgrupach wydzielonych ze względu na wiek, wykonanie zabiegu pobrania komórek jajowych, przeniesienie blastocyst, liczbę przeniesionych blastocyst i stężenie AMH. Dane odnośnie procentowej różnicy pomiędzy grupami (wraz z przedziałami ufności) dla częstości występowania trwającej ciąży zostały przedstawione w publikacji *EMA 2017* dla obu analizowanych populacji chorych jedynie dla podgrup wyszczególnionych ze względu na wykonanie zabiegu pobrania komórek jajowych i przeniesienie blastocyst. Wskazane w publikacji *EMA 2017* wartości przedziału ufności potwierdzają hipotezę *non-inferiority*. Dodatkowo w publikacji *EMA 2017* przedstawiono dane dotyczące procentowej różnicy między grupami dla wskaźnika trwającej implantacji i częstości występowania trwającej ciąży dla podgrupy kobiet z AMH < 15 pmol/l (tylko populacja mITT). Dolna granica przedziału ufności w tym przypadku znajdowała się poniżej wartości wymaganej dla hipotezy *non-inferiority*. Przedstawione wyniki mogą wskazywać na mniejszą skuteczność FOL DELTA w odniesieniu do częstości występowania trwającej ciąży i wskaźnika utrzymującej się implantacji w tej podgrupie chorych. Należy jednak podkreślić, że w publikacji *EMA 2017* wskazano, że badanie *ESTHER-1* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania

hipotezy *non-inferiority* w przypadku oceny w podgrupach, a otrzymany wynik może wynikać z zaburzeń procesu randomizacji chorych (brak stratyfikacji pod kątem wszystkich danych demograficznych i pełna porównywalność populacji w podgrupach mogła nie zostać zachowana) i nie ma on istotnego znaczenia klinicznego. W przypadku pozostałych analizowanych wyników, dla których nie przedstawiono w dostępnych publikacjach danych dotyczących różnic między grupami (wraz z przedziałami ufności), określono istotność statystyczną dla różnic między grupami na podstawie samodzielnie obliczonego parametru RD (wraz z przedziałem ufności). Zarówno w populacji mITT, jak i PP dla większości ocenianych podgrup chorych nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną w odniesieniu do wskaźnika utrzymującej się implantacji. Brak istotnych statystycznie różnic można interpretować, jako wykazywanie, że FOL DELTA jest nie mniej skuteczna od FOL ALFA. Jedynie w przypadku podgrupy chorych w wieku 38-40 r.ż. odnotowano istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji.

W kolejnych cyklach stymulacji częstość występowania trwającej ciąży utrzymywała się na zbliżonym poziomie i wynosiła w grupie badanej 27,8% w cyklu II i 27,4% w cyklu III, zaś w grupie kontrolnej odpowiednio 25,7% w cyklu II i 28,0% w cyklu III. Różnice między grupami tak jak w przypadku I cyklu COS nie były istotne statystycznie. Wskaźnik utrzymującej się implantacji w II cyklu COS wynosił 28,7% w grupie badanej i 25,5% w grupie kontrolnej. W III cyklu wskaźnik ten wynosił odpowiednio 25,0% i 28,9%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Jak wskazano w abstrakcie konferencyjnym *Havelock 2017*, skumulowany wskaźnik trwającej ciąży (po wykluczeniu cykli kriopreserwowanych) po 3 cyklach stymulacji wynosił 45,1% w grupie stosującej FOL DELTA i 45,7% w grupie otrzymującej FOL ALFA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Odsetek kobiet, które urodziły, co najmniej 1 żywe dziecko wynosił 29,8% w grupie stosującej FOL DELTA oraz 30,7% w grupie kontrolnej w I cyklu COS. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W kolejnych cyklach stymulacji wskaźnik żywych urodzeń kształtował się na zbliżonym poziomie i wynosił w grupie stosującej FOL DELTA 26,5% w cyklu II i 18,2% w cyklu III. W abstrakcie konferencyjnym *Havelock 2017*, wskazano, iż skumulowany wskaźnik żywych urodzeń (po wykluczeniu cykli kriopreserwowanych) po 3 cyklach stymulacji wynosił 43,9% w grupie stosującej FOL DELTA i 44,5% w grupie otrzymującej FOL ALFA. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Brak istotnych statystycznie różnic między grupami wykazano także dla **pozostałych drugorzędowych punktów końcowych dotyczących ciąży** tj. częstości występowania kobiet, których co najmniej 1 dziecko było żywe w 4. tygodniu po porodzie, średniej masy urodzeniowej żywych noworodków, wieku ciążowego, częstości występowania pozytywnego wyniku testu na obecność hCG, częstości występowania ciąży klinicznej, częstości występowania ciąży żywej i wskaźnika implantacji. W dokumencie EMA podkreślono, że 4 drugorzędowe punkty końcowe tj. pozytywny wynik testu na obecność gonadotropiny kosmówkowej, ciąża kliniczna, ciąża żywa i wskaźnik implantacji zostały uznane za uzupełniające w zakresie oceny hipotezy *non-inferiority* dla pierwszorzędowych punktów końcowych. W związku z powyższym brak istotnych statystycznie różnic między grupami dla tych punktów końcowych może być interpretowany jako potwierdzenie hipotezy *non-inferiority*.

W badaniu *ESTHER-1* średnia **całkowita dawka zastosowanej folitropiny** wynosiła 90,0 µg w grupie badanej i 103,7 µg w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji (zarówno według obliczeń własnych i p-wartości wskazanej przez autorów publikacji). W kolejnych cyklach COS, średnia całkowita dawka FOL DELTA i FOL ALFA wynosiła odpowiednio 107,7 µg i 121,7 µg w cyklu II oraz 130,0 µg i 132,7 µg w cyklu III COS. Różnica między grupami w II cyklu, zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanej przez autorów publikacji, była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji. Prośbę o dostosowanie dawki gonadotropiny w badaniu *ESTHER-1* odnotowano u 221 (33,2%) kobiet w grupie badanej i u 243 (36,8%) kobiet w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,178). Zgodnie z protokołem badania ostatecznie dostosowanie dawki wdrożono jedynie w grupie kontrolnej (p-wartość wynosiła poniżej 0,001).

U chorych z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, **docelową odpowiedź jajników** (uzyskanie od 8 do 14 oocytów) osiągnięto w przypadku 275 (43,3%) kobiet w grupie badanej i 247 (38,4%) kobiet w grupie kontrolnej. Samodzielnie obliczona przez analityków różnica między grupami nie była istotna statystycznie, zaś p-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła 0,019, co wskazuje na znamiennej statystycznie różnicę między grupami. W II cyklu COS docelową odpowiedź jajników osiągnięto w przypadku 45,3% chorych w grupie badanej i 45,2% kobiet w grupie kontrolnej. W cyklu III częstości te wynosiły odpowiednio 47,9% i 48,9%.

W badaniu *ESTHER-1* **nieprawidłowa odpowiedź jajników** tj. <4 lub ≥15 oocytów u chorych z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, wystąpiła w przypadku 26,6%

chorych stosujących FOL DELTA i 31,3% chorych otrzymujących FOL ALFA. Mniej niż 4 lub ≥ 20 oocytów także osiągnięto rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej tj. u odpowiednio 14,5% vs 18,4% chorych. Różnice między grupami w obu przypadkach nie były jednak istotne statystycznie według obliczeń własnych analityków. P-wartości wskazane przez autorów publikacji wskazują jednak na występowanie znamiennej statystycznie różnicy między grupami, na korzyść badanej interwencji.

W przypadku analizy częstości występowania nieprawidłowej odpowiedzi jajników u chorych ze stężeniem AMH < 15 pmol/l (chore z ryzykiem uzyskania niewystarczającej odpowiedzi na stymulację), mniej niż 4 oocyty uzyskano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 11,8% vs 17,9%), a różnica między grupami była istotna statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i wskazań autorów publikacji). Wśród chorych ze stężeniem AMH ≥ 15 pmol/l (ryzyko wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na stymulację), co najmniej 15 oocytów i co najmniej 20 oocytów częściej odnotowano w przypadku chorych z grupy kontrolnej niż badanej, a różnica między grupami była istotna statystycznie zarówno według obliczeń własnych jak i wskazań autorów publikacji). W badaniu *ESTHER-2* nieprawidłowa odpowiedź jajników tj. < 4 lub ≥ 15 oocytów u chorych z wyzwoleniem ostatecznego dojrzewania pęcherzyków, wystąpiła w przypadku 22,4% chorych stosujących FOL DELTA i 19,5% chorych otrzymujących FOL ALFA w cyklu II COS oraz u odpowiednio 19,6% i 20,0% chorych w cyklu III. Mniej niż 4 lub ≥ 20 oocytów osiągnięto u odpowiednio 11,2% chorych w obu grupach w II cyklu stymulacji oraz u 13,0% chorych stosujących FOL DELTA i 13,3% chorych otrzymujących FOL ALFA w III cyklu COS. Różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie.

Kancelację cyklu przed pobraniem oocytów, z powodu niewystarczającej odpowiedzi na stymulację zastosowano u 25 (3,8%) kobiet stosujących FOL DELTA i 18 (2,7%) kobiet w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanej w publikacji). Nadmierną odpowiedź jajników tj. powstanie 25-35 pęcherzyków o średnicy ≥ 12 mm, wymagającą **zastosowania agonisty GnRH** stwierdzono u rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej tj. u 10 (1,5%) kobiet w grupie badanej i u 23 (3,5%) kobiet w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść badanej interwencji (p-wartość wynosiła 0,019).

W badaniu *ESTHER-2* niewystarczająca odpowiedź na stymulację prowadząca do przerwania cyklu wystąpiła rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej, zarówno w II jak i w III cyklu COS (odpowiednio 2,0% vs 3,8% i 2,1% vs 2,2%). Różnice między grupami nie były jednak istotne

statystycznie. Istotnych statystycznie różnic między grupami w badaniu *ESTHER-2* w II i III cyklu COS nie wykazano także w przypadku częstości występowania nadmiernej odpowiedzi na stymulację prowadzącej do przerwania cyklu i częstości stosowania agonisty GnRH.

Średnia liczba pobranych oocytów wynosiła w ogólnej populacji chorych w badaniu *ESTHER-1* 9,6 w grupie badanej i 10,1 w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W przypadku oceny w podgrupie chorych ze stężeniem AMH poniżej 15 pmol/l, istotnie statystycznie więcej pobranych komórek odnotowano w grupie badanej niż kontrolnej (wartość średnia wynosiła odpowiednio 8,0 i 7,0 a p-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła 0,004). W podgrupie chorych z AMH ≥ 15 pmol/l, średnia liczba pobranych komórek jajowych wynosiła 11,6 w grupie badanej i 13,3 w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była znamienna statystycznie (p-wartość wskazana przez autorów badania wynosiła 0,002).

W badaniu *ESTHER-1* w przypadku pozostałych analizowanych **drugorzędowych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi jajników i embriologii** tj. częstości pobrania oocytów, średniej liczby zapłodnionych oocytów, wskaźnika zapłodnienia, liczby zarodków w 3. dniu, średniej liczby blastocyst w 5. dniu, częstości krioprezewacji blastocyst i częstości przeniesienia blastocyst oraz średniej liczby przeniesionych blastocyst nie wykazano występowania istotnej statystycznie różnicy między grupami (zarówno według obliczeń własnych jak i na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów badania).

W badaniu *ESTHER-2* w II i III cyklu COS nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do całkowitej liczby blastocyst w 5. dniu i liczby blastocyst dobrej jakości oraz w odniesieniu do wskaźnika zapłodnienia. U kobiet z pobranymi oocytami, średnia całkowita liczba zarodków w 3. dniu i liczba zarodków dobrej jakości była większa w grupie stosującej FOL DELTA niż w grupie kontrolnej. Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść grupy badanej. W III cyklu COS nie odnotowano między grupami różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do całkowitej liczby zarodków w 3. dniu i liczby zarodków dobrej jakości.

Bezpieczeństwo

U chorych uczestniczących w programie badań klinicznych dla FOL DELTA nie odnotowano wystąpienia przypadków **zgonu**.

W badaniu *ESTHER-1* działania niepożądane ogółem odnotowano u 17% chorych w grupie badanej i 13,8% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. W ramach tej kategorii najczęściej u chorych uczestniczących w badaniu *ESTHER-1* występowały ból głowy (5,3% chorych w grupie badanej vs 4,5% w grupie kontrolnej), dyskomfort w obrębie miednicy (odpowiednio 3,8% vs 3,2%), OHSS (3% vs 3,6%), ból miednicy (2% vs 2,6%) oraz ból przydatków (1,2% vs 0,6%). W kolejnych cyklach COS częstości występowania wymienionych zdarzeń były niższe niż w I cyklu.

Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem w badaniach *ESTHER-1* i *ESTHER-2* wystąpiły łącznie u 20 (2,0%) chorych w grupie badanej i 15 (1,5%) chorych w grupie kontrolnej. W II cyklu COS ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 4 chorych w grupie badanej i kontrolnej. W III cyklu COS ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano tylko w grupie kontrolnej (u 1 chorego).

W ramach kategorii zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, oceniano w badaniu *ESTHER-1* oceniano częstość występowania **OHSS** ogółem, wczesnego OHSS i późnego OHSS. OHSS ogółem (wszystkie stopnie nasilenia) w badaniu *ESTHER-1* odnotowano rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej tj. u 23 (3,5%) chorych stosujących FOL DELTA oraz u 32 (4,8%) chorych stosujących FOL ALFA. OHSS ogółem o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia także wystąpił rzadziej w grupie badanej niż kontrolnej tj. u 2,1% chorych w grupie badanej i 2,9% chorych w grupie kontrolnej. W obu przypadkach różnice między grupami nie były jednak istotne statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanej przez autorów badania).

Młody wiek jest ustanowionym czynnikiem rozwoju OHSS w stymulacji jajników w ramach procedury IVF/ICSI. Wyniki badań III fazy wskazują, że ryzyko rozwoju OHSS nie było zwiększone wśród chorych poniżej 35 r.ż. leczonych FOL DELTA (3,6% w badaniu *ESTHER-1* i 2,8% w 3 cyklach łącznie) w porównaniu do kobiet ≥ 35 r.ż. (3,3% w badaniu *ESTHER-1* i 2,8% w 3 cyklach łącznie). W przypadku grupy kontrolnej wykazano wpływ młodego wieku na ryzyko rozwoju OHSS: wśród chorych < 35 r.ż. (5,6% w badaniu *ESTHER-1* i 5,2% w 3 cyklach łącznie) w porównaniu do kobiet ≥ 35 r.ż. (3,7% w badaniu *ESTHER-1* i 2,4% w 3 cyklach łącznie).

Wczesny OHSS (wszystkie stopnie nasilenia) wystąpił w przypadku 17 (2,6%) chorych w grupie badanej i 20 (3,0%) chorych w grupie kontrolnej, a wczesny OHSS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia odnotowano u 1,4% chorych w grupie badanej i 1,4% chorych w grupie kontrolnej. Późny OHSS w badaniu *ESTHER-1* wystąpił u 0,9% chorych stosujących

FOL DELTA i 1,8% chorych stosujących FOL ALFA. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie (zarówno według obliczeń własnych jak i p-wartości wskazanych przez autorów badania).

W przypadku oceny częstości **stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS** wykazano w badaniu *ESTHER-1* istotną statystycznie różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji. Interwencje zapobiegające zastosowano bowiem u 15 (2,3%) chorych w grupie badanej i 30 (4,5%) chorych w grupie kontrolnej (p-wartość wynosiła 0,005). W przypadku łącznej oceny częstości występowania OHSS i/lub zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS, odnotowano istotną statystycznie (w opinii autorów badania) różnicę między grupami na korzyść badanej interwencji m.in. w przypadku oceny występowania wczesnego OHSS o umiarkowanym lub ciężkim stopniu nasilenia u kobiet z zespołem policystycznych jajników, u których występowała owulacja (zdarzenie wystąpiło u 7,7% chorych w grupie badanej i 26,7% w grupie kontrolnej, p-wartość wynosiła 0,001).

W II cyklu COS wczesny OHSS (wszystkie stopnie nasilenia) wystąpił u 0,8% chorych w grupie badanej i u 2,3% chorych w grupie kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Wczesny OHSS o umiarkowanym/ ciężkim stopniu nasilenia wystąpił zaś istotnie statystycznie częściej w grupie FOL DELTA niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 0% vs 1,9% chorych). W III cyklu COS częstość występowania wczesnego OHSS (ogółem oraz o umiarkowanym/ ciężkim stopniu nasilenia) była zbliżona w obu grupach – nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami.

Istotnych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w II i III cyklu COS także w odniesieniu do częstości stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS ogółem oraz częstości występowania wczesnego OHSS oraz/lub stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS.

Częstość występowania **przeciwciał anty-FSH** po leczeniu FOL DELTA wynosiła 1,1% w cyklu I, 0,8% w cyklu II i 1,1% w cyklu III, co wskazuje na brak zwiększenia obecności przeciwciał anty-FSH w czasie powtarzanej ekspozycji na FOL DELTA. Odsetek chorych z indukowanymi leczeniem przeciwciałami anty-FSH w badaniu *ESTHER-2* w grupie kontrolnej w cyklu II wynosił 0,4% oraz 1,1% w cyklu III. Obecność przeciwciał nie wydawała się pogarszać wyników skuteczności leczenia, gdyż u wszystkich chorych z przeciwciałami pobrano kilka oocytów w cyklu II i zastosowano transfer blastocysty oraz uzyskano trwającą ciążę w wyniku stymulacji w cyklu II. Żadne z przeciwciał wytworzonych po podaniu leku nie miało właściwości neutralizujących (0% w cyklach II-III w grupie badanej i kontrolnej).

Otrzymane wyniki wskazują na niską immunogenność FOL DELTA, gdyż obecność przeciwciał anti-FSH była przejściowa, bez istotnych klinicznie konsekwencji. Ogółem, profil bezpieczeństwa i miejscowa tolerancja iniekcji gonadotropinami nie różniła się u chorych z przeciwciałami w porównaniu do chorych bez przeciwciał, niezależnie od tego czy przeciwciała wystąpiły przed podaniem dawki leku czy były to przeciwciała indukowane leczeniem.

W odniesieniu do pozostałych zdarzeń szczególnego zainteresowania analizowanych w niniejszym raporcie (częstości występowania wczesnej utraty ciąży, poronienia, częstości występowania ciąży mnogiej, częstości występowania reakcji anafilaktycznych lub zdarzeń skórnych związanych z układem immunologicznym (o ciężkim stopniu nasilenia), częstości podania niewłaściwej dawki leku) oraz częstość występowania pozostałych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych tj. bólu głowy, wymiotów w ciąży, bólu miednicy, dyskomfortu w obrębie miednicy i bólu proceduralnego, w badaniu *ESTHER-1* nie odnotowano występowania istotnych statystycznie różnic między grupami.

W badaniu *ESTHER-2* zdarzenia niepożądane inne niż ciężkie ogółem wystąpiły ze zbliżoną częstością w grupie badanej i kontrolnej w II i III cyklu COS tj. u odpowiednio 46,8% vs 47,1% chorych oraz u 48,4% i 45,2% chorych. W ramach poszczególnych kategorii istotną statystycznie różnicę między grupami (na korzyść grupy badanej) wykazano w przypadku częstości występowania dyskomfortu w obrębie miednicy w III cyklu, który odnotowano u 6 chorych w grupie kontrolnej i u żadnej chorej w grupie badanej. W pozostałych przypadkach zdarzenia niepożądane występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach (nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między analizowanymi grupami).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W *CHPL Rekovele®* wskazano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia produktem leczniczym Rekovele® były: ból głowy, dolegliwości w obrębie miednicy, OHSS, ból miednicy, nudności, ból przydatków macicy i uczucie zmęczenia. Częstość występowania tych działań niepożądanych może zmniejszać się podczas powtarzanych cykli leczenia, co stwierdzono w badaniach klinicznych. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w *CHPL Rekovele®*, OHSS jest naturalnie występującym zagrożeniem związanym ze stymulacją jajników. Znane objawy żołądkowo-jelitowe związane z OHSS obejmują ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, rozdęcie brzucha, nudności, wymioty i biegunkę. Rzadkimi powikłaniami stymulacji jajników są skręt jajnika i zdarzenia zakrzepowozatorowe. Immunogenność w odniesieniu do rozwoju przeciwciał anti FSH stanowi zaś potencjalne ryzyko leczenia gonadotropinami.

W dokumencie *EPAR 2016* przedstawiono informacje, że Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści płynące ze stosowania produktu leczniczego Rekovel® przewyższają ryzyko i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w krajach Unii Europejskiej. Stwierdzono też, że lek Rekovel® jest skuteczny w jednoczesnym uzyskiwaniu kilku komórek jajowych w następstwie stymulacji kobiet poddawanych leczeniu niepłodności. Profil bezpieczeństwa leku Rekovel® uznano za akceptowalny i zbliżony do profilu bezpieczeństwa folitropiny alfa.

Według danych przedstawionych na stronie internetowej *Europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* do końca stycznia 2018 roku u chorych stosujących lek Rekovel® odnotowano następujące zdarzenia niepożądane: skręt przydatków (1 przypadek), OHSS (4 przypadki) i kwestię związaną ze stosowaniem produktu leczniczego (ang. *product use issue*).

Wnioski

Wyniki analizy klinicznej wskazują na nie mniejszą skuteczność folitropiny delta względem folitropiny alfa dla kluczowych efektów zdrowotnych w kontrolowanej stymulacji jajników tj. częstości występowania trwającej ciąży oraz wskaźnika utrzymującej się implantacji. Przedstawione w analizie wyniki oceny bezpieczeństwa wskazują zaś, że profil bezpieczeństwa FOL DELTA jest akceptowalny.

Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania FOL DELTA (uzyskanie odpowiedniej liczby pobranych oocytów i zmniejszenia liczby interwencji zapobiegających zespołowi hiperstymulacji jajników) i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jej zastosowaniem stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Rekovel® w praktyce klinicznej, w kontrolowanej stymulacji jajników w celu rozwoju mnogich pęcherzyków.

6. Dyskusja

W ramach niniejszej analizy przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności folitropiny delta podawanej w ramach zindywidualizowanego schematu dawkowania względem konwencjonalnie stosowanej folitropiny alfa, w kontrolowanej stymulacji jajników w celu uzyskania rozwoju mnogich pęcherzyków.

Porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta względem folitropiny alfa wykonano na podstawie wyników badania *ESTHER-1*, w którym uczestniczyły kobiety w wieku rozrodczym (18-40 r.ż.), u których stwierdzona została niepłodność, o regularnych cyklach miesięczkowych, poddane pierwszemu cyklowi stymulacji w ramach procedury IVF/ICSI. W raporcie przedstawiono także dostępne wyniki badania *ESTHER-2*, stanowiącego kontynuację badania *ESTHER-1*, w którym uczestniczyły kobiety, u których nie udało się uzyskać trwającej ciąży w badaniu *ESTHER-1*.

Jakość dowodów z badań włączonych do analizy oceniono w przypadku badania *ESTHER-1* jako wysoką (publikacja *Nyboe Andersen 2017*, dokument *EMA 2017* i *ChPL Rekovele®*) lub średnią (dane pochodzące z abstraktów konferencyjnych *LaMarca 2017* i *Fernandez Sanchez 2017*) oraz jako niską w przypadku badania *ESTHER-2* (badanie bez randomizacji, ale stanowi ono kontynuację badania randomizowanego, a przydział chorych do grupy w każdym powtarzanym cyklu był identyczny jak w przypadku I cyklu; brak pełnotekstowej publikacji, lecz w raporcie uwzględniono wyniki z wiarygodnych źródeł np. publikacji *EMA 2017*). Waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa została określona jako krytyczna, ponieważ odnoszą się one do pomiarów efektywności kontrolowanej stymulacji jajników, takich jak odpowiedź jajników, wskaźnik zapłodnienia, trwająca ciąża czy utrzymująca się implantacja. Także waga wszystkich punktów końcowych dotyczących oceny bezpieczeństwa została określona jako krytyczna. Oceniane punkty końcowe są kluczowe we wnioskowaniu na temat zasadności stosowania opiniowanej technologii medycznej. Szczegółowy opis oceny jakości i wagi dowodów w skali GRADE przedstawiono w rozdziale 3.7.3.

Wiarygodność wewnętrzna analizy oceniona była na podstawie jakości badań. Jej wyniki oparte zostały na badaniu o wysokiej jakości tj. badaniu randomizowanym z liczną i zróżnicowaną grupą chorych oraz na kontrolowanym badaniu bez randomizacji, którego jakość oceniano jako niską. Stwierdzono tym samym, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest średnia.

W raporcie uwzględniono randomizowane badanie kliniczne oraz kontrolowane badanie kliniczne bez randomizacji. Nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryteria włączenia do analizy. Uznano jednak, że wiarygodność zewnętrzna analizy powinna zostać oceniona jako wysoka. W badaniach włączonych do analizy uczestniczyły głównie kobiety rasy białej (około 94% w obu grupach, około 79% chorych pochodziło z krajów Unii Europejskiej), w wieku rozrodczym (18-40 r.ż.), o średniej wartości wskaźnika masy ciała wynoszącej 23,7

kg/m² w grupie badanej i 23,3 kg/m² w grupie kontrolnej²⁶, u których stwierdzona została niepłodność (o nieokreślonej przyczynie, niepłodność związana z nieprawidłowością w obrębie jajowodów, niepłodność związana z endometriozą stopnia I/II)²⁷ oraz kobiety u partnerów, których stwierdzono czynnik męski niepłodności. Badana w analizie populacja może, zatem zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, pozwalających na porównawczą ocenę skuteczności praktycznej i eksperymentalnej.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryterium populacji i interwencji. W ramach analizy odstąpiono od wyszukiwania przeglądów systematycznych dla innych rekombinowanych gonadotropin w analizowanej populacji. Przeszukiwanie baz pod kątem opracowań wtórnych dla innych gonadotropin uznano za niezasadne, gdyż folitropina delta jest innowacyjna. Wyróżnia się bowiem innym sposobem otrzymywania (z ludzkiej linii komórkowej, co wpływa na profil glikolizacji) oraz innym schematem dawkowania niż dostępne obecnie gonadotropiny (dawka dobierana jest indywidualnie do chorej na podstawie stężenia AMH i masy ciała). Ponieważ w analizie klinicznej nie analizowano wyników z przeglądu systematycznego spełniającego kryteria populacji i interwencji, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego etapu przeszukiwania tj. przeglądu dla badań pierwotnych.

Badanie *ESTHER-1* nie było zaślepienie dla chorych (w badaniu zaślepienie pod kątem przydzielonego leczenia badaczy, embriologów oraz personel laboratorium centralnego). W dokumencie *EMA 2017* podkreślono jednak, że dowody wskazane przez Wnioskodawcę wskazują, że podjęto wszystkie dostępne działania, aby zapewnić zaślepienie badaczy i osób oceniających wyniki np. przy pisemnym potwierdzeniu zgody na udział w badaniu poinformowano chorych jak ważne jest utrzymanie zaślepienia, materiały przekazywano chorym w nieprzezroczystych torebkach, w badaniu klinicznym uczestniczyły 2 zespoły (zaślepienie i niezaślepienie), w bazach elektronicznych rozróżniono zakresy dostępu do

²⁶w badaniu uczestniczyły kobiety z niedowagą, wagą prawidłową, nadwagą i kobiety otyłe

²⁷ trwająca przez co najmniej rok przed randomizacją (dla chorych ≤37 r.ż.) lub co najmniej 6 miesięcy (dla kobiet ≥ 38 r.ż.) (nie dotyczy bezpłodności pochodzenia jajowodowego)

informacji w zależności od typu logującego się użytkownika. Wszystkie przypadki odśledzenia w grupie badanej zostały udokumentowane i nie wpływały one na wyniki badania [21].

W dokumencie *EMA 2017* poruszono kwestię kryteriów włączenia do badania chorych z zespołem policystycznych jajników. Do badania włączano jedynie chore, u których występowały regularne, przypuszczalnie owulacyjne cykle. Wnioskodawca wyjaśnił, że powodem włączenia do badania jedynie takiej podgrupy chorych z zespołem policystycznych jajników był fakt, że włączenie pozostałych chorych z tym zespołem mogłoby wpływać na wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych (chore z zespołem policystycznych jajników są bardziej narażone na ryzyko rozwoju OHSS i stosunek korzyści do zagrożeń dla FOL DELTA może być odmienny w tej populacji chorych). W opinii EMA fakt, iż produkt leczniczy Rekovel® nie był badany u chorych z zespołem policystycznych jajników bez owulacyjnych cykli, nie wymaga zawężenia wskazania, a podanie odpowiedniej informacji w CHPL jest wystarczające [21].

W dokumencie *EMA 2017* wskazano także, że w badaniu *ESTHER-1* częstość wykonywania procedury ICSI była wysoka i wynosiła ponad 80%, podczas gdy czynnik męski bezpłodności stanowił jedynie 40% przyczyn niepłodności w badaniu. Według danych literaturowych w krajach europejskich biorących udział w badaniu *ESTHER-1*, częstość wykonywania procedury ICSI mieści się w zakresie od 45 do 95%. W związku z tym częstość wykonywania procedury ICSI w badaniu *ESTHER-1* odzwierciedla praktykę kliniczną w krajach europejskich [21].

Według danych przedstawionych w publikacji *EMA 2017*, celem badania *ESTHER-1* było wykazanie nie mniejszej skuteczności FOL DELTA względem FOL ALFA w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (ogólna populacja mITT i PP). Dla pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniu *ESTHER-1* hipoteza *non-inferiority* dla różnicy ryzyka między grupami została spełniona, jeśli dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności wynosiła powyżej -8,0%. Wskazana przez Wnioskodawcę granica przedziału ufności została zaakceptowana przez EMA [21]. Pierwszorzędowe punkty końcowe wyznaczone w badaniu *ESTHER-1* pozwalają na lepsze oszacowanie skuteczności leczenia niż liczba pobieranych komórek jajowych. Według danych literaturowych liczba pobranych komórek jajowych, nie wpływa bowiem na szansę na uzyskanie ciąży klinicznej i urodzenie żywego dziecka [21].

Rozważając wyniki dotyczące wskaźnika trwającej ciąży i utrzymującej się implantacji pod kątem podgrupy kobiet z AMH <15 pmol/l wykazano, że dolna granica przedziału ufności w

tym przypadku znajdowała się poniżej wartości wymaganej dla hipotezy *non-inferiority*. Przedstawione wyniki mogą wskazywać na mniejszą skuteczność FOL DELTA w odniesieniu do częstości występowania trwającej ciąży i wskaźnika utrzymującej się implantacji w tej podgrupie chorych. Należy jednak podkreślić, że w publikacji *EMA 2017* wskazano, że badanie *ESTHER-1* nie zostało zaprojektowane w celu wykazania hipotezy *non-inferiority* w przypadku oceny w podgrupach, a otrzymany wynik może wynikać z zaburzeń procesu randomizacji chorych (brak stratyfikacji pod kątem wszystkich danych demograficznych i pełna porównywalność populacji w podgrupach mogła nie zostać zachowana) i nie ma on istotnego znaczenia klinicznego.

Również w przypadku analizy pod kątem podgrup wiekowych odnotowano heterogeniczność odpowiedzi tj. wykazano istotnie większą wartość tego wskaźnika w grupie badanej w podgrupie chorych w wieku 38-40 r.ż.. Podgrupa ta stanowiła 15% ogólnej populacji uczestniczącej w badaniu. Wynik ten może wskazywać na istnienie zależności między efektem terapeutycznym stymulacji a wiekiem chorych. W dokumencie *EMA 2017* wskazano jednak, że Wnioskodawca dostarczył dane dla wskaźnika utrzymującej się implantacji w poszczególnych podgrupach wiekowych różniących się między sobą o 1 rok. Analiza ta wykazała brak trendu w kierunku obniżonej skuteczności stymulacji FOL DELTA wraz z obniżaniem się wieku chorych. Dlatego też ostatecznie spełnienie warunku dla hipotezy *non-inferiority* w przypadku pierwszorzędowych punktów końcowych zostało zaakceptowane przez EMA [21].

W badaniu *ESTHER-1* całkowita ilość zastosowanej gonadotropiny była istotnie statystycznie mniejsza w grupie badanej niż kontrolnej pomimo zbliżonego czasu trwania stymulacji. Ponadto istotnie statystycznie więcej kobiet osiągnęło docelową odpowiedź jajników tj. 8-14 oocytów, w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 43,3% vs 38,4%), mimo iż w trakcie stymulacji w grupie badanej dostosowywanie dawki za prośbą badacza nie było dozwolone. Utrzymanie stałej dawki w czasie trwania cyklu stymulacji pozwala na uproszenie instrukcji stosowania folitropiny delta oraz zmniejszenie zapotrzebowania na monitorowanie stosowania się chorych do zaleceń. Docelowa odpowiedź została ustalona na poziomie nie wyższym niż 14 oocytów, gdyż dane literaturowe wskazują, że dla tej wartości istnieje zależność liniowa między liczbą oocytów a wskaźnikiem żywych urodzeń. Dla wartości powyżej 15 oocytów nie wykazano zwiększenia wskaźnika żywych urodzeń, ale ryzyko OHSS wzrasta wykładniczo. Chociaż docelowa liczba oocytów 8-14 może być potencjalnie postrzegana, jako niska, ustalenie wyższego progu docelowego powodowałoby zwiększenie ryzyka OHSS. Ponadto w przypadku wytworzenia więcej niż 15 oocytów zwiększa się ryzyko wystąpienia dyskomfortu w jamie

brzuszej [21, 25]. Należy zauważyć, że wśród kobiet z potencjalnym ryzykiem wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi na stymulację (tj. kobiet z AMH <15pmol/l) w grupie badanej, w porównaniu do grupy kontrolnej, uzyskano istotnie statystycznie więcej oocytów (średnie wartości wynosiły odpowiednio 8,0 vs 7,0) i istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania niewystarczającej odpowiedzi na stymulację (<4 oocyty uzyskano odpowiednio u 11,8% vs 17,9% chorych). Wśród kobiet z potencjalnym ryzykiem wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na stymulację tj. AMH >15 pmol/l, zastosowanie FOL DELTA było związane z istotnie statystycznie mniejszą liczbą uzyskanych oocytów (średnie wartości wynosiły odpowiednio 11,6 vs 13,3) i mniejszą częstością występowania nadmiernej odpowiedzi jajników (≥ 15 lub 20 oocytów) niż w grupie kontrolnej.

Zespół hiperstymulacji jajników jest jatrogennym powikłaniem stymulacji jajczkowania, które może wystąpić w trakcie fazy lutealnej i na początku ciąży. U podstaw patofizjologii zespołu hiperstymulacji jajników leży wielotorbielowatość jajników oraz wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych, prowadzący do sekwestracji płynu w trzeciej przestrzeni. Według dostępnych danych zespół hiperstymulacji jajników występuje u 2,6% populacji w krajach europejskich. Należy jednak podkreślić, że wynik ten może być zaniżony ze względu na brak systematycznej rejestracji przypadków występowania tego zespołu. Wczesna postać zespołu hiperstymulacji jajników zwykle występuje po wyzwoleniu ostatecznego dojrzewania pęcherzyków i jest związana z nadmierną reakcją jajników na egzogennie podawaną gonadotropinę. Do późnego rozwoju OHSS może dojść w wyniku zmian hormonalnych zachodzących w ciąży w wyniku endogennego wydzielania tego hormonu. Szczególnie poważne są przypadki występowania zespołu hiperstymulacji w trakcie ciąży. Żadna z obecnie dostępnych metod zapobiegających rozwojowi OHSS nie pozwala na całkowite usunięcie ryzyka rozwoju OHSS. W praktyce klinicznej lekarze muszą podjąć działania w przypadku wystąpienia ryzyka rozwoju OHSS. Dlatego też w badaniu *ESTHER-1* oceniano częstość występowania OHSS ogółem, wczesnego OHSS i późnego OHSS oraz analizowano częstość stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS. Uwzględnienie w badaniu jedynie przypadków wystąpienia OHSS mogłoby prowadzić do niedoszacowania oceny ryzyka wystąpienia tego zespołu. W dokumencie *EMA 2017* podkreślono, że metodologia oceny stopnia nasilenia OHSS w badaniu jest zgodna ze stanowiskiem Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi [21, 25]. W badaniu *ESTHER-1* w grupie badanej istotnie statystycznie mniej kobiet wymagało stosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS niż w grupie stosującej FOL ALFA. W grupie badanej jedynie 2 kobiety były hospitalizowane z powodu wystąpienia OHSS, a średni czas trwania hospitalizacji wynosił 4

dni. Dla porównania w grupie kontrolnej hospitalizacji poddano 6 kobiet i średni czas trwania hospitalizacji wynosił 8,7 dni.

W badaniu *ESTHER-2* ocena immunogenności stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy. Wiele czynników może wpływać na immunogenność białek terapeutycznych, w tym struktura molekularna, czystość produktu, formułacja i czas trwania leczenia oraz droga podania leków. Ocena przeciwciał nie stanowi rutynowej praktyki klinicznej i nie ma odpowiednich danych epidemiologicznych odnośnie częstości występowania tych przeciwciał w populacji ogólnej. Przeciwciała anty-FSH oznaczano przed rozpoczęciem i po zakończeniu podawania leku. W dokumencie *EMA 2017* podkreślono, że definicje wyniku ujemnego i dodatniego na obecność przeciwciał przed zastosowaniem terapii oraz dodatniego na obecność przeciwciał powstałych w wyniku zastosowanej terapii są odpowiednie i zrozumiałe. Punkty czasowe wybrane do analizy obecności przeciwciał anty FSH powstałych w wyniku leczenia (7-10 dni oraz 21-28 dni po ostatniej dawce folitropiny) były także odpowiednio dobrane, by umożliwić wykrycie obecności przeciwciał [21]. W analizowanych badaniach częstość występowania przeciwciał była zbliżona do wcześniej występujących i nie zwiększała się wraz z powtarzaną ekspozycją (przed ekspozycją na FSH częstość występowania przeciwciał wynosiła w grupie badanej 1,4%, po ekspozycji 1,1% w cyklu I, 0,8% w cyklu II i 1,1% w cyklu III). Ponadto częstość występowania przeciwciał w grupie badanej była zbliżona do wartości odnotowanych w grupie stosującej FOL ALFA. Nie wykazano w grupie badanej obecności indukowanych leczeniem przeciwciał o potencjale neutralizującym (0% w 3 cyklach). Powtarzane leczenie FOL DELTA u chorych z wcześniej występującymi przeciwciałami lub przeciwciałami indukowanymi leczeniem nie zwiększało miana przeciwciał, nie było związane z obniżoną odpowiedzią jajników, nie zwiększało częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym. Ogółem immunogenność FOL DELTA została oceniana jako niska.

W badaniu *ESTHER-2*, w kolejnych cyklach COS dawka FOL DELTA mogła zostać zwiększona lub zmniejszona w porównaniu do dawki w pierwszym cyklu stymulacji, w zależności od odpowiedzi na stymulację. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi w poprzednim cyklu dawkę zwiększano do 25% lub 50% w zależności od liczby otrzymanych oocytów. Odwrotnie postępowano w przypadku nadmiernej odpowiedzi jajników. Dostosowanie dawki FOL DELTA w kolejnych cyklach COS zostało dobrane na podstawie praktyki klinicznej. Zastosowana strategia postępowania została uznana za akceptowalną w opinii CHMP [21]. W konsekwencji w badaniu *ESTHER-2* niewielka część kobiet otrzymała dawki powyżej 12 µg/dobę (jedynie 5 kobiet otrzymało dawkę 24 µg/dobę). Nie można

wnioskować o skuteczności FOL DELTA dla tych dawek, gdyż analiza skuteczności w badaniu *ESTHER-2* była analizą eksploracyjną.

W badaniach III fazy odnotowywano przypadki błędów medycznych i nieprawidłowości związanych z działaniem wstrzykiwacza. W dokumencie *EMA 2017* wskazano, że Wnioskodawca przygotował nowe instrukcje użytkowania i zmodyfikował ChPL zgodnie z tymi instrukcjami, by w przyszłości zminimalizować ryzyko wystąpienia błędów medycznych [21].

Podsumowując, problem niepłodności dotyka coraz większą liczbę par w wieku rozrodczym [13]. Według Światowej Organizacji Zdrowia około 60-80 mln par na świecie dotkniętych jest problemem niepłodności [14]. Rodzicielstwo jest istotnym elementem roli społecznej, czynnikiem rozwoju oraz sposobem samorealizacji [14]. U par starających się o dziecko obserwuje się wiele problemów na tle emocjonalnym i egzystencjalnym, zaburzenia w relacjach partnerskich, niepokój, frustrację, poczucie winy, stany depresyjne lub odmiennie – nadmierną aktywność zawodową i społeczną [13]. U niepłodnych par występuje wyższe ryzyko rozwodu w porównaniu do par posiadających dzieci. Znacznie częściej odnotowuje się u takich par również zaburzenia nerwicowe i zaburzenia somatyczne, które prowadzą do ograniczenia jakości życia [14].

W przypadkach, w których standardowe leczenie jest nieskuteczne, lub też leczenie to nie rokuje nadziei na uzyskanie ciąży, zasadne jest, przy obopólnej zgodzie partnerów, zastosowanie technik wspomaganego rozrodu. Jednym z podstawowych elementów IVF/ICSI jest kontrolowana stymulacja jajczkowania, czyli indukcja jednoczasowego dojrzewania wielu pęcherzyków jajnikowych [15]. **Odpowiedź jajników na stymulacje egzogennymi gonadotropinami w czasie IVF determinuje wskaźnik żywych urodzeń i częstość występowania zdarzeń niepożądanych. Lekarze wskazują na potrzebę zindywidualizowania doboru początkowej dawki gonadotropin na podstawie czynników predykcyjnych i markerów rezerwy jajnikowej w celu osiągnięcia optymalnej wydajności jajników i minimalizacji ryzyka wystąpienia nadmiernej odpowiedzi i OHSS [25].**

Substancja aktywna w produkcie leczniczym Rekovel® tj. folitropina delta jest ludzkim rekombinowanym FSH należącym do farmakoterapeutycznej klasy gonadotropin. Folitropina delta otrzymywana jest z ludzkiej linii komórkowej. W Polsce dostępne są inne rekombinowane FSH np. folitropina alfa i folitropina beta oraz ich preparaty biopodobne, otrzymywane z linii komórkowej jajnika chomika chińskiego. Dostępny jest także FSH uzyskany z ludzkiego moczu menopauzalnego [5]. Folitropina delta ma inny profil glikolizacji niż inne rekombinowane FSH

i podawana w równych dawkach (j.m.) indukuje wyższą odpowiedź jajników. Z tej przyczyny i biorąc pod uwagę potrzebę poprawy możliwości przewidywania odpowiedzi jajników, opracowany schemat dawkowania dla folitropiny delta, dostosowany jest do poszczególnych chorych. Dawka zależy m.in. od masy ciała gdyż ta wpływa na ekspozycję na lek i stężenia AMH – dimerycznej glikoproteiny produkowanej przez komórki warstwy ziarnistej pęcherzyków antralnych. Stężenie AMH może obecnie być mierzone w surowicy krwi na podstawie automatycznego testu w dowolnym momencie cyklu menstruacyjnego i może stanowić czynnik predykcyjny odpowiedzi jajników na COS [2,21].

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie wskazują, że zastosowanie zindywidualizowanego schematu dawkowania folitropiny delta pozwala uzyskać nie mniejszą skuteczność leczenia w odniesieniu do odsetka trwającej ciąży i wskaźnika utrzymującej się implantacji w porównaniu do podawanej konwencjonalnie folitropiny alfa, powoduje istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania niewystarczającej odpowiedzi na stymulację u chorych z ryzykiem wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi, **oraz istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania nadmiernej odpowiedzi u chorych z ryzykiem wystąpienia nadmiernej odpowiedzi na stymulację oraz istotnie statystycznie mniejszą częstość zastosowania interwencji zapobiegających rozwojowi OHSS**. Zastosowanie schematu dawkowania opartego na stężeniu AMH i masie ciała pozwala na spersonalizowanie opieki zdrowotnej w kontrolowanej stymulacji jajników i zoptymalizowanie odpowiedzi na stymulację. **W leczeniu zaburzeń płodności, produkt leczniczy Rekovelletm jest pierwszym zarejestrowanym lekiem, w którym stosowany jest zindywidualizowany schemat dawkowania oparty na stężeniu AMH i masie ciała.**

W związku z powyższym zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Rekovelletm w kontrolowanej stymulacji jajników w celu wytworzenia mnogich pęcherzyków.

7. Załączniki

7.1. Zakończone, trwające lub planowane badania kliniczne

Tabela 56.

Zakończone, trwające lub planowane badania kliniczne dla folitropiny delta w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health²⁸</i>							
<i>A Randomised, Controlled, Assessor-blind, Parallel Groups, Multicentre, Multinational Trial Comparing the Efficacy and Safety of Follitropin Delta With Follitropin Alfa (GONAL-F) in Controlled Ovarian Stimulation in Women Undergoing an Assisted Reproductive Technology Programme</i>	NCT01956110	Badanie zakończone	Ferring Pharmaceuticals	Randomizowane, kontrolowane, z zaślepieniem ocenającym, badanie prowadzone metodą grup równoległych.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania folitropiny delta i folitropiny alfa w kontrolowanej stymulacji jajników, u kobiet poddanych technikom rozrodu wspomaganego (badanie <i>ESTHER-1</i>)	Październik 2013	Styczeń 2017

²⁸ Uwzględniono badania, w których dawkowanie folitropiny delta ustalano indywidualnie dla każdej chorej. Nie przedstawiono badań przeprowadzonych wśród chorych rasy azjatyckiej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A Controlled, Assessor-blind, Parallel Groups, Multicentre, Multinational Trial Evaluating the Immunogenicity of Follitropin Delta in Repeated Cycles of Controlled Ovarian Stimulation in Women Undergoing an Assisted Reproductive Technology Programme</i>	NCT01956123	Badanie zakończone, nieopublikowane	Ferring Pharmaceuticals	Kontrolowane, bez randomizacji, z zaślepieniem oceniającym, badanie prowadzone metodą grup równoległych.	Ocena immunogenności folitropiny delta w powtarzanych cyklach (badanie ESTHER-2)	Październik 2013	Styczeń 2017
<i>Prospective Multicentre Non-Interventional Study to Assess the Patterns of Use of REKOVELLE® in Women Undergoing In Vitro Fertilisation or Intracytoplasmic Sperm Injection Procedures in Routine Clinical Practice</i>	NCT03393780	Rekrutacja chorych do badania nie została jeszcze rozpoczęta	Ferring Pharmaceuticals	Obserwacyjne, kohortowe	Monitorowanie stosowania leku Rekovele® w praktyce klinicznej u chorych, u których uprzednio nie wykonano IVF lub ICSI.	31 stycznia 2018	31 grudnia 2019

EU Clinical Trials Register²⁹

²⁹ Uwzględniono badania, w których dawkowanie folitropiny delta ustalano indywidualnie dla każdej chorej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>A randomised, controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre, multinational trial comparing the efficacy and safety of FE 999049 with follitropin alfa (GONAL-F) in controlled ovarian stimulation in women undergoing an assisted reproductive technology programme</i>	2013-001669-17	Badanie zakończone	Ferring Pharmaceuticals A/S	Randomizowane, kontrolowane, z zaślepionym oceniającym, badanie metodą grup równoległych.	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania folitropiny delta i folitropiny alfa w kontrolowanej stymulacji jajników u kobiet poddanych technikom rozrodu wspomaganego	2013	b/d
<i>A controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre, multinational trial evaluating the immunogenicity of follitropin delta in repeated cycles of controlled ovarian stimulation in women undergoing an assisted reproductive technology programme</i>	2013-001616-30	Badanie zakończone, nieopublikowane	Ferring Pharmaceuticals A/S	Kontrolowane, bez randomizacji, z zaślepionym oceniającym, badanie metodą grup równoległych.	Ocena immunogenności folitropiny delta w powtarzanych cyklach (badanie ESTHER-2)	2013	b/d

Data ostatniego wyszukiwania: 5.02.2018 r.

7.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 57.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Medline [All Fields]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]	Wyniki w bazie Embase [ab, ti, ot, kw]
#1	(Rekovelle OR "folitropin delta" OR "FE 999049")	9	25	25 ^{^^}
#2	(random* OR randomised OR randomized OR RCT OR controlled OR control OR prospective OR prospectiv* OR comparative OR comparativ* OR study OR studies OR cohort OR cohort* OR retrospective OR retrospectiv* OR observational OR experimental OR "cross-sectional" OR "cross sectional" OR "follow up" OR "follow-up" OR trial OR trial* OR blind OR blind* OR mask OR mask* OR "systematic overview" OR "systematic review" OR metaanalysis OR "meta-analysis" OR "meta analysis")	13 265 383	n/d	13 841 160 ^{^^^}
#3	#1 AND #2	9	25 [^]	24

[^]liczba publikacji odnalezionych w bazie CENTRAL (II etap) wynosiła 25, w pozostałych bazach The Cochrane Library liczba trafień wynosiła 0 (I etap)

^{^^}tn

^{^^^}pt

Data wyszukiwania: 5.02.2018 r.

7.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 58.
Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
I etap		
CRD (Centre for Reviews and Dissemination) http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/	(Rekovelle OR "follitropin delta" OR "FE 999049")	0
II etap		
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	(Rekovelle OR "follitropin delta" OR "FE 999049")	231
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	(Rekovelle OR "follitropin delta" OR "FE 999049")	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	(Rekovelle OR "follitropin delta" OR "FE 999049")	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	(Rekovelle OR "follitropin delta" OR "FE 999049")	0
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Rekovelle OR "follitropin delta" OR "FE 999049")	7
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(Rekovelle OR "follitropin delta" OR "FE 999049")	3
URPLWMIPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Folitropina delta	0
	Rekovelle	0
	FE 999049	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 5.02.2018 r.

7.4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

7.4.1. Badanie *ESTHER-1*

Badanie *ESTHER-1* (publikacja Nyboe Andersen 2017 [25], EMA 2017 [21])

METODYKA

Badanie randomizowane, kontrolowane, z zaślepieniem oceniającego, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie III fazy, z grupami równoległymi;

Opis metody randomizacji: tak; blokowa randomizacja centralna (4 bloki), z użyciem systemu komputerowego generującego sekwencje, przygotowanego przez niezależnego statystyka. Kobiety przydzielano do grupy badanej lub kontrolnej w stosunku 1: 1, przeprowadzając stratyfikację względem ośrodka i wieku (<35, 35-37 i 38-40 r.ż.);

Zaślepienie: tak (zaślepienie oceniającego);

Opis metody zaślepienia: nie; podano jedynie informację, że w badaniu zaślepiono pod kątem przydzielonego leczenia badaczy, embriologów oraz personel laboratorium centralnego. Badanie nie było zaślepione dla chorych;

Opis utraty chorych z badania:

Do badania zrandomizowano łącznie 1329 chore. Z populacji mITT wykluczono łącznie 3 (0,2%) chore, które nie otrzymały przydzielonej interwencji, w tym 1 (0,2%) z 665 chorych z grupy FOL DELTA oraz 2 (0,3%) z 661 chorych w grupie stosującej FOL ALFA. Z analizy dla populacji PP, z powodu poważnego naruszenia protokołu badania³⁰, wpływającego na wyniki pierwszorzędowych punktów końcowych, wykluczono łącznie 71 (5,7%) chorych, w tym 42 (6,7%) z 623 chorych z grupy FOL DELTA oraz 29 (4,6%) z 632 z grupy FOL ALFA.

W grupie FOL DELTA z okresu obserwacji utracono łącznie 36 (5,4%) chorych, w tym 25 (3,8%) chorych z powodu naruszenia protokołu, 9 (1,4%) chorych z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 1 (0,2%) z powodu błędu randomizacji i 1 (0,2%) z powodów osobistych.

W grupie FOL ALFA utracono łącznie 24 (3,6%) chorych, w tym 11 (1,7%) z powodu naruszenia protokołu, 10 (1,5%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 2 (3,0%) z powodu błędu randomizacji, 1 (0,2%) z powodów osobistych.

Skala Jadad: 3/5 (brak podwójnego zaślepienia i opisu metody zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT³¹: nie, w grupie FOL DELTA w ramach oceny dla populacji PP analizowano wyniki dla 623 chorych, a w ramach oceny dla populacji mITT dla 665 chorych. W grupie kontrolnej oceniano dane dla 632 chorych w ramach analizy dla populacji PP i 661 chorych w ramach analizy dla populacji mITT;

Klasyfikacja AOTMI: IIA;

Sponsor: Ferring Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 37 ośrodków badawczych w 11 państwach (Belgia, Brazylia, Kanada, Czechy, Dania, Francja, Włochy, Polska Rosja, Hiszpania oraz Wielka Brytania);

Okres obserwacji: I cykl COS. w publikacji *EMA 2017* przedstawiono dane z datą odcięcia 18 maj 2015 roku. Okres obserwacji zależał w badaniu od punktu końcowego. Maksymalny czas trwania kontrolowanej stymulacji wynosił 20 dni;

Analiza statystyczna: Głównym celem badania było wykazanie nie mniejszej skuteczności FOL DELTA stosowanej w ramach zindywidualizowanego schematu dawkowania w porównaniu do FOL ALFA podawanej konwencjonalnie, dla obu pierwszorzędowych punktów końcowych (*non-inferiority*). Granicę dla różnicy ryzyka między grupami ustalono na poziomie -8,0% dla obu pierwszorzędowych punktów końcowych. Wyniki badania wskazują, że zdefiniowana granica -8,0% pozwoli na oszacowanie maksymalnej różnicy punktowej między grupami na poziomie -2,7%. Poziom ten jest wąski biorąc pod uwagę różnice między klinikami. Dla każdego pierwszorzędowego punktu końcowego dwustronny przedział ufności został ustalony z zastosowaniem metody

³⁰ w tym np. transfer 2 blastocyst zamiast 1, brak transferu mimo dostępności blastocyst, niespełnienie kryteriów włączenia, otrzymanie złej dawki leku przez więcej niż 1 dobę,

³¹ang. *intention-to-treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Badanie ESTHER-1 (publikacja Nyboe Andersen 2017 [25], EMA 2017 [21])

Mantel-Haenszel, łącząc wyniki dla chorych w poszczególnych grupach wiekowych. Jeśli dolna granica 95% przedziału ufności była powyżej -8,0% (np. -7,9%) dla obu analizowanych pierwszorzędowych punktów końcowych w obu populacjach chorych to wówczas potwierdzano hipotezę *non-inferiority*. Zgodnie z planowanymi analizami wrażliwości testowano homogeniczność różnic ryzyka między ośrodkami i dostosowano porównania między grupami pod kątem czynników mających potencjalny wpływ na pierwszorzędowe punkty końcowe np. metody zapłodnienia, pierwotnej przyczyny niepłodności czy palenia papierosów. Aby osiągnąć moc testu na poziomie 80%, liczebność próby powinna wynosić 1 150 chorych. Ostatecznie wielkość próby została zwiększona do 1 300 osób;

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority* dla pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. odsetka ciąży trwającej i wskaźnika utrzymującej się implantacji).

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ kobiety w wieku rozrodczym (18-40 r.ż.), w dobrym fizycznym i psychicznym stanie zdrowia;
- ⊗ pierwszy cykl zapłodnienia pozaustrojowego (zapłodnienie *in vitro* lub docytoplazmatyczna iniekcja plemnika);
- ⊗ rozpoznana niepłodność kobieca (nieokreślona), niepłodność związana z nieprawidłowością w obrębie jajowodów, niepłodność związana z endometriozą stopnia I/II lub niepłodność męska u partnera;
- ⊗ stwierdzona bezpłodność trwająca przez co najmniej rok przed randomizacją (dla chorych ≤37 r.ż.) lub co najmniej 6 miesięcy (dla kobiet ≥38 r.ż.) (nie dotyczy bezpłodności pochodzenia jajowodowego oraz męskiego czynnika bezpłodności);
- ⊗ regularne cykle miesięczkowe trwające 24 - 35 dni (przypuszczalnie cykle owulacyjne)³²;
- ⊗ prawidłowe funkcje macicy (np. brak mięśniaków macicy definiowanych jako podśluzówkowe lub stacjonarne mięśniaki o średnicy >3 cm, brak polipów oraz wrodzonych wad strukturalnych, które są związane ze zmniejszoną możliwością zajścia w ciążę), potwierdzone badaniami takimi, jak: histerosalpingografia, histeroskopia, sonohisterografia z infuzją roztworu fizjologicznego chlorku sodu, USG dopochwowe w czasie 1 roku przed randomizacją;
- ⊗ dopochwowe badanie USG stwierdzające obecność oraz odpowiednią wizualizację obu jajników bez dowodów występowania znaczących zaburzeń strukturalnych (np. torbiel jajnika większa, niż 3 cm, powiększenie jajników, mogące stanowić przeciwwskazanie do stosowania gonadotropin), prawidłowe przydatki (np. brak wodniaka jajowodu) w czasie jednego roku przed randomizacją. Oba jajniki muszą być dostępne do pozyskiwania komórek jajowych;
- ⊗ poziom FSH w surowicy we wczesnej fazie pęcherzykowej (2 – 4. dnia cyklu) w zakresie 1- 15 j.m./l (badanie wykonywane 3 miesiące przed randomizacją);
- ⊗ ujemny wynik testu na obecność powierzchniowego antygeny wirusa zapalenia wątroby typu B i C oraz ludzkiego wirusa upośledzenia odporności, przeprowadzonego 2 tygodnie przed randomizacją;
- ⊗ wskaźnik masy ciała w zakresie 17,5 – 32,0 km/m² w chwili kwalifikacji do badania;
- ⊗ u kobiet ≤ 37 roku życia – akceptacja implantacji pojedynczej blastocysty, natomiast w przypadku kobiet ≥ 38 r.ż.– akceptacja implantacji pojedynczej blastocysty wysokiej jakości lub dwóch blastocyst, jeśli transfer pojedynczej blastocysty wysokiej jakości będzie niemożliwy;
- ⊗ wyrażenie zgody na transfer maksymalnie 2 blastocyst w cyklach zamrożonych z blastocyst pochodzących z cyklu z badania klinicznego, w czasie 1 roku od randomizacji.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ endometrioza stopnia III-IV;
- ⊗ nawracające poronienia (trzy kolejne poronienia po wcześniejszym potwierdzeniu ciąży w badaniu USG przed 24. tygodniem ciąży - wykluczając ciążę pozamaciczną) w wywiadzie;
- ⊗ stosowanie preparatów hormonalnych (z wykluczeniem leków na tarczycę) podczas ostatniego cyklu menstruacyjnego przed randomizacją;
- ⊗ obecność jednego lub więcej pęcherzyków o średnicy ≥10 mm, zaobserwowanych za pomocą dopochwowego badania USG w pierwszym dniu stymulacji;
- ⊗ nieprawidłowy kariotyp u kobiety lub mężczyzny (partnera/dawcy). W przypadku, gdy zostanie użyte nasienie partnera, u którego produkcja plemników jest poważnie zaburzona (stężenie <1 x 10⁶/ml) –

³² do badania włączono chore z zespołem policystycznych jajników, u których cykle były owulacyjne

Badanie ESTHER-1 (publikacja Nyboe Andersen 2017 [25], EMA 2017 [21])

- konieczne udokumentowanie prawidłowego kariotypu, włącznie z brakiem mikrodelecji w obrębie chromosomu Y;
- ⊗ istotna klinicznie choroba ogólnoustrojowa (np. cukrzyca insulinozależna);
 - ⊗ odziedziczona lub nabyta trombofilia;
 - ⊗ aktywna tętnicza lub żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, ciężkie zakrzepowe zapalenie żył lub obecność tych chorób w wywiadzie;
 - ⊗ porfiria;
 - ⊗ zaburzenia endokrynologiczne lub metaboliczne (przysadka, nadnercza, trzustka, wątroba lub nerka) w wywiadzie, które mogą ograniczać udział w badaniu, z wyjątkiem kontrolowanych zaburzeń czynności tarczycy;
 - ⊗ obecność przeciwciał anti-FSH w wywiadzie;
 - ⊗ nowotwory jajnika, piersi, macicy, nadnerczy, przysadki lub podwzgórza, które mogłyby być przeciwwskazaniem do stosowania gonadotropin, w wywiadzie;
 - ⊗ zaburzenia funkcji nerek lub wątroby o ciężkim lub umiarkowanym stopniu nasilenia;
 - ⊗ karmienie piersią;
 - ⊗ niezdiagnozowane krwawienia z pochwy;
 - ⊗ nieprawidłowy (o znaczeniu klinicznym) wynik cytologii przeprowadzonej w czasie 3 lat przed randomizacją (z wyjątkiem sytuacji, gdy te nieprawidłowości zostały usunięte);
 - ⊗ wyniki badań ginekologicznych w chwili kwalifikacji do badania, wykluczające stymulację gonadotropinami lub wykazujące zmniejszone prawdopodobieństwo zajścia w ciążę (np. wrodzone nieprawidłowości macicy lub wkładka domaciczna);
 - ⊗ ciąża (negatywny wynik testu ciążowego musi być potwierdzony w chwili kwalifikacji do badania) lub obecne przeciwwskazania do zajścia w ciążę;
 - ⊗ obecne i aktywne zapalenie narządów miednicy;
 - ⊗ stosowanie modyfikatorów płodności w trakcie ostatniego cyklu menstruacyjnego przed randomizacją, włącznie z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi, preparatami progesteronu lub estrogenu;
 - ⊗ chemioterapia lub radioterapia w wywiadzie;
 - ⊗ nadużywanie alkoholu i leków obecnie lub w przeszłości (do 1 roku) oraz/lub spożywanie więcej niż 14 jednostek alkoholu w ciągu tygodnia (dotyczy okresu ostatniego miesiąca);
 - ⊗ palenie więcej, niż 10 papierosów dziennie (obecnie lub do 3 miesięcy przed randomizacją);
 - ⊗ nadwrażliwość na składniki aktywne lub substancje pomocnicze zawarte w produktach leczniczych wykorzystywanych w badaniu klinicznym;
 - ⊗ poprzednie uczestnictwo w badaniu klinicznym;
 - ⊗ terapia niezarejestrowanymi badanymi lekami w czasie 3 miesięcy przed randomizacją.

Dane demograficzne

Parametr		Folitropina delta	Folitropina alfa
Liczba chorych	Ogółem (N)	665	661
	<35 r.ż., n (%)	394 (59,2)	392 (59,3)
	35-37 r.ż., n (%)	161 (24,2)	167 (25,3)
	38-40 r.ż., n (%)	110 (16,5)	102 (15,4)
Wiek w chwili randomizacji, średnia (SD) [lata]		33,4 (3,9)	33,2 (3,9)
Rasa, n (%)	Biała	630 (94,7)	619 (93,6)
	Azjatycka	25 (3,8)	29 (4,4)
	Afroamerykańska	7 (1,1)	12 (1,8)
	Rdzenni Hawajczycy lub mieszkańcy innych wysp Pacyfiku	3 (0,5)	0 (0,0)

Badanie ESTHER-1 (publikacja Nyboe Andersen 2017 [25], EMA 2017 [21])			
	Rdzeni mieszkańcy Ameryki lub rdzeni mieszkańcy Alaski	0 (0,0)	1 (0,2)
Grupa etniczna, n (%)	Inna niż Hiszpańska i Latynoska	627 (94,3)	616 (93,2)
	Hiszpańska i Latynoska	38 (5,7)	45 (6,8)
Masa ciała, średnia (SD) [kg]		64,7 (10,7)	63,4 (10,4)
Wskaźnik masy ciała, średnia (SD) [kg/m ²]		23,7 (3,4)	23,3 (3,3)
Czas trwania niepłodności, średnia (SD) [miesiąc]		35,3 (24,4)	34,9 (21,7)
Pierwotna niepłodność, n (%)		470 (70,7)	471 (71,3)
Pierwotna przyczyna niepłodności, n (%)	Niewyjaśniona	281 (42,3)	273 (41,3)
	Nieprawidłowości w obrębie jajowodów	92 (13,8)	96 (14,5)
	Niepłodność męska	268 (40,3)	260 (39,3)
	Endometrioza (stopień I/II)	22 (3,3)	29 (4,4)
	Inna	2 (0,3)	3 (0,5)
Grubość endometrium, średnia (SD) [mm]		4,1 (1,8)	4,1 (1,7)
Objętość jajnika, średnia (SD) [ml]		6,2 (3,2)	6,0 (3,3)
Liczba pęcherzyków antralnych (2-10 mm), średnia (SD)		14,7 (6,9)	14,4 (6,8)
Stężenie AMH, mediana (IQR) [pmol/l]		16,3 (9,0; 24,8)	16,0 (9,1; 25,5)
Stężenie FSH, mediana (IQR) [j.m./l]		7,5 (6,2; 9,2)	7,7 (6,5; 9,4)
Stężenie LH ³³ , mediana (IQR) [j.m./l]		4,5 (3,5; 5,8)	4,4 (3,6; 5,8)
Stężenie estradiolu, mediana (IQR) [pmol/l]		158 (128; 199)	162 (130; 201)
Stężenie progesteronu, mediana (IQR) [nmol/l]		1,7 (0,8; 2,4)	1,7 (0,8; 2,3)
Stężenie inhibiny A, mediana (IQR) [pg/ml]		5,0 (5,0; 5,0)	5,0 (5,0; 5,0)
Stężenie inhibiny B, mediana (IQR) [pg/ml]		94 (68; 125)	97 (72; 121)
Stężenie hormonu tyreotropowego, mediana (IQR) [µj.m./ml]		1,5 (1,0; 2,0)	1,5 (1,1; 2,0)
Stężenie prolaktyny, mediana (IQR) [µg/ml]		10,3 (7,4; 13,9)	9,8 (7,5; 13,6)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: Folitropina delta (FE 999049), podawana podskórnie w zindywidualizowanym schemacie dawkowania;</p> <p>Dawka FOL DELTA dobierana na podstawie oznaczenia stężenia AMH w chwili kwalifikacji do badania (oznaczenie w centralnym laboratorium za pomocą automatycznego testu Elecsys AMH Roche®) oraz masy ciała w chwili randomizacji do badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ⊗ AMH <15 pmol/l – dobową dawką 12 µg; ⊗ AHM 15-16 pmol/l – dobową dawką 0,19 µg/kg; ⊗ AHM 17 pmol/l – dobową dawką 0,18 µg/kg; ⊗ AHM 18 pmol/l – dobową dawką 0,17 µg/kg; ⊗ AHM 19-20 pmol/l – dobową dawką 0,16 µg/kg; 			

³³ ang. *luteinizing hormone* – hormon luteinizujący

Badanie ESTHER-1 (publikacja Nyboe Andersen 2017 [25], EMA 2017 [21])

- ⊗ AHM 21-22 pmol/l – dobową dawką 0,15 µg/kg;
- ⊗ AHM 23-24 pmol/l – dobową dawką 0,14 µg/kg;
- ⊗ AHM 25-27 pmol/l – dobową dawką 0,13 µg/kg;
- ⊗ AHM 28-32 pmol/l – dobową dawką 0,12 µg/kg;
- ⊗ AHM 33-39 pmol/l – dobową dawką 0,11 µg/kg;
- ⊗ AHM ≥40 pmol/l – dobową dawką 0,10 µg/kg;

Maksymalna dawka dobową wynosiła 12 µg. Algorytm dawkowania FOL DELTA został zaprogramowany w elektronicznych formularzach dla poszczególnych przypadków, w których obliczano prawidłową dawkę. Dawka FOL DELTA w I cyklu stymulacji była stała (ang. fixed).

Celem leczenia było uzyskanie 11 oocytów (zakres 8-14 oocytów).

Interwencja kontrolna: konwencjonalna stymulacja jajników folitropiną alfa (Gonal-F®) podawaną podskórną.

Folitropina alfa w dawce 150 j.m./dobę przez pierwsze 5 dni (w czasie trwania badania możliwe były modyfikacje dawki zależnie od odpowiedzi pęcherzykowej, maksymalnie podawano 450 j.m./dobę).

Zaślepieni pod kątem przydzielonego leczenia badacze oceniali potrzebę dostosowania dawki. Zmienioną dawkę leku podawały pielęgniarki, które nie były zaślepione pod kątem leczenia przydzielonego chorym.

Obie terapie, zarówno folitropiną alfa, jak i folitropiną delta, zostały wdrożone w 2-3. dniu cyklu menstruacyjnego.

W obu grupach 6. dnia stymulacji owulacji, wdrożono antagonistę GnRH (cetoreliks, Cetrotide®,) w dawce 0,25 mg/dobę.

Cel terapii stymulacji został osiągnięty, gdy 3 lub więcej pęcherzyków miało średnicę ≥17 mm. Kobietom, u których mniej niż 25. pęcherzyków osiągnęło średnicę ≥12 mm, podawano rekombinowane hCG (choriogonadotropinę alfa, Ovitrelle®) w dawce 250 µg. W przypadku rozwoju 25 - 35 pęcherzyków ≥12 mm, badacz mógł zastosować kancelację cyklu lub wdrożyć agonistę GnRH (tryptorelinę Gonapeptyl®) w dawce 0,2 mg. W przypadku, gdy więcej niż 35 pęcherzyków miało średnicę ≥2 mm, konieczne było przerwanie cyklu. W przypadku słabego wzrostu pęcherzyków, gdy badacz stwierdził, że wzrost co najmniej 3 pęcherzyków o średnicy ≥17 mm nie jest możliwy do osiągnięcia do 20. dnia, cykl również był przerwany.

Pobieranie komórek jajowych odbywało się 36 (± 2) godzin po uzyskaniu dojrzałości pęcherzyków. Oocyty mogły być poddane zapłodnieniu za pomocą metody IVF lub ICSI z zastosowaniem spermy partnera lub dawcy.

U kobiet przyjmujących agonistę GnRH, wszystkie blastocysty były kriokonserwowane. Transfer pojedynczej blastocysty w 5. dniu wykonano u wszystkich kobiet w wieku ≤37 r.ż., oraz u kobiet ≥38 r.ż., u których dostępne były blastocysty 3BB lub większe. W pozostałych przypadkach przeprowadzono transfer 2 blastocyst.

Nadwyżki blastocyst zostały poddane kriokonserwacji.

Leczenie wspomagające w fazie lutealnej: dopochwowo podawano tabletki zawierające progesteron (Lutinus®/Endometrin®) w dawce 100 mg, 3 razy dziennie od dnia pobrania oocytu przez 13 -15 dni do czasu wykonania testu na obecność hCG w surowicy, celem potwierdzenia trwającej ciąży.

USG zostało wykonane po 5 - 6 oraz 10 - 11 tygodniach po przeniesieniu blastocysty, by potwierdzić odpowiednio kliniczne i trwające ciąże. Wszystkie kobiety w ciąży obserwowano do 4. tygodnia po urodzeniu żywego dziecka.

W badaniu ESTHER-1 313 chorych otrzymało FOL DELTA w dawce 5,00-11,66 µg, a 352 chorych w dawce 12 µg. Średnia dobową dawką FOL DELTA wynosiła 10,2 ± 2,3 µg, a średnia całkowita dawka FOL DELTA wynosiła 90,0 ± 25,3 µg.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ trwająca ciąża (w tym skumulowany wskaźnik trwającej ciąży);
- ⊗ utrzymująca się implantacja;
- ⊗ urodzenie żywego dziecka (w tym skumulowany wskaźnik urodzenia żywego dziecka);
- ⊗ żywe dziecko w 4. tygodniu po porodzie;
- ⊗ masa urodzeniowa noworodków;
- ⊗ wiek ciążowy;
- ⊗ pozytywny wynik testu hCG;
- ⊗ ciąża kliniczna;
- ⊗ ciąża żywa;
- ⊗ wskaźnik implantacji;
- ⊗ czas trwania stymulacji jajników;
- ⊗ dawka zastosowanej folitropiny;
- ⊗ dostosowanie dawki folitropiny;
- ⊗ odpowiedź jajników;

Badanie ESTHER-1 (publikacja Nyboe Andersen 2017 [25], EMA 2017 [21])

- ⊗ liczba pęcherzyków podczas stymulacji;
- ⊗ przerwanie cyklu lub zastosowanie agonisty GnRH w związku z wystąpieniem nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację jajników;
- ⊗ liczba pobranych oocytów;
- ⊗ częstość pobrania oocytów;
- ⊗ liczba zapłodnionych oocytów;
- ⊗ wskaźnik zapłodnienia;
- ⊗ liczba zarodków;
- ⊗ liczba blastocyst;
- ⊗ krioprezervacja blastocyst;
- ⊗ przeniesienie blastocyst;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ dane przedstawione w publikacji EMA 2017 łącznie dla badań klinicznych I, II i III fazy (wyjątek stanowiły zgony które występowały z zerową częstością);
- ⊗ dane z Tabeli 3. w suplemencie do badania Nyboe Andersen 2017 (przedstawiono wyniki łącznie dla grup badanej i kontrolnej) oraz dane przedstawione na wykresach (brak danych o liczebności podgrup chorych o określonych stężeniach AMH, brak możliwości wykonania obliczeń statystycznych i duże niepewności odnośnie wiarygodności odczytanych danych);
- ⊗ dane przedstawione w publikacji EMA 2017 łącznie dla obu grup.

7.4.2. Badanie ESTHER-2

Badanie ESTHER-2 (abstrakt konferencyjny Buur Rasmussen 2016 [19], abstrakt konferencyjny Havelock 2017 [23], EMA 2017 [21], EU-CTR 2013-001616-30 [20])

METODYKA

Badanie: kontrolowane, bez randomizacji, wieloośrodkowe, międzynarodowe, z zaślepieniem oceniającym, badanie III fazy, badanie z grupami równoległymi;

Opis metody randomizacji: badanie bez randomizacji. W publikacji EMA 2017 wskazano jednak, że przydział chorych do grupy w każdym powtarzanym cyklu był identyczny jak w przypadku I cyklu stymulacji;

Zaślepienie: tak, pojedyncze – w badaniu zaślepiono osoby oceniające wyniki oraz badaczy, embriologów i personel w laboratorium centralnym;

Opis metody zaślepienia: nie;

Opis utraty chorych z badania: tak;

Według danych w publikacji EU-CTR 2013-001616-30, w cyklu II utracono łącznie 21 (4,1%) z 513 chorych, w tym:

- ⊗ 14 (5,6%) z 252 chorych w grupie FOL DELTA: 8 (3,2%) z powodu naruszenia protokołu, 3 (1,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 2 (0,8%) z powodów osobistych i 1 (0,4%) z powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego;
- ⊗ 7 (2,7%) z 261 chorych w grupie FOL ALFA: 3 (1,1%) z powodu naruszenia protokołu, 4 (1,5%) z powodu zdarzeń niepożądanych;

W cyklu III utracono łącznie 8 (4,3%) ze 188 chorych, w tym:

- ⊗ 6 (6,3%) z 95 chorych w grupie badanej: 2 (2,1%) z powodu naruszenia protokołu, 3 (3,2%) z powodu zdarzeń niepożądanych, 1 (1,1%) z powodów osobistych;
- ⊗ 2 (2,2%) z 93 chorych w grupie kontrolnej: 1 (1,1%) z powodu naruszenia protokołu i 1 (1,1%) z powodu powodu wycofania zgody na udział w badaniu przez chorego;

Skala Jadad³⁴: 3/5 (brak podwójnego zaślepienia i opisu metody zaślepienia);

³⁴ W badaniu ESTHER-2 nie przeprowadzono randomizacji, ale w publikacji EMA 2017 wskazano, że przydział chorych do grup w każdym powtarzanym cyklu stymulacji był identyczny jak w przypadku I

Badanie ESTHER-2 (abstrakt konferencyjny Buur Rasmussen 2016 [19], abstrakt konferencyjny Havelock 2017 [23], EMA 2017 [21], EU-CTR 2013-001616-30 [20])

Wyniki dla populacji ITT: w publikacji EU-CTR 2013-001616-30 wyniki przedstawiono dla populacji mITT;

Klasyfikacja AOTMiT: IIC;

Sponsor: Ferring Pharmaceuticals;

Liczba ośrodków: 32 (Belgia, Brazylia, Kanada, Czechy, Dania, Włochy, Polska, Rosja, Hiszpania i Wlk. Brytania) – według danych przedstawionych w publikacji EU-CTR 2013-001616-30;

Okres obserwacji: II i III cykl COS. Maksymalny czas trwania kontrolowanej stymulacji wynosił 20 dni w każdym cyklu;

Analiza statystyczna: statystyka opisowa;

Podejście do testowania hipotezy: b/d.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- ⊗ chore poddane procedurze IVF/ICSI, w wieku 18-40 r.ż. w chwili randomizacji, które brały udział w badaniu ESTHER-1 i u których nie udało się uzyskać trwającej ciąży;
- ⊗ dostępne wyniki badania przeciwciał anti-FSH w chwili rozpoczęcia badania i co najmniej 1 ocena po otrzymaniu badanego leku w poprzednim cyklu/-ach leczenia;
- ⊗ przejście procedury pobierania oocytów lub kancelacja cyklu przed pobraniem oocytów z powodu niewystarczającej lub nadmiernej odpowiedzi jajników w poprzednim cyklu/-ach.

Kryteria wykluczenia:

- ⊗ niestosowanie się do protokołu badania w poprzednim cyklu/-ach;
- ⊗ stymulacja z zastosowaniem gonadotropin po zakończeniu badania ESTHER-1 lub po wizycie końcowej w poprzednim cyklu leczenia;
- ⊗ co najmniej 1 pęcherzyk o średnicy ≥ 10 mm, obserwowany w dopochwowym badaniu USG przed rozpoczęciem podawania badanego leku w 1. dniu stymulacji;
- ⊗ OHSS o ciężkim stopniu nasilenia w poprzednim cyklu leczenia;
- ⊗ istotne klinicznie zmiany dla któregokolwiek z kryteriów włączenia do badania w poprzednim cyklu/-ach;
- ⊗ istotny klinicznie incydent medyczny od czasu poprzedniego cyklu, który wyklucza stymulację z zastosowaniem gonadotropin lub jest związany z redukcją prawdopodobieństwa zajścia a w ciąży.

Dane demograficzne

Parametr		Zindywidualizowana terapia folitropiną delta	Konwencjonalna terapia folitropiną alfa
Liczba chorych (N)	II cykl COS	252	261
	III cykl COS	95	93
Wiek, średnia (SD) [lata]	II cykl COS	34,2 (3,9)	34,0 (3,95)
	III cykl COS	34,7 (4,15)	34,7 (3,99)

INTERWENCJA

Interwencja badana: Folitropina delta (FE 999049) podawana podskórnie w zindywidualizowanym schemacie dawkowania. Dawka dobierana na podstawie odpowiedzi jajników w poprzednim cyklu stymulacji w badaniu

cyklu stymulacji w randomizowanym badaniu ESTHER-1 (w badaniu utrzymano przydział chorych do grup z badania ESTHER-1, przy czym do badania ESTHER-2 nie włączono wszystkich chorych uczestniczących w badaniu ESTHER-1). W związku z powyższym badanie ESTHER-2 również oceniono w skali Jadad, przyznając identyczną liczbę punktów jak w przypadku badania ESTHER-1

Badanie ESTHER-2 (abstrakt konferencyjny Buur Rasmussen 2016 [19], abstrakt konferencyjny Havelock 2017 [23], EMA 2017 [21], EU-CTR 2013-001616-30 [20])

ESTHER-1. Maksymalna dobowa dawka wynosiła 18 µg w cyklu II i 24 µg w cyklu III. Dawka w poszczególnych cyklach stymulacji była stała.

W badaniu **ESTHER-2** w cyklu II, 94 chore otrzymało FOL DELTA w dawce mieszczącej się w zakresie 4,66-11,66 µg, 134 w dawce 12,00-17,66 µg oraz 24 w dawce 18 µg. W cyklu III w badaniu **ESTHER-2**, FOL DELTA podano u 46 chorych w dawce 12,00-17,66 µg, u 21 chorych w dawce 18,00-23,66 µg a u 5 chorych w dawce 24 µg. Średnia dobowo dawka FOL DELTA wynosiła 12,0 ± 3,6 µg w cyklu II i 14,6 ± 5,1 µg w cyklu III. Średnia całkowita dawka FOL DELTA wynosiła 107,7 ± 39,2 µg w cyklu II i 130,0 ± 57,5 µg w III cyklu.

Interwencja kontrolna: konwencjonalna stymulacja jajników folitropiną alfa (Gonal-f®) podawaną podskórnie. Początkowa dawka ustalana była w zależności od odpowiedzi jajników w poprzednim cyklu, potencjalne dostosowanie dawki od 5. dnia cyklu COS, maksymalnie podawano 450 j.m./dobę.

Średni czas między 1. dniem stymulacji w cyklu I i II w grupie FOL DELTA wynosił 119 dni, a w grupie kontrolnej 120 dni. Średni czas między 1. dniem stymulacji w cyklu II i 1. dniem stymulacji w cyklu III wynosił 107 dni w grupie badanej i 103 dni w grupie kontrolnej.

Terapie dodatkowe – jak w poprzednim cyklu stymulacji.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- ⊗ trwająca ciąża (w tym skumulowany wskaźnik trwającej ciąży);
- ⊗ utrzymująca się implantacja;
- ⊗ skumulowany wskaźnik urodzenia żywego dziecka;
- ⊗ pozytywny wynik testu hCG;
- ⊗ ciąża kliniczna;
- ⊗ ciąża żywa;
- ⊗ wskaźnik implantacji;
- ⊗ czas trwania stymulacji jajników;
- ⊗ dawka zastosowanej folitropiny;
- ⊗ odpowiedź jajników;
- ⊗ liczba pęcherzyków podczas stymulacji;
- ⊗ przerwanie cyklu lub zastosowanie agonisty GnRH w związku z wystąpieniem nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację jajników;
- ⊗ liczba oocytów w metafazie II;
- ⊗ wskaźnik zapłodnienia;
- ⊗ liczba zarodków;
- ⊗ liczba blastocyst;
- ⊗ krążące substancje hormonalne i białka;
- ⊗ profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- ⊗ dane przedstawione w publikacji *EMA 2017* łącznie dla badań klinicznych I, II i III fazy (wyjątek stanowiły zgony, które występowały z zerową częstością);
- ⊗ dane przedstawione w publikacji *EMA 2017* łącznie dla obu grup.

7.5. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 59.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Iliodromiti 2017 [30]</i>	Niewłaściwa interwencja	W ramach przeglądu nie oceniano skuteczności i bezpieczeństwa folitropiny delta. W badaniu analizowano dane z publikacji, w których oceniano wartości AMH i dobraną dawkę folitropiny przy użyciu jednego z 2 testów diagnostycznych (Elecsys® vs Access).

Tabela 60.
Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap

Badanie	Powód wykluczenia	Komentarz
<i>Arce 2014 [31]</i>	Niewłaściwa interwencja	Niewłaściwa interwencja. W badaniu chorych przydzielono do grup otrzymujących określoną dawkę FOL DELTA. <u>Dawka folitropiny delta nie była dopasowywana indywidualnie do chorej w oparciu o masę ciała chorej i stężenie AMH.</u>
<i>Bosch 2015 [32]</i>	Niewłaściwa interwencja	Wtórna analiza do badania <i>Arce 2014</i> . W badaniu chorych przydzielono do grup otrzymujących określoną dawkę FOL DELTA. <u>Dawka folitropiny delta nie była dopasowywana indywidualnie do chorej w oparciu o masę ciała chorej i stężenie AMH.</u>
<i>Ishihara 2017 [33]</i>	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania, w którym uczestniczyły kobiety rasy azjatyckiej (do raportu włączono badania, w których większość chorych stanowiły kobiety rasy kaukaskiej, czyli kobiety z populacji zbliżonej do polskiej). W badaniu chorych przydzielono do grup otrzymujących określoną dawkę FOL DELTA.
<i>Nyboe Andersen 2016 [34]</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>ESTHER-1</i> . W abstrakcie przedstawiono jedynie dane, które zostały już uwzględnione w raporcie na podstawie pełnej publikacji do badania <i>ESTHER-1</i> .

7.6. Skale oceny jakości badań

Tabela 61.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		

Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 62.
Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania:
<ul style="list-style-type: none"> – badanie z randomizacją = jakość wysoka – badanie obserwacyjne = jakość niska – jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – poważne (–1) albo bardzo poważne (–2) ograniczenie jakości badania – ważna niezgodność wyników (–1) – umiarkowana (–1) lub duża (–2) niepewność co do możliwości odniesienia danych – nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (–1) – duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (–1)
Czynniki zwiększające jakość danych:
<ul style="list-style-type: none"> – silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) – bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) – wykazanie zależności efektu od dawki (+1) – wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)

Tabela 63.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakakolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niemożliwe do określenia
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	<p>Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen.</p> <p>Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> * Wysokie ryzyko błędu * Niskie ryzyko błędu * Ryzyko niemożliwe do określenia

Tabela 64.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

7.7. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych

Tabela 65.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, [mies.]	Interwencja		Kontrola		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego –								

Tabela 66.

Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana [mies.]	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI)	IS
		Średnia, (SD)	N	Średnia, (SD)	N		
GRADE: jakość danych – , waga punktu końcowego							

7.8. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 67.
Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Opis problemu zdrowotnego	Tak, Analiza problemu decyzyjnego [5]
2.	Przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego (chorobowość) wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji	Tak, Analiza problemu decyzyjnego [5]
3.	Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania	Tak, Analiza problemu decyzyjnego [5]
4.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań. 	Tak, Rozdział 3.4
5.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, Rozdział 3.3
6.	Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, Rozdziały 3.9 - 3.10
7.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, Rozdział 3.4.3
8.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, Rozdział 7.2

Check-lista zgodności analizy klinicznej z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
9.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, Rozdziały 3.3, 3.4
10.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
10.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / nie mniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, Rozdział 7.4
10.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, Rozdział 7.4.
10.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, Rozdział 7.4
10.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, Rozdział 7.4.
10.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, Rozdział 7.4.
10.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, Rozdział 7.4.
10.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, Rozdział 7.4.
10.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, Rozdział 7.4.
11.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, Rozdziały 3.9 i 3.10
12.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, Rozdział 3.12

Źródło: opracowanie własne

8. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych – Etap I.....	28
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań pierwotnych – Etap II.....	33
Tabela 3. Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa rekombinowanych gonadotropin i gonadotropin pochodzących z moczu, w kontrolowanej stymulacji jajników na podstawie przeglądu <i>van Wely 2011</i>	40
Tabela 4. Charakterystyka badań <i>ESTHER-1</i> i <i>ESTHER-2</i>	47
Tabela 5. Punkty końcowe oceniane w badaniach <i>ESTHER-1</i> i <i>ESTHER-2</i>	52
Tabela 6. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy na podstawie badań <i>ESTHER-1</i> i <i>ESTHER-2</i>	54
Tabela 7. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania <i>ESTHER-1</i> przeprowadzona wg zaleceń Cochrane Handbook.....	63
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	66
Tabela 9. Częstość występowania trwającej ciąży.....	72
Tabela 10. Skumulowany wskaźnik trwającej ciąży	74
Tabela 11. Wskaźnik utrzymującej się implantacji.....	77
Tabela 12. Częstość występowania kobiet, które urodziły, co najmniej 1 żywe dziecko	80
Tabela 13. Skumulowany wskaźnik urodzenia żywego dziecka.....	80
Tabela 14. Częstość występowania kobiet, których co najmniej 1 dziecko było żywe w 4. tygodniu po porodzie.....	82
Tabela 15. Średnia masa urodzeniowa wszystkich żywych noworodków.....	84

Tabela 16. Średni wiek ciążowy wszystkich żywych noworodków	86
Tabela 17. Częstość występowania pozytywnego wyniku testu hCG	88
Tabela 18. Częstość występowania ciąży klinicznej	90
Tabela 19. Częstość występowania żywej ciąży	92
Tabela 20. Wskaźnik implantacji	94
Tabela 21. Średni czas trwania stymulacji jajników	96
Tabela 22. Średnia dawka całkowita zastosowanej folitropiny	98
Tabela 23. Częstość dostosowania dawki gonadotropiny	100
Tabela 24. Częstość wystąpienia docelowej i nieprawidłowej odpowiedzi jajników na stymulację	103
Tabela 25. Średnia liczba pęcherzyków podczas stymulacji	107
Tabela 26. Częstość występowania nieprawidłowej odpowiedzi na stymulację	109
Tabela 27. Średnia liczba pobranych komórek jajowych	112
Tabela 28. Częstość pobrania oocytów	114
Tabela 29. Średnia liczba zapłodnionych oocytów	116
Tabela 30. Liczba oocytów w metafazie II	118
Tabela 31. Średni wskaźnik zapłodnienia	120
Tabela 32. Średnia liczba zarodków w 3. dniu	122
Tabela 33. Średnia liczba blastocyst w 5. dniu	124
Tabela 34. Częstość krioprezerwacji blastocyst	126
Tabela 35. Częstość przeniesienia blastocyst	128
Tabela 36. Średnia liczba przeniesionych blastocyst u kobiet z AMH <15 pmol/l	130

Tabela 37. Stężenie krążących substancji hormonalnych i białek.....	132
Tabela 38. Częstość występowania zgonu	135
Tabela 39. Częstość występowania działań niepożądanych	137
Tabela 40. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu ESTHER-1 i ESTHER-2.....	140
Tabela 41. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w badaniu ESTHER-2.....	142
Tabela 42. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących OHSS.....	147
Tabela 43. Częstość hospitalizacji spowodowanej wystąpieniem OHSS.....	152
Tabela 44. Średni czas trwania hospitalizacji związanej z wystąpieniem OHSS.....	154
Tabela 45. Częstość występowania wczesnej utraty ciąży.....	156
Tabela 46. Częstość występowania poronienia	158
Tabela 47. Częstość występowania ciąży mnogiej	160
Tabela 48. Częstość występowania przeciwciał anty-FSH	164
Tabela 49. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z układem immunologicznym	166
Tabela 50. Częstość występowania błędów medycznych w czasie leczenia	168
Tabela 51. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia	169
Tabela 52. Częstość występowania pozostałych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych.....	171
Tabela 53. Częstość występowania działań niepożądanych	179
Tabela 54. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Rekovelletm	182

Tabela 55. Liczba zgłoszonych przypadków zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Rekovel®	183
Tabela 56. Zakończone, trwające lub planowane badania kliniczne dla folitropiny delta w populacji docelowej.....	206
Tabela 57. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – I i II etap	209
Tabela 58. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	210
Tabela 59. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – I etap ...	219
Tabela 60. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów – II etap ..	219
Tabela 61. Ocena jakości danych wg skali Jadad	219
Tabela 62. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	220
Tabela 63. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	221
Tabela 64. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹	222
Tabela 65. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych	224
Tabela 66. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych	224
Tabela 67. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>.....	225

9. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap I.....31

Rysunek 2. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – etap II.....38

10. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych wersja 3.0*, Warszawa 2016
2. *Charakterystyka Produktu Leczniczego Rekovele®*,
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003994/WC500220235.pdf (data dostępu 5.02.2018 r.)
3. Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., *Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*, *Ann Intern Med.* 1997 Mar 1; 126 (5): 376-80
4. *Decyzja Wykonawcza Komisji z dnia 12.12.2016 roku przyznająca na podstawie rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Rekovele® - folitropiny delta"*,
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136393/dec_136393_pl.pdf (data dostępu 4.02.2018 r.)
5. [REDACTED]
6. GRADE Working Group, *Grading quality of evidence and strength of recommendations*, *BMJ* 2004; 328: 1490
7. Higgins J.P.T., Green S. (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*, The Cochrane Collaboration 2011, www.cochrane-handbook.org (data dostępu 9.02.2018 r.)
8. ICH Harmonised Tripartite Guideline, *Statistical principles for clinical trials E9, February 1998, adopted by CPMP, March 1998, issued as CPMP/ICH/363/96*
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf (data dostępu 9.02.2018 r.)
9. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., *Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?*, *Control of Clinical Trials* 1996; 17: 1-12

10. Jani A. B., Kao J., Heimann R. i in., *Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005, Vol. 61, No. 3, pp. 687–694
11. Jani A. B., Sokoloff M., Shalhav A. i in., *Androgen ablation adjuvant to postprostatectomy radiotherapy: complication adjusted number needed to treat analysis*, UROLOGY 2004, 64: 976–981
12. Klasyfikacja ICD-10, <http://www.onkologia-online.pl/icd10/index> (data dostępu 9.02.2018 r.)
13. Kurzawa R., Kaniewska D., Bączkowski T., *Niepłodność, jako problem kliniczny i społeczny*, Przew Lek 2010; 2: 149-152
14. Minister Zdrowia, *Program – Leczenie Niepłodności Metodą Zapłodnienia Pozaustrojowego na lata 2013-2016*, 2012, 1-15
15. National Institute for Health and Care Excellence, *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*, Published: February 2013, 1-562
16. PRISMA Statement <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu 9.02.2018 r.)
17. *Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu*
18. Wells G.A., Shea B., O'Connell D. i in., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*, http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (data dostępu 9.02.2018 r.)

Publikacje włączone do analizy (II etap):

19. Buur Rasmussen B, Mannaerts B, Klein BM I in., *Low immunogenicity potential of follitropin delta, a recombinant FSH preparation produced from a human cell line: Results from phase 3 trials (ESTHER-1 and ESTHER-2)*, Human Reproduction (Oxford, England) 2016, VL: 31 Supp1, PG: i376, Abstract no: P-574

-
20. EU Clinical Trials Register, Clinical trial results: *A controlled, assessor-blind, parallel groups, multicentre, multinational trial evaluating the immunogenicity of FE 999049 in repeated cycles of controlled ovarian stimulation in women undergoing an assisted reproductive technology programme*, EU-CTR publication date: 04 May 2017, 1-29
21. European Medicines Agency, *Assessment report Rekovel®*, 13 October 2016, 1-95
22. Fernandez Sanchez M., Visnova H., Yuzpe A. i in., *Improved ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) risk management by individualised dosing of follitropin delta based on serum anti-Mullerian hormone (AMH) and body weight.*, Human Reproduction. Conference: 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2017, Switzerland. 32 (Supplement 1) (pp i496)
23. Havelock J., Bosch E., Sanchez Martin F. i in., *Cumulative ongoing pregnancy and live birth rates following repeated controlled ovarian stimulation (COS) cycles using individualised follitropin delta dosing compared to conventional follitropin alfa dosing.*, Human Reproduction. Conference: 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2017, Switzerland. 32 (Supplement 1) (pp i78-i79)
24. LaMarca A., Nelson S., Gothberg M. i in., *The impact of serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels on clinical outcome of individualised follitropin delta dosing and conventional follitropin alfa dosing in controlled ovarian stimulation.*, Human Reproduction., Conference: 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2017, Switzerland. 32 (Supplement 1) (pp i75-i76)
25. Nyboe Andersen A., Nelson S.M., Fauser B.C. i in., *ESTHER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial*, Fertil Steril. 2017 Feb;107 (2): 387-396

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:

26. *Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków*, <http://www.vigiaccess.org/> (data dostępu 5.02.2018 r.)
27. *Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków* <http://www.adrreports.eu/pl/index.html> (data dostępu: 5.02.2018 r.)
-

28. European Medicines Agency, *Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa. Rekovel®*, EMA/684112/2016, 1-3

29. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), *Minutes of the meeting on 2-5 May 2017*, 9 June 2017, 1-90

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (I etap)

30. Iliodromiti S., Salje B., Dewailly D. i in., *Non-equivalence of anti-Mullerian hormone automated assays - Clinical implications for use as a companion diagnostic for individualised gonadotrophin dosing.*, Human Reproduction. 2017, 32 (8) (pp 1710-1715)

Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów (II etap)

31. Arce J.C., Andersen A.N., Fernández-Sánchez M. i in., *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, Dec; 102 (6) :1633-40

32. Bosch E., Nyboe Andersen A., Barri P. i in., *Follicular and endocrine dose responses according to anti-Müllerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049).*, Clin Endocrinol (Oxf). 2015, Dec; 83 (6): 902-12

33. Ishihara O., Arce J.C., *A randomised, assessor-blind, AMH-stratified, doseresponse trial in Japanese IVF/ICSI patients undergoing controlled ovarian stimulation with follitropin delta.*, Human Reproduction. Conference: 33rd Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology 2017, Switzerland. 32 (Supplement 1) (pp i444)

34. Nyboe Andersen A., Arce J.C., *Efficacy and safety of follitropin delta in an individualised dosing regimen: a randomised, assessor-blind, controlled phase 3 trial in IVF/ ICSI patients (ESTHER-1)*, Human Reproduction (Oxford, England) 2016, VL: 31 Supp1, Abstract no: P-434, PG: i315