



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de folitropina delta (Rekovel[®]) en la estimulación ovárica controlada para técnicas de reproducción asistida

IPT, 19/2018. V1

Fecha de publicación: 31 de mayo de 2018[†]

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la infertilidad como una enfermedad del sistema reproductivo que se caracteriza por la no consecución de un embarazo clínico tras 12 meses o más de relaciones sexuales habituales sin anticoncepción (1).

La prevalencia de la infertilidad se sitúa alrededor del 14%, lo que supone que aproximadamente 1 de cada 7 parejas en edad reproductiva va a presentar dificultades para tener descendencia. Entre las causas encontramos que el 60% son de origen femenino o masculino, 25% mixto y 15% de origen desconocido (2). Entre las causas principales de origen femenino encontramos los trastornos ovulatorios (destacando el síndrome de ovario poliquístico), endometriosis, obstrucción tubárica (principalmente salpingitis). Las masculinas se pueden dividir en cuatro tipos principales: alteraciones endocrina y sistémicas (hipogonadismo secundario, enfermedad testicular tales como microdelecciones del cromosoma Y, así como otras causas genéticas), alteraciones genéticas relacionadas con la espermatogénesis, problemas en el transporte del espermatozoide y las de origen idiopático (3). Ciertos factores relacionados con el estilo de vida como el tabaquismo, abuso de alcohol, sobrepeso y estrés también pueden influir en la infertilidad. Solo el 56% de las parejas infértiles buscan ayuda, recibiendo asistencia médica el 22% (2).

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) incluyen todos los procedimientos de manipulación, tanto de ovocitos como de espermatozoides o embriones humanos, para el establecimiento del embarazo. Incluye la fecundación in vitro (FIV, fecundación extracorpórea que tiene lugar en el laboratorio y en la que los embriones resultantes son transferidos finalmente al útero para conseguir la gestación). Un caso particular de FIV lo constituye la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), procedimiento mediante el cual un solo espermatozoide es inyectado en el citoplasma de un ovocito. La inseminación artificial (IA) no se considera una TRA (1).

Entre los factores asociados al éxito de las TRA encontramos la edad, y la reserva ovárica. De manera general, a medida que aumenta la edad de la mujer, disminuye la cantidad de folículos con capacidad de desarrollo y maduración así como la calidad de los óvulos (4).

La valoración de la reserva ovárica tiene como objetivo predecir la respuesta al tratamiento de estimulación ovárica y por lo tanto, de una manera indirecta la capacidad de conseguir gestación.

Puede realizarse mediante la determinación de los niveles de hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol en el día 3 del ciclo menstrual, realizando varias mediciones. Los valores elevados

(FSH>15 mUI/ml o estradiol>100 pg/ml) serán indicativos de mala respuesta al ciclo de FIV. Como inconveniente presenta la falta de estandarización de los ensayos empleados en la determinación de FSH (2,4,5,6). Otros marcadores indirectos de reserva ovárica son el recuento de folículos antrales por ecografía y la determinación de la hormona anti-mülleriana (AMH) (2,4). Éstos además pueden utilizarse para calcular la dosis inicial de gonadotropinas que se emplearán en los ciclos de estimulación ovárica (8).

Los tratamientos farmacológicos empleados en las TRA tienen como objetivo la estimulación ovárica controlada (EOC) para la obtención de ovocitos. Puede realizarse mediante la combinación de distintos fármacos (2):

- Análogos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH): agonistas (leuprorelina, nafarelina, triptorelina) o antagonistas (ganirelix, cetorelix), que actúan regulando la FSH y la LH.
- Diferentes tipos de gonadotropinas:
 - Origen recombinante: r-FSH (coriofolitropina o folitropina recombinante alfa y folitropina beta), r-LH (lutropina alfa recombinante) y mezclas de ambas rFSH/rLH y r-hCG (hormona coriogonadotrópica).
 - Origen urinario: FSH (urofolitropina) y mezclas de ambas FSH/LH (HMG o menotropina), que a su vez pueden ser purificadas (P) o altamente purificadas (HP). En España sólo están comercializadas las HP.
- Inductores de la ovulación: letrozol (uso fuera de indicación) o clomifeno (uso en hipogonadismo normogonadotrópico).

En la EOC se administra FSH o FSH/LH exógena, en pautas que pueden ser ascendentes o descendentes, aumentando o reduciendo respectivamente y gradualmente la dosis en función de la respuesta a dicha estimulación ovárica. Además, los análogos agonistas o antagonistas de GnRH se emplean como adyuvantes con el fin de evitar el pico de LH endógeno y prevenir así la ovulación espontánea y precoz, mejorar los esquemas de EOC y conseguir recuperar más cantidad de ovocitos. Hay diferentes protocolos de uso tanto de los agonistas GnRH (largo, corto o ultracorto) como de los antagonistas GnRH (en dosis única o multidosis). Desde hace unos años el uso de los ciclos que emplean GnRH antagonistas están en auge, si bien el uso del tradicional protocolo largo con agonistas sigue siendo utilizado (7). A su vez el protocolo largo puede emplear agonistas que se administran a diario o mensual (efecto prolongado) y entre los que no existe diferencias en los resultados de eficacia, aunque sí mayor necesidad de dosis de gonadotropinas para los mensuales. Los protocolos que emplean dosis múltiples de antagonistas GnRH, también pueden aplicarse en esquemas fijos o flexibles (9). No obstante, la selección de uno u otro tipo de protocolo se realiza en función de distintos factores como la causa de infertilidad (endometriosis, síndrome de ovario poliquístico) o la probabilidad de alta respuesta al tratamiento y riesgo de Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) (10).

La hCG o bien el bolo de agonistas GnRH, se administrará al final del ciclo de estimulación para inducir la ovulación, cuando se haya alcanzado la madurez adecuada de los folículos ováricos (2 o más folículos con diámetro de 18 mm o más y niveles de estradiol de 200 pg/ml por folículo) (4).

FOLITROPINA DELTA (REKOVELLE[®]) (11)

Folitropina delta (Rekovel[®]) está indicado en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como fertilización in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) para inducir estimulación ovárica controlada.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de mayo de 2017.

Han sido autorizadas tres presentaciones en forma de solución para inyección de 12 mcg, 36 mcg y 72 mcg, de administración subcutánea.

Las dosis recomendadas se establecen de la siguiente manera:

- **Dosis inicial** (primer ciclo de tratamiento) se individualiza en base al peso corporal y la concentración de hormona antimülleriana (AMH), medida en los 12 meses previos (ensayo ELECSYS AMH Plus, Roche). La dosis diaria se mantendrá durante todo el periodo de estimulación:
 - AMH <15 pmol/l: 12 mcg/día, independientemente del peso corporal.
 - AMH ≥15 pmol/l la dosis a administrar es de 0,19 a 0,10 mcg/Kg/día, en función del valor de AMH (tabla 1).

Tabla 1. Dosis diaria de folitropina delta

AMH (pmol/l)	<15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
Dosis/d	12 mcg	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,11	0,10
		mcg/kg									

La dosis diaria máxima en el primer ciclo es de 12 mcg.

El tratamiento se debe iniciar el día 2 ó 3 tras el inicio del sangrado menstrual, y continuar hasta alcanzar desarrollo folicular adecuado (≥3 folículos de ≥17 mm), que se alcanza en promedio el noveno día de tratamiento (rango 5-20 días). Posteriormente se administra 250 mcg (ó 5.000UI) de gonadotropina coriónica humana (hCG), para inducir la maduración folicular final. En pacientes con desarrollo folicular excesivo (>25 folículos de ≥12 mm), el tratamiento con folitropina delta se debe interrumpir y no inducir la maduración final con hCG.

- Las dosis recomendadas para los ciclos siguientes se deben mantener o modificar en función de la respuesta ovárica alcanzada en los ciclos previos. De esta manera, si la respuesta ovárica en ciclos previos es adecuada se administrará la misma dosis. Si la respuesta ovárica es insuficiente o excesiva se aumentará un 25-50% o reducirá un 20-33%, respectivamente, de acuerdo a la respuesta ovárica observada. En caso de mujeres que desarrollen SHO o riesgo de desarrollarlo la dosis se reducirá un 33%.

La dosis diaria máxima es de 24 mcg.

Farmacología

Folitropina delta es una hormona foliculo estimulante (FSH) recombinante humana que actúa estimulando el desarrollo de los folículos maduros.

La dosis de folitropina delta se administra en microgramos, no en UI como el resto de folitropinas autorizadas hasta el momento. La posología es individualizada en función de los niveles de AMH y el peso de la paciente, según lo indicado previamente.

Eficacia (12,13)

El programa de desarrollo clínico incluyó un único estudio fase 3 pivotal y un estudio fase 3 que se consideró de soporte.

Diseño del estudio pivotal

El estudio pivotal fue el ESTHER-1 que fue un estudio aleatorizado, ciego para el evaluador y controlado frente a comparador activo. Fue diseñado para demostrar la no inferioridad frente a folitropina alfa (Gonal-F®) con respecto a la tasa de embarazos y la de implantación en mujeres con EOC. Como objetivos secundarios se incluyeron la respuesta ovárica y la seguridad.

Las mujeres incluidas en el estudio habían sido diagnosticadas de infertilidad tubárica, infertilidad no filiada, endometriosis grado I/II o tener pareja con infertilidad masculina y no se habían sometido previamente a TRA.

Las pacientes incluidas en el estudio fueron aleatorizadas en una proporción 1:1 a recibir folitropina alfa o delta. Se estratificaron por edad (<35, 35-37 y 38-40 años) y por centro. Recibieron una dosis fija de folitropina delta, de acuerdo a su peso y a los niveles de AMH, mantenida a lo largo de todo el periodo de EOC que duró un máximo de 20 días. La dosis de folitropina alfa fue de 150 UI durante los cinco primeros días de estimulación y posteriormente fue ajustada en base a la respuesta individual pudiendo aumentar la dosis en 75 UI con una dosis máxima de 450 UI. Se inició la EOC en el día 2-3 del ciclo menstrual con folitropina alfa o folitropina delta. Se introdujo en el día 6 del ciclo un antagonista de GnRH (cetrotrelix) a dosis de 0,25 mg/diarios. Tan pronto como se alcanzó un desarrollo folicular adecuado (≥3 folículos de ≥17 mm) se procedió según el siguiente esquema:

- Administración de 250 mcg de hCG en mujeres con <25 folículos de ≥12 mm.
- Cancelación del ciclo o administración de 0,2 mg de triptorelina en mujeres con 25-35 folículos de ≥12 mm.
- Cancelación del ciclo en mujeres con >35 folículos de ≥12 mm.
- Cancelación del ciclo en mujeres con desarrollo folicular pobre, ≥3 folículos de ≥17 mm no será alcanzado en el día 20 el ciclo.

En mujeres de ≤37 años en el momento de la aleatorización se transfirió un blastocisto, y en mujeres de ≥38 años, se transfirió un blastocisto si éste era de calidad o dos si no lo era.

Como suplementación de la fase lútea se administró progesterona vaginal 100 mg/tres veces al día desde el día de la recuperación de ovocitos hasta el día de la visita de medición de hCG (13-15 días después de la transferencia de embriones).

La variable primaria de eficacia fue compuesta: tasa de embarazos en curso (al menos un feto viable en la semana 10-11 después de la transferencia) + tasa de implantación en curso (feto viable en la semana 10-11 después de la transferencia/número de blastocistos transferidos). El límite de no-inferioridad establecido fue de un -8% para ambas variables co-primarias.

Resultados de eficacia

Se aleatorizaron 1.329 mujeres, 666 se incluyeron en el brazo de folitropina delta y 663 en el de folitropina alfa. En la población por protocolo (PP) se analizaron 623 mujeres en el brazo de folitropina delta y 632 en el de folitropina alfa, en la población por intención de tratar modificada (mITT) se analizaron 665 en el grupo de folitropina delta y 661 en el de folitropina alfa.

La edad media fue de aproximadamente 33 años en ambos grupos, incluyéndose un 60% en el grupo de <35 años, un 25% en el de 35-37 y un 16% en el de 38-40 años, aproximadamente. Más del 90% de las mujeres incluidas eran de raza blanca.

Los resultados de las variables co-primarias se detallan en las tablas 2 y 3.

Con los resultados expuestos arriba se considera demostrada la no inferioridad de folitropina delta vs. Gonal F®.

La proporción de mujeres con cancelación de ciclos por baja respuesta a la EOC fue de 3,8% en el grupo que recibió folitropina delta y de 2,7% en el de folitropina alfa. No hubo cancelaciones de ciclos por respuesta ovárica excesiva en ninguno de los grupos. La proporción de pacientes con respuesta excesiva (25-35 folículos de >2 mm) que llevaron a la administración de triptorelina fue inferior para folitropina delta (1,5%) frente a folitropina alfa (3,5%) considerándose estadísticamente significativo.

Tabla 2. Tasa de embarazos en curso

Población	Folitropina delta n (%)	Folitropina alfa n (%)	Diferencia % (IC 95%)
PP	623 (31,8)	632 (32,6)	-0,9 (-6,4;3)
<35 años	374 (34,5)	374 (36,9)	
35-37 años	151 (25,8)	159 (30,8)	
38-40 años	98 (30,6)	99 (19,2)	
mITT	665 (30,7)	661 (31,6)	-0,9 (-5,9;4,1)
<35 años	394 (33,2)	392 (35,7)	
35-37 años	161 (25,5)	167 (29,9)	
38-40 años	110 (29,1)	102 (18,6)	

Tabla 3. Tasa de implantación en curso

Población	Folitropina delta n (%)	Folitropina alfa n (%)	Diferencia % (IC 95%)
PP	553 (36,2)	558 (36,9)	-0,9 (-6,5;4,7)
<35 años	329 (39,2)	321 (43,0)	
35-37 años	127 (30,7)	139 (35,3)	
38-40 años	97 (33,0)	98 (19,4)	
mITT	585 (35,2)	584 (35,8)	-0,6 (-6,1;4,8)
<35 años	342 (38,3)	333 (42,0)	
35-37 años	135 (30,4)	147 (34,0)	
38-40 años	108 (31,5)	104 (18,3)	

Como variables secundarias que apoyaban las variables primarias se incluyeron los mostrados en las tablas 4 y 5.

Tabla 4. Resultados variables secundarias en población PP.

	PP		
	Folitropina delta	Folitropina alfa	IC 95% de la diferencia
Tasa de βhCG positiva ^a	40,0%	41,5%	-6,9;3,9
Tasa de embarazo clínico ^b	36,1%	37,5%	-6,7;3,9
Tasa de embarazo con feto vivo ^c	32,9%	34,3%	-6,7;3,7
Tasa de implantación ^d	40,9%	42,5%	-7,4;4,1

^a test βhCG positivo 13-15 días después de la transferencia; ^b presencia de al menos un saco gestacional 5-6 semanas después de la transferencia; ^c presencia de al menos un saco gestacional con latido cardíaco 5-6 semanas después de la transferencia; ^d número de sacos gestacionales 5-6 semanas después de la transferencia/número de blastocistos; *IC 95% de las diferencias

Estudio de soporte

Se llevó a cabo un estudio de soporte fase 3 (ESTHER-2) diseñado para evaluar la inmunogenicidad de folitropina delta y folitropina alfa basado en la presencia de anticuerpos anti-FSH. Como objetivo secundario se incluyó la evaluación de la eficacia y la seguridad. Además se evaluó la administración de dosis superiores a las utilizadas en el estudio ESTHER-1. Aquellas mujeres que no consiguieron embarazo en el ESTHER-1 se les ofreció participar en este estudio administrando hasta dos ciclos de EOC adicionales. Los resultados en tasa de embarazo fueron para el primer ciclo del 27,8% y 25,7% para folitropina delta y folitropina alfa, respectivamente. En el segundo ciclo las tasas de embarazo fueron del 27,4% y 28,0% para folitropina delta y folitropina alfa, respectivamente. Hubo pocas mujeres a las que se les administrase una dosis superior a 12 µg o 24 µg por lo que no se pudieron extraer conclusiones al respecto.

Tabla 5. Resultados variables secundarias en población mITT

	PP		
	Folitropina delta	Folitropina alfa	IC 95% de la diferencia
Tasa de βhCG positiva ^a	38,6%	40,2%	-6,8;3,7
Tasa de embarazo clínico ^b	34,9%	36,5%	-6,6;3,6
Tasa de embarazo con feto vivo ^c	31,7%	33,4%	-6,7;3,4
Tasa de implantación ^d	39,8%	41,3%	-7,0;4,2

^a test βhCG positivo 13-15 días después de la transferencia; ^b presencia de al menos un saco gestacional 5-6 semanas después de la transferencia; ^c presencia de al menos un saco gestacional con latido cardíaco 5-6 semanas después de la transferencia; ^d número de sacos gestacionales 5-6 semanas después de la transferencia/número de blastocistos.

Insuficiencia renal y hepática

No se han llevado a cabo estudios sobre el uso de folitropina delta en mujeres con insuficiencia renal o hepática. Con los datos existentes no parece necesario un ajuste de dosis en estas poblaciones.

Síndrome ovario poliquístico

Tampoco existen datos para mujeres anovulatorias con síndrome de ovario poliquístico.

Seguridad (12)

Un total de 1.769 sujetos de 7 ensayos clínicos fueron incluidos en la evaluación de la seguridad. De estas 995 pacientes sobre un total de 1.234 ciclos fueron expuestos a folitropina delta (108 en ensayo clínico en fase I, 222 en fase II y 665 en el ensayo ESTHER 1 fase III). Los pacientes que al final del ESTHER 1 no alcanzaron el objetivo de embarazo (252 en grupo folitropina delta) se incluyeron en un segundo ciclo de estimulación a lo largo del ensayo ESTHER 2. Y de estas, las que no alcanzaron el objetivo de embarazo en este segundo ciclo (95 en grupo folitropina delta) se incluyeron de nuevo en un tercer ciclo de estimulación en el ensayo ESTHER 2.

En el ensayo ESTHER 1 la proporción de pacientes con efectos adversos relacionados con el fármaco fue del 17% y 13,8% para los grupos folitropina delta y alfa, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentemente comunicados para folitropina delta fueron cefalea, SHO, dolor y molestia pélvica y dolor en la zona de localización de los anejos uterinos. La incidencia de efectos adversos se redujo a lo largo de los ciclos. No se observaron diferencias en frecuencia de efectos adversos en las pacientes que recibieron dosis superiores o inferiores a 12 mcg/día de folitropina delta.

Efectos adversos de especial interés

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)

Se estableció diferencia entre SHO temprana (prevenible) y tardía (de mayor gravedad). En el caso de folitropina delta, a pesar de que la individualización de la dosis según valores iniciales de AMH y peso corporal limitaría la incidencia de SHO, no hubo diferencias estadísticamente significativas de SHO total (tempranos y tardíos) en el grupo que recibió folitropina delta vs. folitropina alfa (incidencia 3,5% vs. 4,8%, respectivamente). En el caso de la incidencia de SHO temprana (2,6% para folitropina delta vs. 3% para folitropina alfa) y SHO tardía (0,9% para folitropina delta vs. 1,8% para folitropina alfa), las diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas.

Se emplearon como medidas preventivas para evitar SHO temprano el uso de agonistas de dopamina (cabergolina), agonistas GnRH o la cancelación del ciclo. La proporción de pacientes con intervenciones preventivas fue estadísticamente inferior en el grupo que recibió folitropina delta que en el que recibió folitropina alfa (2,3% vs. 4,5%, respectivamente).

Abortos

Se clasificaron en tempranos, con test β hCG positivo sin feto viable en la semana 10-11 tras la transferencia del blastocisto y en tardíos, definido como feto viable durante las visitas de seguimiento pero sin nacimiento vivo. Las tasas de pérdida del embarazo temprano fueron comparables entre los dos brazos de tratamiento en el ensayo ESTHER 1. A lo largo de los ciclos de estimulación (ESTHER 1 y ESTHER 2) fueron 20,6% y 21,4% en el ciclo 1, 26% y 23% en el ciclo 2 y 35% y 23% en el ciclo 3, para folitropina delta y alfa, respectivamente. Debido al descenso en el número de pacientes tratados a lo largo de los ciclos de estimulación, no puede realizarse una comparación directa entre los grupos de tratamiento.

En relación a los abortos tardíos, y a la espera de disponer de más datos postcomercialización sobre los ciclos criopreservados para ambos estudios pivotaes, no parece que existan diferencias entre los dos grupos de tratamiento

Embarazo múltiple

El riesgo de embarazo múltiple en mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada está relacionado con el número y calidad de los blastocistos/embriones transferidos así como con la edad de la mujer. La incidencia de embarazos múltiples (gemelares) fue del 5,7% para folitropina delta y 6,6% para folitropina alfa.

En el caso de mujeres que recibieron doble transferencia, se observó embarazo gemelar en el 33,3% y 30,6% para folitropina delta y alfa, respectivamente. En el caso de mujeres que recibieron transferencia única se observó embarazo gemelar en el 1,9% y 3,4% para folitropina delta vs. alfa, respectivamente.

Inmunogenicidad

La presencia de anticuerpos anti-FSH y su capacidad neutralizante fue comparada entre ambos brazos de tratamiento, en ambos estudios pivotaes, siendo el objetivo principal en el estudio de seguridad ESTHER 2. El número de pacientes con anticuerpos anti-FSH en el estudio de seguridad fue limitado (0,79% en folitropina delta vs. 0,38% en folitropina alfa), en todos los casos con títulos bajos y sin capacidad neutralizante.

Una paciente en el segundo ciclo de estimulación con folitropina delta (ESTHER 2) presentó anticuerpos anti-FSH neutralizantes. La capacidad del tratamiento, medida como ovocitos recuperados y embarazo, no comprometió la eficacia del tratamiento.

Reacción en el lugar de la inyección

Efecto adverso derivado del tipo de producto (proteico) y de la vía de administración (subcutánea) que fue comparable entre ambos brazos de tratamiento (31% aproximadamente en el primer ciclo de estimulación), con incidencia creciente a lo largo de los siguientes ciclos.

Errores de medicación

Correspondientes a la administración de dosis incorrecta, ocurrieron con más frecuencia en folitropina delta. Estas diferencias se atribuyeron a la experiencia limitada de los pacientes en el manejo de productos en investigación y al diferente régimen de dosificación del nuevo producto.

Seguimiento neonatal

Incluye abortos, muerte neonatal y malformaciones congénitas fueron limitadas, y comparables entre ambos fármacos. Los datos completos de los ciclos criopreservados se evaluarán en la fase de postcomercialización.

Efectos adversos graves

La proporción de pacientes con efectos adversos graves en ambos estudios pivotaes fue similar entre ambos fármacos (2% folitropina delta vs. 1,5% folitropina alfa). No se comunicó ninguna muerte.

Entre los efectos adversos graves se comunicó SHO grave en 3 pacientes con folitropina delta vs. 8 pacientes con folitropina alfa, con duración de la hospitalización más prolongada para folitropina alfa que delta (8 días vs. 4 días). Otros efectos adversos graves fueron hemorragia durante embarazo (6 pacientes vs. 2 pacientes en folitropina delta y alfa, respectivamente); aborto espontáneo (3 pacientes en grupo folitropina delta y 1 paciente en alfa); embarazo ectópico (1 paciente vs. 2 pacientes en folitropina delta y alfa, respectivamente). Se comunicó un caso de torsión ovárica en una paciente en tratamiento con folitropina delta, con buen resultado tras cirugía. No se consideró relacionado con el tratamiento.

DISCUSIÓN

Folitropina delta es una gonadotropina (FSH) recombinante indicada en la inducción de la EOC en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como fertilización in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Las causas de la infertilidad pueden ser variadas, siendo el retraso en la edad de concebir el primer hijo, tanto en hombres como en mujeres, la principal causa de aumento en la atención en las consultas de esterilidad (14). Según los datos recogidos por la Sociedad Española de Fertilidad, la técnica más empleada para la atención sanitaria en este contexto es la ICSI, utilizada en el 88,7%, frente a la FIV aplicada en el 11,3% (15).

Desde la introducción en el arsenal terapéutico de gonadotropinas que permiten estimular el ovario de manera controlada para aumentar la respuesta ovárica, el éxito de las TRA ha aumentado claramente (3). Para poder posicionar a folitropina delta en relación a folitropina alfa (Gonal-F[®]) para EOC en TRA disponemos de un único estudio pivotal en fase 3 en el que se demostró la no inferioridad utilizando una variable primaria combinada. En este estudio se observó, para ambas poblaciones estudiadas (PP y mITT), la no inferioridad con respecto a la tasa de embarazos y de implantación en curso (diferencia en tasa de embarazos -0,9% (IC 95% -6,0% ; 4,3%) en PP y -0,9% (IC 95% -5,9% ; 4,1%) en mITT; diferencia en la tasa de implantaciones en curso de -0,9% (IC 95% -6,5% ; 4,7%) en PP y -0,6% (IC 95% -6,1% ; 4,8%) en mITT. Se plantean dudas sobre la idoneidad del margen de no inferioridad utilizado. Considerando que el éxito de las TRA (ICSI y FIV) ronda el 35%, utilizar un delta de -8% implica una diferencia relativa de riesgo en la tasa de embarazo de al menos un 20% entre ambos grupos de tratamiento, lo que se considera clínicamente relevante. El hecho de reducir el margen de no inferioridad, por ejemplo hasta -5%, implicaría aumentar el tamaño muestral en hasta unos 2.800 pacientes. Además, otros estudios con diseño de no inferioridad que han evaluado la eficacia de la estimulación ovárica empleando corifolitropina vs. r-FSH (Estudio ENGAGE), han utilizado como margen de no inferioridad para tasa de embarazo en curso -4%. Esto implicaría una pérdida en la eficacia de menos del 5%.

Analizando los resultados por subgrupos en función de la edad se observó una diferencia importante entre las mujeres de edad $< y \geq 38$ años. Contrariamente a lo que cabría esperar, en los grupos de edad más jóvenes (< 38 años, que supusieron el 85% de la población incluida en el estudio), la diferencia en tasa de embarazos fue del -3,1%, entre ambos fármacos, mientras que en mujeres de > 38 años (15% de la población incluida) la diferencia fue del +11,3%. Aunque no hay que olvidar que el estudio se diseñó para evaluar la no-

inferioridad en la población global, los resultados obtenidos para mujeres de edad más avanzada pudieron favorecer los resultados globales de no-inferioridad. No obstante los datos de distribución de la tasa de embarazos y tasa de implantación a lo largo de 1 año en mujeres entre 25 y 40 años no mostró una disminución de la eficacia en aquellas mujeres más jóvenes.

Por otro lado cabe destacar la diferente dosificación de ambas folitropinas. Con folitropina alfa se emplea una dosis inicial fija que se modifica en función de la respuesta ovárica y/o niveles de estrógenos (16). Por el contrario folitropina delta ha de ser administrada en función del peso y de los niveles de AMH basales, manteniendo la misma dosis diaria durante cada ciclo. AMH es un marcador de la reserva ovárica y de la capacidad para predecir una respuesta pobre o una hiperrespuesta a la estimulación ovárica. Pero la relevancia clínica de cara a predecir el embarazo es dudosa, siendo lo relevante la respuesta ovárica como resultado de la dosis administrada (8). En el estudio pivotal se observó que para mujeres con valores basales de AMH <15 pmol/L, la respuesta para la variable principal fue menor en el grupo que recibió folitropina delta vs. alfa (diferencia entre tratamientos de -3,7% en tasa de embarazos y -3,2% en tasa de implantación). Sin embargo tras analizar el número de ovocitos extraídos y el porcentaje de mujeres con una transferencia exitosa, no se observaron diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Además dichas diferencias encontradas en las pacientes con valores basales de AMH<15 pmol/L no se consideraron relevantes desde un punto de vista clínico.

El test utilizado durante el desarrollo clínico para medir los niveles de AMH y establecer la pauta posológica de folitropina delta fue el ensayo ELECSYS AMH Plus, Roche. No se ha demostrado que el empleo de otros ensayos sea adecuado, lo cual podría suponer una limitación para el empleo de folitropina delta.

En relación a la eficacia comparada entre las distintas gonadotropinas disponibles, urinarias (HMG, FSH-P y FSH-HP) y recombinantes r-FSH, un metaanálisis llevado a cabo por Van Wely *et al.* evaluó su efectividad y seguridad. Incluyó 42 ensayos clínicos aleatorizados con mujeres sometidas a EOC seguido de FIV o ICSI. No se encontraron diferencias en tasa de embarazos o nacidos vivos cuando se comparó r-FSH vs. gonadotropinas urinarias en 28 ensayos con 7.393 mujeres, [OR=0,97 IC 95% (0,87-1,08)]. La comparación entre r-FSH vs. HMG-HP en 11 ensayos con 3.197 mujeres incluídas resultó en una menor tasa de embarazos en el grupo de mujeres que recibió el fármaco recombinante, con diferencias que carecieron de relevancia clínica [OR=0,84 IC 95% (0,72-0,99)]. Cuando se compararon r-FSH vs. FSH-P o FSH-HP, no se encontraron diferencias en estos mismos resultados de eficacia ([OR=1,26 IC 95% (0,96-1,64)] y [OR=1,03 IC 95% (0,86-1,22)], respectivamente). Los autores concluyeron que las gonadotropinas recombinantes y urinarias presentan resultados de eficacia comparables (17).

Además, como adyuvantes a las gonadotropinas y con el fin de evitar picos prematuros de LH se emplean asociados a éstas, tanto agonistas como antagonistas GnRH (9). En el ensayo pivotal se empleó como adyuvante un protocolo basado en antagonista GnRH (cetorelix), según un esquema múltiple de dosis fijas. Finalmente la ovulación se indujo con hCG, una vez alcanzados folículos de tamaño y número adecuados. Las posibles ventajas del uso de antagonistas incluirían ausencia de síntomas asociados a la privación estrogénica (cefalea, sofocos, alteraciones del sueño, etc.), menor duración y dosis de gonadotropinas y reducción en la incidencia de SHO (18). Las diferencias entre ambos protocolos fueron estudiadas en el metaanálisis de Al-Inany *et al.* que incluyó 45 ensayos clínicos (n=7.511). No se observaron diferencias en la tasa de nacidos vivos [OR=0,86 IC 95% (0,69-1,08)], sin embargo sí hubo diferencias en la incidencia de SHO siendo menor en aquellos estudios en los que se emplearon protocolos basados en antagonistas [OR=0,43 IC 95%

(0,33-0,57)] (19). Por el contrario Orvieto *et al.* cuestionan estos resultados de eficacia basándose en que en dicho metaanálisis se incluyeron estudios que utilizaron clomifeno como estimulante ovárico y otros con pacientes con baja probabilidad de respuesta. Tras excluir estos estudios se vio que la tasa de nacidos vivos y de embarazo fue significativamente superior en pacientes que recibieron protocolos con agonistas (32,5% vs. 24,9% p<0,025; 31,2% vs. 26,0% p<0,001, respectivamente) (18).

El perfil de seguridad para folitropina delta fue aceptable y similar en relación al de folitropina alfa. El efecto adverso más frecuente comunicado fue la cefalea (5,3% y 4,5% de los pacientes en el grupo folitropina delta y alfa, respectivamente, en el ensayo ESTHER 1).

Los efectos adversos graves fueron limitados en ambos grupos de tratamiento (2% para folitropina delta vs. 1,5% para folitropina alfa). La mayoría de ellos fueron complicaciones relacionadas con el embarazo sin considerarlos relacionados directamente con el tratamiento.

El objetivo de la individualización posológica propuesta para folitropina delta en base a niveles de AMH y peso corporal fue producir una adecuada EOC y limitar la proporción de pacientes que presentaran SHO. No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con cancelación de ciclos por baja respuesta a la EOC, si bien se observó una diferencia numérica a favor de folitropina alfa. Por lo tanto, los beneficios teóricos de la individualización posológica de folitropina delta en este parámetro no fueron demostrados. En relación a la SHO, hubo 3 y 8 pacientes que desarrollaron esta reacción adversa, con folitropina delta y alfa, respectivamente, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La duración media de la hospitalización por SHO fue inferior para folitropina delta (4 días) que para folitropina alfa (8 días).

En la evaluación de la seguridad llevada a cabo en el metaanálisis de Van Wely *et al.* no se encontraron diferencias entre la forma recombinante y cualquiera de las de origen urinario, en cuanto a la tasa de SHO [OR=1,18 IC 95% (0,86-1,61)] (17). Otro metaanálisis llevado a cabo por Weiss NS *et al.* que incluyó 14 ensayos clínicos aleatorizados con 1.726 mujeres diagnosticadas de síndrome de ovario poliquístico, evaluó la efectividad y seguridad comparada de las distintas gonadotropinas (urinarias y recombinantes), en mujeres sometidas a EOC seguido de IA. No se encontraron diferencias en la incidencia de SHO cuando se comparó r-FSH vs. gonadotropinas urinarias en 10 ensayos con 1.565 mujeres, [OR=1,52 IC 95%(0,81-2,84)]. Tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de SHO en la comparación entre las formas recombinantes y HMG-HP (3 ensayos clínicos con 409 mujeres incluídas) o FSH-HP (7 ensayos clínicos con 1.156 mujeres) ([OR=1,12 IC 95% (0,37-3,44)] y OR=1,74 IC 95% (0,81-3,72)] (20).

En relación a la inmunogenicidad de folitropina delta fue limitada y sin relevancia clínica. En los pacientes que presentaron anticuerpos anti-FSH (dos casos en folitropina delta) la respuesta ovárica no se vio afectada. Sólo un paciente presentó anticuerpos anti-FSH delta con capacidad neutralizante, pero sin impacto relevante sobre la respuesta al conseguir recuperar ovocitos en cantidad suficiente y lograr embarazo.

La reacción en el lugar de la inyección fue comparable entre ambos grupos, con incidencia creciente en los ciclos sucesivos (ESTHER 2).

A diferencia del resto de gonadotropinas disponibles, folitropina delta se dosifica en microgramos en lugar de UI. Esto plantea la posibilidad de aparición de potenciales errores de medicación con esta nueva folitropina. En los estudios en fase 3 hubo con más frecuencia dosis incorrectas en el grupo folitropina delta (12 casos) que en el grupo folitropina alfa (5 casos), sin conocer las consecuencias clínicas de dichos errores.

Los datos disponibles hasta el momento sobre salud neonatal y embarazo, incluyendo los ciclos criopreservados, no sugieren un riesgo aumentado de anomalías congénitas en comparación con folitropina alfa. En este sentido los datos completos serán aportados en las fases de postcomercialización.

CONCLUSIÓN

Folitropina delta ha demostrado ser no inferior a folitropina alfa en mujeres que se someten a EOC para TRA, mostrando una diferencia en las tasas de embarazo y de implantación en curso de entre el -0,9% y -0,6%, aproximadamente. Desde el punto de vista de la seguridad, no muestra diferencias en cuanto a incidencia de SHO, inmunogenicidad, reacción en el lugar de la inyección o cualquier otro tipo de efecto adverso esperable para este tipo de tratamiento. Debe tenerse en cuenta que, a diferencia del resto de gonadotropinas disponibles, folitropina delta se dosifica en mcg en lugar de UI (en base al peso corporal y la concentración de AMH).

La evidencia disponible no permite encontrar diferencias clínicamente relevantes entre los distintos tipos de gonadotropinas urinarias y recombinantes disponibles hasta el momento.

Folitropina delta ha mostrado la no inferioridad respecto a folitropina alfa, por lo tanto, podemos considerar que folitropina delta es una alternativa más frente al resto de gonadotropinas.

En base a los resultados del ensayo pivotal, existe la posibilidad de aparición de potenciales errores de medicación en práctica clínica.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas terapéuticas, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J et al. Glosario de terminología en técnicas de reproducción asistida. Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización mundial de la Salud. Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2/es/ (Consultado: 7/diciembre 2016).
2. Matorras Weining R. La infertilidad en España. Madrid 2011. Imago Concept & Image Development. pp 361. ISBN: 978-84-615-0589-0.
3. Kuohung W, Hornstein MD. Overview of infertility. Disponible en https://www.uptodate.com/contents/overview-of-infertility/print?source=search_result&search=female%20and%20male%20infertility&selectedTitle=2~117. (Consultado 7 diciembre 2016).
4. Paulson R. In vitro fertilization. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization/print?source=search_result&search=assisted%20reproductives%20techniques&selectedTitle=1~97: (Consultado 12 diciembre 2016).
5. Akande VA, Keay SD, Hunt LP et al. The practical implications of a raised serum FSH and age on the risk of IVF treatment cancellation due to a poor ovarian response. J Assist Reprod Genet. 2014 Jul;21(7):257-62.
6. Luna M, Grunfeld L, Mukherjee T et al. Moderately elevated levels of basal follicle-stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization. Fertil Steril. 2007 Apr;87(4):782-7.
7. Reh A, Krey L, Noyes N. Are gonadotropin-releasing hormone agonists losing popularity? Current trends at large fertility center. Fertil Steril. 2010 Jan;93(1):101-8.
8. Lan VT, Linh NK, Tuong HM et al. Anti-Mullerian hormone versus antral follicle count for defining the starting dose of FSH. Reprod Biomed Online. 2013 Oct;27(4):390-9.
9. Depalo R et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). Reproductive Biology and Endocrinology 2012, 10:26.
10. Nardo LG, Bosch E, Lambalk CB et al. Controlled ovarian hyperstimulation regimens: a review of the available evidence for clinical practice. Produced on behalf of the BFS Policy and Practice Committee. Human Fertility, 2013. 16:3,144-150.
11. FT Rekovelle®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003994/WC500220235.pdf. (Consultado febrero 2017).
12. EPAR Rekovelle®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003994/WC500220237.pdf. (Consultado febrero 2017).
13. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC et al. 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.
14. Matorras Weining R. Libro Blanco Sociosanitario: La infertilidad en España: situación actual y perspectivas. Madrid: Merck Serono; 2011.
15. Registro de la Sociedad española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2013. Disponible en www.registrosef.com (Consultado: noviembre/2016).
16. FT Gonal-F®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000071/WC500023748.pdf. (Consultado enero/2017).
17. Van Wely M, Kwan I, Burt AL et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No: CD005354.
18. Orvieto R et al, Patrizio P. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: an ongoing debate. Reprod Biomed Online. 2013 Jan;26(1):4-8.
19. Al-Inany HG, Ypussef MAMF, Aboulghar M et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 5. Art. No: CD001750.
20. Weiss NS, Nahuis M, Bayram N et al. Gonadotrophins for ovulation in women with polycystic ovarian syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015. Issue 9. Art no: CD010290.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el
Ámbito Hospitalario de Euskadi**

María Antonia Chávez Guardado. Servicio de Ginecología.
Directora Médico Amnios In Vitro Project, Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Fertilidad, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y la Asociación Nacional para Problemas de Infertilidad han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.