

Composición para estimulación ovárica controlada

La presente invención se relaciona con composiciones y productos farmacéuticos para el tratamiento de la infertilidad.

Las técnicas de la tecnología de reproducción asistida (TRA) como la fertilización *in vitro* (FIV) son bien conocidas. Estas técnicas de TRA generalmente requieren un paso de estimulación ovárica controlada (EOC), en el cual una cohorte de folículos es estimulada hasta la madurez completa. Los regímenes estándar de EOC incluyen la administración de gonadotrofinas, como la hormona foliculoestimulante (FSH), sola o en combinación con hormona luteinizante (LH), para estimular el desarrollo folicular, normalmente con la administración de un análogo de la GnRH antes y/o durante la estimulación para prevenir el pico prematuro de LH. Las composiciones farmacéuticas que se suelen usar para la EOC incluyen hormona foliculoestimulante recombinante (rFSH) que incluye Rekovelle® y Gonal F, FSH derivada de la orina, preparaciones de FSH + LH recombinantes, menotrofina derivada de la orina [gonadotrofina menopáusica humana (hMG)] y gonadotrofina menopáusica humana altamente purificada (HP-hMG). La FIV puede estar asociada con un riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), el cual puede ser potencialmente mortal en casos graves.

La capacidad de predecir el potencial de respuesta de las mujeres a la estimulación ovárica controlada (EOC) puede permitir el desarrollo de protocolos individualizados de EOC. Esos protocolos individualizados podrían, por ejemplo, reducir el riesgo de SHEO en mujeres de quienes se ha predicho que tienen una respuesta excesiva a la estimulación, y/o mejorar los desenlaces de embarazo en mujeres clasificadas como malas respondedoras. La concentración sérica de la hormona antimülleriana (HAM) se ha establecido como un marcador confiable de la reserva ovárica. Los niveles decrecientes de HAM se correlacionan con una reducción de la respuesta ovárica a las gonadotrofinas durante la EOC. Además, los niveles elevados de HAM son un buen predictor de una respuesta ovárica excesiva, y un indicador del riesgo de SHEO.

En un estudio preliminar de mujeres menores de 35 años sometidas a TRA, el algoritmo posológico CONSORT (que incorpora FSH basal, IMC, edad y AFC) se usó para predecir la dosis óptima inicial de FSH para la EOC en mujeres en riesgo de desarrollar SHEO (Olivennes et. al., 2009). La individualización de la dosis condujo a una adecuada recuperación de pocitos y una buena tasa de embarazo. Con todo, hubo tasas elevadas de cancelaciones en el grupo de baja dosis (75 UI de FSH) debido a una respuesta inadecuada, y el SHEO se presentó efectivamente en una proporción significativa de las pacientes.

Por tanto, existe la necesidad de protocolos individualizados de EOC que ofrezcan una respuesta adecuada a la estimulación, y/o un menor riesgo de SHEO.

Como se indicó arriba, los protocolos estándar de EOC pueden incluir la administración de FSH. La FSH es naturalmente segregada por la hipófisis anterior y funciona respaldando

el desarrollo folicular y la ovulación. La FSH comprende una subunidad alfa de 92 aminoácidos, también común a las demás hormonas glucoproteínicas LH y CG, y una subunidad beta de 111 aminoácidos que es única de la FSH y le confiere la especificidad biológica a la hormona (Pierce y Parsons, 1981). Cada subunidad es modificada después de la traslación por la adición de residuos de carbohidratos complejos. Las dos subunidades portan 2 sitios para enlace de glucano ligado al N, la subunidad alfa en los aminoácidos 52 y 78 y la subunidad beta en los residuos de aminoácidos 7 y 24 (Rathnam y Saxena, 1975, Saxena y Rathnam, 1976). Así pues, la FSH es glucosilada en cerca del 30% por masa (Dias y Van Roey, 2001. Fox et al. 2001).

La FSH purificada de la orina postmenopáusica humana se ha usado durante muchos años en el tratamiento de la infertilidad; tanto para promover la ovulación en la reproducción natural como para proporcionar oocitos para tecnologías de reproducción asistida. Hasta hace poco tiempo los únicos productos aprobados de FSH recombinante (rFSH) para estimulación ovárica, como la folitropina alfa (GONAL-F, Merck Serono / EMD Serono) y la folitropina beta (PUREGON / FOLLISTIM, MSD / Schering-Plough), eran derivadas de una línea celular de ovario de hámster chino (CHO).

Existe considerable heterogeneidad asociada con las preparaciones de FSH que tiene que ver con diferencias en las cantidades de varias isoformas presentes. Las isoformas individuales de FSH exhiben idénticas secuencias de aminoácidos pero difieren en el grado hasta el cual son modificadas después de la traslación; algunas isoformas se caracterizan por heterogeneidad de las estructuras de las ramas de carbohidrato y la incorporación de cantidades diferentes de ácido siálico (un azúcar terminal), ambas las cuales parecen tener influencia sobre la bioactividad específica de la isoforma.

La glucosilación de la FSH natural es altamente compleja. Los glucanos en la FSH natural derivada de la hipófisis pueden contener una amplia gama de estructuras que pueden incluir combinaciones de glucanos mono, bi, tri y tetra-antenarios (Pierce y Parsons, 1981. Ryan et al., 1987. Baenziger y Green, 1988). Los glucanos pueden portar modificaciones adicionales: fucosilación del núcleo, glucosamina bisectadora, cadenas extendidas con acetil lactosamina, sialilación parcial o completa, sialilación con enlaces $\alpha 2,3$ y $\alpha 2,6$, y galactosamina sulfatada sustituida por galactosa (Dalpathado et al., 2006). Además, existen diferencias entre las distribuciones de estructuras de glucano en los sitios individuales de glucosilación. Se ha encontrado un nivel comparable de complejidad de glucano en la FSH derivada del suero de individuos y de la orina de mujeres postmenopáusicas (Wide et al., 2007).

La glucosilación de productos de FSH recombinante refleja la gama de glucosil-transferasas presentes en la línea de células huésped. Los productos de rFSH comercialmente disponibles derivados por ingeniería genética de células de ovario de hámster chino (células CHO) tienen un intervalo más limitado de modificaciones de glucano que las que se encuentran en los productos naturales. Algunos ejemplos de la heterogeneidad reducida de glucano que se encuentra en la rFSH derivada de las células

CHO incluyen la ausencia de glucosamina bisectadora y un contenido reducido de fucosilación del núcleo y extensiones de acetil lactosamina (Hard et al., 1990). Además, las células de CHO solo son capaces de adicionar ácido siálico usando el enlace $\alpha 2,3$ (Kagawa et al, 1988, Takeuchi et al, 1988, Svensson et al., 1990); la rFSH derivada de las células de CHO solo incluye ácido siálico enlazado a $\alpha 2,3$ y no incluye ácido siálico enlazado a $\alpha 2,6$.

Así las cosas, la FSH derivada de las células de CHO es diferente de la FSH natural (p.ej., la FSH humana de hipófisis/suero/orina), la cual contiene glucanos con una mezcla de ácidos siálicos con enlaces $\alpha 2,3$ y $\alpha 2,6$, con predominancia del primero.

Los solicitantes de la presente han desarrollado una FSH recombinante derivada de una línea celular humana, la cual es el objeto de la Solicitud Internacional de Patente No. PCT/GB2009/000978, publicada como WO2009/127826A. la FSH recombinante con una mezcla de ambos ácidos siálicos enlazados a $\alpha 2,3$ y a $\alpha 2,6$ se obtuvo sometiendo una línea celular humana a técnicas de ingeniería genética para que expresara tanto rFSH como $\alpha 2,3$ sialiltransferasa. El producto expresado es altamente ácido y porta una mezcla de ácidos siálicos enlazados a $\alpha 2,3$ y a $\alpha 2,6$; este último proporcionado por la actividad de sialiltransferasa endógena. Se encontró que el tipo de enlace de ácido siálico, $\alpha 2,3$ o $\alpha 2,6$, puede tener una importante influencia sobre la depuración biológica de la FSH. La FSH recombinante con una mezcla de ácidos siálicos enlazados a $\alpha 2,3$ y a $\alpha 2,6$ tiene dos ventajas sobre la rFSH expresada en las células de CHO convencionales: Primero, el material es más altamente sialilado debido a las actividades combinadas de las dos sialiltransferasas; y segundo, el material se parece más a la FSH natural. Es probable que esto sea biológicamente más adecuado en comparación con los productos recombinantes derivados de las células de CHO que producen únicamente ácido siálico con enlace $\alpha 2,3$ (Kagawa et al, 1988, Takeuchi et al, 1988, Svensson et al., 1990) y tienen un menor contenido de ácido siálico (Ulloa-Aguirre et al. 1995., Andersen et al. 2004).

La secuencia de aminoácidos de la FSH recombinante derivada de una línea celular humana que es el objeto de la Solicitud Internacional de Patente No. PCT/GB2009/000978, publicada como WO2009/127826A, es la secuencia nativa y es idéntica a la FSH humana natural y a los productos existentes de rFSH derivados de las CHO. Sin embargo, los solicitantes de la presente han encontrado que los productos de FSH recombinante de origen humano (es decir, FSH recombinante producida o expresada en una línea celular humana obtenida, p.ej., por ingeniería genética en una línea celular humana) que tienen una mezcla de ácidos siálicos con enlaces $\alpha 2,3$ y $\alpha 2,6$, pueden ser especialmente efectivos cuando se usan en protocolos de EOC (p.ej., individualizados).

El 13 de diciembre de 2016, la Comisión Europea (EC) le otorgó autorización de comercialización a REKOVELLE® (folitropina delta, también conocida como FE999049), una hormona foliculoestimulante recombinante derivada de una línea celular humana (rFSH humana), para usar en la estimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres sometidas a tecnologías de reproducción asistida (TRA),

como un ciclo de fertilización *in vitro* (FIV) o inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI). REKOVELLE® es la primera rFSH en ser derivada de una línea celular humana. El producto REKOVELLE® (folitropina delta) se obtiene por los métodos revelados en la Solicitud Internacional de Patente No. PCT/GB2009/000978.

Dos ensayos estratificados aleatorizados, controlados, ciegos para el evaluador, en grupos paralelos, multicéntricos de Fase 2 con hormona antimülleriana (HAM) se llevaron a cabo en pacientes de FIV/ICSI, uno en Europa y otro en Japón, con el objeto de determinar la relación dosis-respuesta de FE 999049 y el número de oocitos recuperados. En los dos ensayos, la asignación aleatoria fue estratificada de acuerdo con los niveles de HAM en el tamizaje; HAM baja (5,0-14,9 pmol/L) o HAM alta (15,0-44,9 pmol/L). En el ensayo europeo de dosis-respuesta de Fase 2 se investigaron cinco dosis de FE 999049 que variaban de 5,2 µg/día a 12,1 µg/día y un también se incluyó un grupo de referencia con un producto de rFSH aprobado (GONAL-F, 150 UI/día). En el ensayo japonés de dosis-respuesta de Fase 2 se investigaron tres dosis de FE 999049 (6 µg/día, 9 µg/día y 12 µg/día) y también se incluyó una terapia estándar con el producto de rFSH aprobado (FOLLISTIM, 150 UI/día). En el momento presente, la folitropina beta (FOLLISTIM) es el único producto medicinal aprobado en Japón para estimulación ovárica controlada en ciclos de FIV/ICSI.

En los dos ensayos de Fase 2 europeo y japonés, la dosis diaria fue fija a lo largo de todo el periodo de estimulación. En los dos ensayos se observó una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa a FE 999049 con respecto al número de oocitos recuperados en la población global y para cada estrato de asignación aleatoria de HAM. Se alcanzaron tasas de embarazo aceptables con todas las dosis de FE 999049. Además, el perfil dosis-respuesta observado con FE 999049 fue similar en el ensayo europeo y el ensayo japonés.

Este trabajo permitió el desarrollo de protocolos individualizados de EOC para dosificar el producto REKOVELLE® (folitropina delta, FE999049).

Los solicitantes han encontrado que suele ser necesario recuperar alrededor de nueve oocitos con el fin de que se puedan seleccionar dos oocitos de alta calidad para transferir. Los solicitantes han encontrado que los sujetos que tienen HAM baja (HAM <15 pmol/L por litro) requieren una dosis razonablemente alta de folitropina delta (por ejemplo, 12 µg) para obtener este resultado. Con esa dosis se pueden recuperar de 8 a 14 oocitos en 60% de los sujetos que tienen HAM baja. Se trata de una mejora inesperada y significativa en el tratamiento de los sujetos con HAM baja tratados con 150 UI de GONAL- F, en donde se recuperan de 8 a 14 oocitos solamente de 33% de los sujetos. Los solicitantes han encontrado que no hay necesidad de ajustar esta dosis de acuerdo con el peso corporal de la paciente.

No obstante, 60% de la población (y 80% de las mujeres menores de 30 años tratadas para infertilidad) tiene HAM alta (es decir, HAM ≥15 pmol/L). En estos sujetos suele ser generalmente fácil recuperar un promedio de 9 a 11 oocitos; el problema con los

protocolos de estimulación es el riesgo de SHEO. Los solicitantes han encontrado que en pacientes que reciben bajas dosis de folitropina delta existe una relación entre los oocitos recuperados y el peso corporal del sujeto. Esto quiere decir que puede haber un riesgo asociado con el tratamiento con una dosis fija de FSH (que es usual en el estado de la técnica). Los solicitantes de la presente han establecido una relación entre la dosis de FSH y el nivel de HAM y el peso del sujeto, que ofrece un mejor perfil de seguridad (menor riesgo de SHEO) con recuperación aceptable o mejorada de oocitos en comparación con los protocolos de tratamiento conocidos.

La posología de REKOVELLE se individualiza para cada paciente y tiene por objeto obtener una respuesta ovárica asociada con un perfil favorable de seguridad/eficacia, es decir, pretende alcanzar un número adecuado de oocitos recuperados y reducir las intervenciones para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). REKOVELLE se dosifica en microgramos.

Para el primer ciclo de tratamiento, la dosis diaria individual será determinada sobre la base de la concentración sérica de la hormona antimülleriana (HAM) de la mujer y su peso corporal. La dosis deberá basarse en una determinación reciente de la HAM (es decir, dentro de los últimos 12 meses) medida por la siguiente prueba de diagnóstico de Roche: inmunoanálisis ELECSYS AMH Plus. La dosis diaria individual se debe mantener a lo largo de todo el periodo de estimulación. En las mujeres que tienen HAM <15 pmol/L la dosis diaria de REKOVELLE es de 12 microgramos, cualquiera que sea el peso corporal.

En las mujeres que tienen HAM >15 pmol/L la dosis diaria de REKOVELLE se reduce de 0,19 a 0,10 microgramos/ kg aumentando la concentración de HAM (Tabla 1, a continuación).

La dosis se debe redondear hasta los próximos 0,33 microgramos para que se corresponda con la escala de dosificación en el lápiz de inyección. La máxima dosis diaria para el primer ciclo de tratamiento es de 12 microgramos. Para calcular la dosis de REKOVELLE, el peso corporal debe medirse sin zapatos o abrigo justo antes del comienzo de la estimulación.

Tabla A Régimen posológico

HAM (pmol/L)	<15	15- 16	17	18	19- 20	21- 22	23- 24	25- 27	28- 32	33- 30	≥40
Dosis fija diaria de REKOVELLE	12,0 µg	0,19 µg/ kg	0,18 µg/ kg	0,17 µg/ kg	0,16 µg/ kg	0,15 µg/ kg	0,14 µg/ kg	0,13 µg/ kg	0,12 µg/ kg	0,11 µg/ kg	0,10 µg/ kg

µg: microgramos

La concentración de HAM debe expresarse en pmol/L y se debe redondear hasta el próximo entero. Si la concentración de HAM está en ng/mL, la concentración deberá convertirse a pmol/L multiplicando por 7,14 (ng/mL x 7,14 = pmol/L) antes del uso.

El tratamiento con REKOVELLE deberá iniciarse en el día 2 o 3 después del comienzo del sangrado menstrual, y continuar hasta cuando se alcance un desarrollo folicular adecuado (>3 folículos ≥17 mm), lo cual en promedio sucede hacia el noveno día de tratamiento

(intervalo de 5 a 20 días). Se administra una única inyección de 250 microgramos de gonadotropina coriónica recombinante humana (hCG) o 5.000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final. En pacientes que presentan desarrollo folicular excesivo (≥ 25 folículos ≥ 12 mm), el tratamiento con REKOVELLE deberá detenerse y no realizar el paso de maduración folicular final con hCG.

En los siguientes ciclos de tratamiento la dosis diaria de REKOVELLE deberá mantenerse o modificarse de acuerdo con la respuesta ovárica de la paciente en el ciclo anterior. Si la paciente tuvo una respuesta ovárica adecuada en el ciclo anterior y no presentó SHEO, se deberá usar la misma dosis diaria. En caso de hiporrespuesta ovárica en el ciclo anterior, la dosis diaria en el siguiente ciclo deberá aumentarse en 25% o 50%, de acuerdo con el grado de respuesta observado. En caso de hiperrespuesta ovárica en el ciclo anterior, la dosis diaria en el siguiente ciclo deberá disminuirse en 20% o 33%, de acuerdo con el grado de respuesta observado. En las pacientes que presentaron SHEO o estuvieron en riesgo de SHEO en un ciclo anterior, la dosis diaria para el siguiente ciclo es 33% más baja que la dosis del ciclo en el cual sobrevivieron el SHEO o el riesgo de SHEO. La máxima dosis diaria es de 24 microgramos.

La eficacia y seguridad del régimen posológico individualizado de FE 999049 con base en el nivel sérico de HAM y el peso corporal de la mujer han sido confirmadas en un ensayo grande de Fase 3, ESTHER-1 (ensayo basado en la evidencia de estimulación con rFSH humana en Europa y el resto del mundo), realizado en 11 países que incluyen Europa, Norteamérica y Latinoamérica. El ensayo ESTHER-1 contó con 1.326 pacientes de FIV/ICSI que fueron asignadas al azar en proporción 1 :1 a estimulación ovárica controlada con uno de los siguientes tratamientos: 1) FE 999049 en su régimen posológico individualizado con dosis fija diaria a todo lo largo de la estimulación, o 2) un producto aprobado de rFSH derivada de CHO (folitropina alfa, GONAL-F) a una dosis estándar inicial de 150 UI/día seguida de ajustes de la dosis basados en la respuesta folicular del sujeto durante la estimulación. Se demostró que FE 999049 en su régimen posológico individualizado fue no inferior a la folitropina alfa con respecto a la tasa de embarazo en curso (30,7% frente a 31,6%) y la tasa de implantación en curso (35,2% frente a 35,8%). Para la población global, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en términos del número de oocitos recuperados, con un promedio de 10,0 con FE 999049 y 10,4 con folitropina alfa. No obstante, el régimen posológico individualizado de FE 999049 en comparación con folitropina alfa condujo a un número mayor estadísticamente significativo de oocitos recuperados en las pacientes con HAM <15 pmol/L (población en riesgo de hiporrespuesta) con un promedio de 8,0 frente a 7,0 y un número menor estadísticamente significativo de oocitos en las pacientes con HAM >15 pmol/L (población en riesgo de hiperrespuesta) con un promedio de 11,6 frente a 13,3. La pertinencia clínica inmediata de este desplazamiento en la respuesta ovárica con la terapia con FE 999049 fue anotada como un número menor estadísticamente significativo de pacientes con respuesta ovárica extrema comparada con las pacientes de

folitropina alfa, es decir, <4 oocitos entre las pacientes con HAM <15 pmol/L (12% frente a 18%) y >15 o >20 oocitos entre las pacientes con HAM >15 pmol/L (28% frente a 35%, y 10% frente a 16%). El porcentaje de pacientes con respuesta ovárica adecuada, definida para FE 999049 como 8-14 oocitos, fue alcanzado por un número mayor estadísticamente significativo de pacientes tratadas con FE 999049 comparadas con las tratadas con folitropina alfa, es decir, 43% frente a 38%, a pesar de la introducción de ajustes de la dosis durante la estimulación en 37% de las pacientes en el grupo de folitropina alfa en contraposición con régimen posológico individualizado de dosis fija de FE 999049. Se observó un menor valor estadísticamente significativo de la dosis total de gonadotropina en el grupo de FE 999049 comparado con el grupo de producto de rFSH derivado de CHO con un promedio de 90 µg y 104 µg, respectivamente.

El riesgo más serio que se asocia con el tratamiento con gonadotropina es el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). En general, en los ensayos de Fase 3 ESTHER-1, hubo SHEO y/o intervenciones preventivas de SHEO incipiente en 4,4% de los ciclos de FE 999049 y 6,5% de los ciclos de folitropina alfa. Se observaron SHEO moderado/grave y/o intervenciones preventivas de SHEO incipiente con una incidencia de 3,3% y 5,6% de los ciclos de tratamiento con FE 999049 y folitropina alfa, respectivamente.

En estudios anteriores se han informado tasas de SHEO en pacientes japonesas de entre 5% y 28,3%. En el ensayo de Fase 2 con FE 999049 en Japón, la incidencia de SHEO incipiente moderado/grave fue de 19,5% en los sujetos del grupo de FOLLISTIM. A pesar de la variación en la notificación de la incidencia de SHEO, la alta incidencia de SHEO en pacientes japonesas de FIV/ICSI ilustra una clara necesidad en Japón de una opción de tratamiento con un perfil de SHEO más seguro. Sobre la base de más de 1.300 ciclos en el ensayo de Fase 3 ESTHER-1, el régimen posológico individualizado de FE 999049 se asoció con una reducción estadísticamente significativa de la proporción de sujetos con SHEO incipiente y/o intervenciones preventivas de SHEO incipiente en comparación con el régimen estándar de producto de rFSH derivado de CHO, con una incidencia de 4,7% en el grupo de FE 999049 y 6,2% en el grupo de folitropina alfa.

En muchas poblaciones asiáticas (por ejemplo, de Japón, China, Corea del Sur e India), muchas mujeres tienen bajo peso corporal comparadas con las mujeres de EE. UU. y Europa Occidental. Por tanto, existe el riesgo de que administrar una dosis fija, adecuada para la población general de Europa, a pacientes asiáticas/japonesas, podría comportar que estas pacientes más delgadas recibieran una dosis de FSH abiertamente alta en términos de la dosis/ kg peso corporal. Esto a su vez podría conllevar un riesgo de respuesta excesiva y SHEO en estas pacientes. Los protocolos tradicionales de “dosis fija” de FSH pueden ser un factor en algunas tasas altas de SHEO notificadas en Japón.

El protocolo de dosificación que se muestra en la Tabla A hasta cierto punto mitiga este riesgo porque a las pacientes se les calcula la dosis con base en el peso corporal. Sin embargo, las dosis muy bajas de gonadotropinas se pueden asociar con un inadecuado reclutamiento folicular y una respuesta ovárica deficiente. Por tal razón, existe el riesgo de

que el uso de un protocolo de dosificación basado en la Tabla A podría conducir a que las pacientes muy delgadas con HAM alta recibieran una dosis de FSH que puede ser subóptima desde la perspectiva de la eficacia. Por tanto, existe la necesidad de una dosificación efectiva de las pacientes más delgadas (peso <60 kg) con HAM alta a la vez que se reduce el riesgo de estimulación excesiva y SHEO en estas pacientes (que pueden ser más proclives a este riesgo porque tienen HAM alta y bajo peso corporal).

Los solicitantes de la presente identificaron pacientes del ensayo japonés de Fase 2 arriba mencionado (véase también el Ejemplo 2 más adelante) quienes (con base en la HAM y el peso corporal) habrían recibido <6 µg de FE 999049 de acuerdo con el régimen posológico individualizado de FE 999049 mencionado en la Tabla A, pero que en realidad recibieron bien sea 6 µg de FE 999049 o 150 UI de FOLLISTIM de acuerdo con la asignación aleatoria. Esto sucedió solamente en un número muy limitado de pacientes (5 pacientes en el grupo de FE 999049 6 µg, y 3 pacientes en el grupo de FOLLISTIM 150 UI). Para nuestra sorpresa, no se observó una respuesta ovárica de 15 oocitos o más en ninguna de las 5 pacientes del grupo de FE 999049 6 µg pero sí en 2 de 3 pacientes (66,7%) en el grupo de FOLLISTIM 150 UI. También para nuestra sorpresa, no se observó desarrollo folicular excesivo que requiriera estímulo agudo con agonista de la GnRH en ninguna de las 5 pacientes del grupo de FE 999049 6 µg pero sí en 1 de 3 pacientes (33,3%) del grupo de FOLLISTIM 150 UI. Se informó SHEO incipiente en 1 de 5 pacientes (20,0%) del grupo de FE 999049 6 µg y en 1 de 3 pacientes (33,3%) del grupo de FOLLISTIM 150 UI. Estos datos respaldan el uso seguro y eficaz de 6 µg de FE 999049 en pacientes japonesas de FIV/ICSI, incluidas aquellas que tienen peso corporal <60 kg y HAM ≥15 pmol/L.

Los solicitantes para su sorpresa encontraron que es posible especificar una dosis mínima de 6 µg para dar cuenta del peso corporal más bajo de la población japonesa, con la intención de evitar subdosificar a las pacientes japonesas con bajo peso corporal, y con ello mantener la eficacia en estas pacientes, a la vez que se evitan efectos secundarios como el SHEO. Se podrá apreciar que este efecto técnico se aplica a cualquier población asiática, o en realidad a cualquier población que incluya pacientes con bajo peso corporal y HAM alta cualquiera que sea el origen étnico de la paciente.

De acuerdo con la presente invención en un primer aspecto se proporciona una composición (p.ej., una composición farmacéutica) para usar en el tratamiento de la infertilidad en una paciente (p.ej., una paciente de sexo femenino) que tiene HAM >15 pmol/L (por ejemplo, HAM >16 pmol/L, por ejemplo, HAM >19 pmol/L, por ejemplo, HAM >26 pmol/L, por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L) y peso corporal <60 kg, la cual composición comprende una dosis diaria de, o una dosis diaria equivalente a, 6 a 8 µg de FSH recombinante. Preferiblemente, la composición comprende una dosis diaria de 6 a 8 µg de FSH recombinante. Más preferible aún, la composición comprende una dosis diaria de 6 µg de FSH recombinante.

El tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso (o pasos) de determinar el nivel sérico de la HAM y el peso corporal de la paciente. El tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de administrarle la dosis a la paciente que tiene el nivel sérico de HAM y el peso corporal definidos. Por ejemplo, el tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso (o pasos) de determinar el nivel sérico de HAM y el peso corporal de la paciente, y un paso de administrarle la dosis a la paciente que tiene HAM >15 pmol/L (por ejemplo, HAM >16 pmol/L, por ejemplo, HAM >19 pmol/L, por ejemplo, HAM >26 pmol/L, por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L) y peso corporal <60 kg [p.ej., peso corporal <55 kg, por ejemplo, <52 kg, por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg].

El paso de determinar el nivel sérico de HAM de la paciente puede tener lugar hasta doce meses antes de administrarle la dosis por primera vez a la paciente. Preferiblemente, el nivel sérico de HAM de la paciente es determinado (medido) por el inmunoanálisis ELECSYS AMH Plus (disponible en Roche, Suiza, ver www.roche.com). El paso de determinar el peso corporal de la paciente puede tener lugar justo antes (p.ej., 0 a 2 días antes de) de administrarle la dosis por primera vez a la paciente. El paso de determinar el peso corporal de la paciente puede emplear pesas, que son bien conocidas.

La composición (p.ej., la composición farmacéutica) puede ser para utilizarla en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un peso corporal <59 kg, por ejemplo, <56 kg, por ejemplo, <55 kg, por ejemplo, <52 kg, por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg, por ejemplo, <42 kg, por ejemplo, <31,5 kg. La composición (p.ej., la composición farmacéutica) puede ser para utilizarla en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un peso corporal de 40 a 59,9 kg, por ejemplo, para el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un peso corporal de 45 a 55 kg. La composición puede ser para utilizarla en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene HAM >16 pmol/L, por ejemplo, HAM >19 pmol/L, por ejemplo, HAM >26 pmol/L, por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >30 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L.

Preferiblemente, la composición (p.ej., la composición farmacéutica) es para usar para el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un peso corporal <52 kg (por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg) y que tiene HAM >26 pmol/L (por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >30 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L). En este ejemplo el tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de determinar el nivel sérico de HAM y el peso corporal de la paciente, y un paso de administrarle la dosis a una paciente que tiene HAM >26 pmol/L y peso corporal <52 kg.

De acuerdo con la presente invención en un aspecto adicional se proporciona una composición (p.ej., una composición farmacéutica) para usar en el tratamiento de la infertilidad en una paciente (p.ej., una paciente de sexo femenino) identificada (antes del tratamiento) porque tiene HAM >15 pmol/L (por ejemplo, HAM >16 pmol/L, por ejemplo, HAM >19 pmol/L, por ejemplo, HAM >26 pmol/L, por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L) e identificada (antes del tratamiento) porque tiene un peso

corporal <60 kg, la cual composición comprende una dosis diaria de, o una dosis diaria equivalente a, 6 a 8 µg de FSH recombinante. Preferiblemente, la composición comprende una dosis diaria de 6 a 8 µg de FSH recombinante. Más preferible aún, la composición comprende una dosis diaria de 6 µg de FSH recombinante.

El tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de identificar a la paciente (antes del tratamiento) sobre la base de su nivel sérico de HAM y su peso corporal. El tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de administrarle la dosis a la paciente identificada porque tiene el nivel sérico de HAM y el peso corporal definidos. Por ejemplo, el tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de identificar a la paciente (antes del tratamiento) sobre la base de su nivel sérico de HAM y su peso corporal, y un paso de administrarle la dosis a la paciente identificada (antes del tratamiento) porque tiene HAM >15 pmol/L (por ejemplo, HAM >16 pmol/L, por ejemplo, HAM >19 pmol/L, por ejemplo, HAM >26 pmol/L, por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L) e identificada (antes del tratamiento) porque tiene un peso corporal <60 kg [p.ej., peso corporal <55 kg, por ejemplo, <52 kg, por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg].

El paso de identificar a la paciente (antes del tratamiento) sobre la base de su nivel sérico de HAM y su peso corporal puede tener lugar justo antes (p.ej., 0 a 2 días antes) de administrarle la dosis por primera vez a la paciente. El paso de identificar a la paciente puede basarse en un nivel sérico de HAM determinado previamente (p.ej., un nivel sérico de HAM determinado hasta doce meses antes de administrarle la dosis por primera vez a la paciente). Preferiblemente, el nivel sérico de HAM de la paciente es determinado (medido) por el inmunoanálisis ELECSYS AMH Plus (disponible de Roche, de Suiza, ver www.roche.com). El paso de identificar a la paciente puede basarse en un peso corporal de la paciente determinado justo antes (p.ej., 0 a 2 días antes) de administrarle la dosis por primera vez a la paciente. El paso de determinar el peso corporal de la paciente puede emplear pesas, que son bien conocidas. La composición (p.ej., la composición farmacéutica) puede ser para utilizarla en el tratamiento de la infertilidad en una paciente identificada (antes del tratamiento) porque tiene un peso corporal <59 kg, por ejemplo, <56 kg, por ejemplo, <55 kg, por ejemplo, <52 kg, por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg, por ejemplo, <42 kg, por ejemplo, <31,5 kg. La composición (p.ej., la composición farmacéutica) puede ser para utilizarla en el tratamiento de la infertilidad en una paciente identificada (antes del tratamiento) porque tiene un peso corporal de 40 a 59,9 kg, por ejemplo, para el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un peso corporal de 45 a 55 kg. La composición puede ser para utilizarla en el tratamiento de la infertilidad en una paciente identificada (antes del tratamiento) porque tiene HAM >16 pmol/L, por ejemplo, HAM >19 pmol/L, por ejemplo, HAM >26 pmol/L, por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >30 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L.

Preferiblemente, la composición (p.ej., la composición farmacéutica) es para usar para el tratamiento de la infertilidad en una paciente identificada (antes del tratamiento) porque tiene un peso corporal <52 kg (por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg) e identificada

(antes del tratamiento) porque tiene HAM >26 pmol/L (por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >30 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L). En este ejemplo el tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de identificar a la paciente (antes del tratamiento) sobre la base de su nivel sérico de HAM y su peso corporal, y un paso de administrarle la dosis a la paciente identificada (antes del tratamiento) porque tiene HAM >26 pmol/L, e identificada (antes del tratamiento) porque tiene un peso corporal <52 kg.

Preferiblemente, la FSH es una FSH recombinante (rFSH). Preferiblemente, la rFSH (p.ej., FSH recombinante derivada de una línea celular humana) incluye sialilación a2,3 y a2,6. La FSH (rFSH) para usar de acuerdo con la invención puede tener de 1% a 99% de la sialilación total como sialilación a2,3. La FSH (rFSH) de acuerdo con la invención puede tener de 1% a 99% de la sialilación total como sialilación a2,6. Preferiblemente, 80 a 95%, por ejemplo, 80 a 90%, por ejemplo, 82 a 89%, por ejemplo, 85 a 89% de la sialilación total es sialilación a2,3. Preferiblemente, 5 a 20%, por ejemplo, 10 a 20%, por ejemplo, 11 a 18%, por ejemplo, 11 a 15%, de la sialilación total es sialilación a2,6. Por sialilación se entiende la cantidad de residuos de ácido siálico presentes en las estructuras de carbohidrato de la FSH. Sialilación a2,3 significa sialilación en la posición 2,3 (como es bien conocido en el estado de la técnica) y a2,6 significa sialilación en la posición 2,6 (también bien conocido en el estado de la técnica). Así las cosas, “% de la sialilación total puede ser sialilación a2,3 ” se refiere al % del número total de residuos de ácido siálico presentes en la FSH que están sialilados en la posición 2,3. El término “% de la sialilación total es sialilación a2,6” se refiere al % del número total de residuos de ácido siálico presentes en la FSH que están sialilados en la posición 2,6. La rFSH puede estar presente como una isoforma única o como una mezcla de isoformas.

La composición puede ser para utilizarla en el tratamiento de la infertilidad en una paciente asiática (p.ej., paciente japonesa, china, coreana, india, por ejemplo, una paciente de origen étnico Han, Yamato o coreano).

De acuerdo con la presente invención en un aspecto adicional se proporciona un medicamento para el tratamiento de la infertilidad en una paciente asiática (p.ej., japonesa, china, coreana, india) que comprende hormona foliculoestimulante (FSH), preferiblemente, FSH recombinante; que se caracteriza porque el medicamento se le administra a una paciente asiática (p.ej., japonesa, china, coreana, india) identificada (antes del tratamiento) porque tiene un nivel sérico de HAM ≥ 15 pmol/L (por ejemplo, HAM >16 pmol/L, por ejemplo, HAM >19 pmol/L, por ejemplo, HAM >28 pmol/L) e identificada (antes del tratamiento) porque tiene un peso corporal menor de 60 kg; y que se caracteriza porque el medicamento se le administra a una dosis diaria de, o dosis diaria equivalente a, 6 a 8 μ g de FSH recombinante. Preferiblemente, la dosis diaria es de 6 a 8 μ g de FSH recombinante. Más preferible aún, la dosis diaria es de 6 μ g de FSH recombinante.

El tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de identificar a la paciente (antes del tratamiento) sobre la base de su nivel sérico de HAM y su peso corporal. El tratamiento de

la infertilidad puede incluir un paso de administrarle la dosis a la paciente identificada porque tiene el nivel sérico de HAM y el peso corporal definidos. Por ejemplo, el tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de identificar a la paciente (antes del tratamiento) sobre la base de su nivel sérico de HAM y su peso corporal, y un paso de administrarle la dosis a la paciente identificada (antes del tratamiento) porque tiene HAM >15 pmol/L (por ejemplo, HAM >16 pmol/L, por ejemplo, HAM >19 pmol/L, por ejemplo, HAM >26 pmol/L, por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L) e identificada (antes del tratamiento) porque tiene un peso corporal <60 kg [p.ej., peso corporal <55 kg, por ejemplo, <52 kg, por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg].

El paso de identificar a la paciente (antes del tratamiento) sobre la base de su nivel sérico de HAM y su peso corporal puede tener lugar justo antes (p.ej., 0 a 2 días antes) de administrarle la dosis por primera vez a la paciente. El paso de identificar a la paciente puede basarse en un nivel sérico de HAM determinado previamente (p.ej., un nivel sérico de HAM determinado hasta doce meses antes de administrarle la dosis por primera vez a la paciente). Preferiblemente, el nivel sérico de HAM de la paciente es determinado (medido) por el inmunoanálisis ELECSYS AMH Plus (disponible en Roche, de Suiza, ver www.roche.com). El paso de identificar a la paciente puede basarse en un peso corporal de la paciente determinado justo antes (p.ej., 0 a 2 días antes) de administrarle la dosis por primera vez a la paciente. El paso de determinar el peso corporal de la paciente puede emplear pesas, que son bien conocidas.

En este contexto, “día uno de tratamiento”, también denominado “día uno de estimulación”, se refiere al primer día en el cual la dosis de FSH (p.ej., recombinante) se le administra a la paciente. El día uno de tratamiento (estimulación) puede tener lugar en el día 1, 2 o 3, preferiblemente, el día 2 o el día 3, del ciclo menstrual de la paciente. En otras palabras, el día uno de tratamiento (estimulación) puede ser uno, dos o tres días, preferiblemente, dos o tres días, después de que la paciente comienza su sangrado menstrual, como es bien conocido en el estado de la técnica.

La dosis de FSH se inicia en el día uno de tratamiento y puede continuar durante dos a veinte días, por ejemplo, continuar durante 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 días. La dosis de FSH se inicia en el día uno de tratamiento y puede continuar durante siete a trece días, por ejemplo, nueve a trece días, por ejemplo, 10 a 13 días, por ejemplo, 10 a 11 días. La dosis de FSH puede ser administrada a una dosis equivalente a las dosis diarias arriba mencionadas. Por ejemplo, la composición puede ser para administrar a una dosis de 18 µg de FSH cada tres días (p.ej., para administrar en días los 1, 4, 7 y así sucesivamente). La composición (p.ej., la composición farmacéutica) o el medicamento pueden ser administrados después de pretratar a la paciente con una composición farmacéutica (diferente) la cual suprime la producción endógena de gonadotropina antes de día uno de tratamiento con FSH (p.ej., después de que el sujeto ha sido (pre)tratado con un esteroide, un agonista de la GnRH, un antagonista de la GnRH etc.). En este contexto, el término “pretratado” o “pretratamiento”

se refiere a la administración de la composición farmacéutica que suprime la producción endógena de gonadotropina antes de día uno de tratamiento con FSH y hCG. Esto es bien conocido en el estado de la técnica. Así pues, la composición (p.ej., la composición farmacéutica) o el medicamento pueden ser para administrar 12 a 16, p.ej., 13 a 15, p.ej., 14 días después de la administración (p.ej., después de la iniciación de la administración, p.ej., después de la iniciación de la administración diaria) de un agonista de la GnRH (p.ej., Synarel, Lupron, Decapeptyl). El producto puede ser para administrar con un agonista de la GnRH.

En otros ejemplos, la composición (p.ej., la composición farmacéutica) o el medicamento pueden ser para administrar antes de la administración de un antagonista de la GnRH (p.ej., ganirelix, cetrorelix), por ejemplo, para administrar cinco o seis días antes de la administración de un antagonista de la GnRH. El producto puede ser para administrar con un antagonista de la GnRH.

Preferiblemente, la composición (p.ej., la composición farmacéutica) o el medicamento son para administrar antes de la administración de una dosis alta (ovulatoria) de hCG (por ejemplo, 4.000 a 11.000 UI de hCG, p.ej., 5.000 UI de hCG, 10.000 UI de hCG etc.; o 150 a 350 microgramos de hCG recombinante, por ejemplo, 250 microgramos de hCG recombinante) para inducir la maduración folicular final.

Las anteriores dosis pueden ser usadas para el tratamiento de la infertilidad en el primer protocolo de estimulación de la paciente (sujeto). Puede apreciarse que para ciclos de estimulación adicionales, las dosis se pueden ajustar de acuerdo con la respuesta ovárica real del primer ciclo.

Los solicitantes han diseñado protocolos “individualizados” de EOC que se caracterizan porque se usan dosis específicas de FSH recombinante que tienen características específicas para tratar a las pacientes con base en sus niveles específicos de HAM, aumentando así la probabilidad de una respuesta adecuada a la estimulación (p.ej., en pacientes que tienen un bajo potencial de respuesta), y/o un menor riesgo de SHEO (p.ej., en pacientes clasificadas como respondedoras altas o excesivas).

El nivel sérico de HAM puede ser determinado (p.ej., medido) por cualquier método conocido en el estado de la técnica. El nivel sérico de HAM puede ser medido usando el ensayo de inmunosorbencia ligado a enzimas AMH Gen-II, un kit (Beckman Coulter, Inc., Webster, Texas). Este ensayo puede detectar concentraciones de HAM mayores de 0,57 pmol/L con un límite mínimo de cuantificación de 1,1 pmol/L. El nivel sérico de HAM puede ser medido usando el ensayo automatizado AMH ACCESS (Beckman Coulter, Inc., Webster, Texas). Preferiblemente, el nivel sérico de HAM es medido usando el ensayo de HAM Elecsys® de Roche Diagnostics. Se pueden usar otros métodos.

En este contexto, los valores séricos de HAM generalmente se citan en términos de pmol/L. Este valor se puede convertir a ng/mL usando la ecuación de conversión 1 ng/ml HAM = 7,1 pmol/L HAM. En este contexto los términos “paciente” y “sujeto” se usan de forma intercambiable. En este contexto el término “tratamiento de la infertilidad” incluye el

tratamiento de la infertilidad por medio de estimulación ovárica controlada (EOC) o por métodos que incluyen un paso o etapa de estimulación ovárica controlada (EOC) como, por ejemplo, inseminación intrauterina (IUI), fertilización *in vitro* (FIV), o inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI). El término “tratamiento de la infertilidad” incluye el tratamiento de la infertilidad mediante inducción de la ovulación (IO) o usando métodos que incluyen un paso o etapa de inducción de la ovulación (IO). El término “tratamiento de la infertilidad” incluye el tratamiento de la infertilidad en un sujeto que tiene infertilidad tubárica o inexplicada, lo cual incluye el tratamiento de la infertilidad en un sujeto que tiene endometriosis como, por ejemplo, endometriosis en etapa I o etapa II, y/o en un sujeto que tiene infertilidad anovulatoria como, por ejemplo, infertilidad anovulatoria tipo II de la OMS, y/o en un sujeto que tiene una pareja con infertilidad de factor masculino. El producto (o la composición) puede ser para (usar en) el tratamiento de la infertilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene endometriosis como, por ejemplo, en un sujeto que tiene endometriosis en etapa I o etapa II, según el sistema de clasificación de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM) para la diversas etapas de la endometriosis, (siendo la etapa IV la más grave y la etapa I la menos grave) [American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67,817 821.].

La composición o el medicamento pueden ser para (usar en) el tratamiento de la infertilidad (y/o para estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene un nivel sérico normal de FSH de 1 a 16 UI/L, por ejemplo, 1 a 12 UI/L, al comienzo de la fase folicular.

La composición o el medicamento pueden ser para (usar en) el tratamiento de la infertilidad (y/o para estimulación ovárica controlada) en un sujeto de 18 a 42 años, por ejemplo, de 25 a 37 años. El producto puede ser para (usar en) el tratamiento de la infertilidad (y/o para estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene IMC >1 y IMC <35 kg/m², por ejemplo, un sujeto que tiene IMC >18 y IMC <25 kg/m², por ejemplo, un sujeto que tiene IMC >20 y IMC <25 kg/m².

La rFSH puede ser producida o expresada en una línea celular humana como, por ejemplo, una línea celular Per.C6, una línea celular HEK293, una línea celular HT1080, etc. Esto puede simplificar (y hacer más eficiente) el método de producción porque la manipulación y el control, p.ej., del medio de crecimiento celular para retener la sialilación puede ser menos crítico que con los procesos conocidos. El método también puede ser más eficiente porque se produce poca rFSH básica comparada con la producción de los productos conocidos de rFSH; se produce más rFSH ácida y la separación/eliminación de la FSH básica es menos problemática. La rFSH puede ser producida o expresada en una línea celular PER.C6®, una línea celular derivada de la PER.C6® o una línea celular PER.C6® modificada. La rFSH que es producida o expresada en una línea celular humana (p.ej., línea celular PER.C6®, línea celular HEK293, línea celular HT1080 etc.) incluirá

algo de ácido siálico enlazado a a2,6s (sialilación a2,6) proporcionado por la actividad de sialiltransferasa endógena [de la línea celular] e incluirá algo de ácido siálico enlazado a a2,3s (sialilación a2,3) proporcionado por la actividad de la sialiltransferasa endógena. La línea celular puede ser modificada usando a2,3-sialiltransferasa. La línea celular puede ser modificada usando a2,6-sialiltransferasa. Como alternativa o adicionalmente, la rFSH puede incluir ácido siálico enlazado a a2,6s (sialilación a2,6) proporcionada por actividad de sialiltransferasa endógena [de la línea celular]. En este contexto, el término “FSH recombinante de origen humano” significa FSH recombinante que es producida o expresada en una línea celular humana (p.ej., FSH recombinante obtenida por ingeniería genética de una línea celular humana).

La rFSH puede ser producida usando sialiltransferasa a2,3 y/o a2,6. En un ejemplo, la rFSH es producida usando sialiltransferasa a2,3. La rFSH puede incluir ácido siálico enlazado a a2,6s (sialilación a2,6) proporcionada por la actividad de la sialiltransferasa endógena.

La composición puede ser una composición farmacéutica. La composición farmacéutica es para el tratamiento de la infertilidad. El tratamiento de la infertilidad puede comprender tecnologías de reproducción asistida (TRA), inducción de la ovulación o inseminación intrauterina (IUI). La composición farmacéutica puede ser utilizada, por ejemplo, en indicaciones médicas en las cuales se usan preparaciones conocidas de FSH.

La composición o el medicamento pueden ser formulados en composiciones bien conocidas para cualquier vía de administración de un fármaco, p.ej., oral, rectal, parenteral, transdérmica (p.ej., tecnología de parche), intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, local (polvos, pomadas o gotas) o como un aerosol bucal o nasal. Una composición típica comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, como solución acuosa, excipientes no tóxicos, incluidos sales y preservativos, amortiguadores y similares, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences fifteenth edition (Matt Publishing Company, 1975), páginas 1405 a 1412 y 1461-87, y el Formulario Nacional XIV decimacuarta edición (American Pharmaceutical Association, 1975), entre otros.

Algunos ejemplos de vehículos, diluyentes, portadores o solventes farmacéuticos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de esta, aceites vegetales (como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Las composiciones o medicamentos de la presente invención también pueden contener aditivos como, pero sin limitaciones, preservativos, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes surfactantes y agentes dispersantes. Se pueden incluir agentes antibacterianos y antimicóticos para prevenir el crecimiento de microorganismos que incluyen, por ejemplo, m-cresol, alcohol bencílico, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Si se incluye un preservativo, se prefieren alcohol bencílico, fenol y/o m-cresol; sin embargo, el preservativo de ninguna manera se limita a estos ejemplos.

Además, puede ser deseable incluir agentes isotónicos como azúcares, cloruro de sodio, y similares.

La composición o el medicamento pueden comprender además una sal que comprende un catión de metal alcalino farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo compuesto por sales de Na^{+} o K^{+} , o una combinación de estas. Preferiblemente, la sal es una sal de Na^{+} como, por ejemplo, NaCl o Na_2SO_4 . Preferiblemente, la composición o el medicamento comprenden FSH recombinante y uno o más de Polisorbato 20, L-metionina, fenol, sulfato disódico y amortiguador de fosfato de sodio.

En algunos casos resulta deseable una acción prolongada para desacelerar la absorción de la FSH (y otros ingredientes activos, si están presentes) de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr con el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La tasa de absorción de la FSH entonces depende de su tasa de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma combinada de FSH administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo la combinación de FSH en un vehículo oleoso. Se pueden hacer formas inyectables de depósito formando matrices de microencapsulación de la FSH (y otros agentes, si están presentes) en polímeros biodegradables como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción de FSH a polímero y la naturaleza del polímero empleado, la tasa de liberación de FSH puede ser controlada. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen polivinilpirrolidona, poli(ortoésteres), poli(anhídridos) etc. Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando la FSH en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones inyectables pueden ser esterilizadas, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersadas en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes del uso. Las formulaciones inyectables pueden suministrarse en cualquier recipiente adecuado como, p.ej., vial, jeringa prellenada, cartuchos de inyección, y similares.

La composición o el medicamento pueden ser formulados para un solo uso o para múltiples usos (múltiples dosis). Si la composición o el medicamento son formulados para uso múltiple, se prefiere incluir un preservativo. Si se incluye un preservativo, se prefieren alcohol bencílico, fenol y/o m-cresol; sin embargo, el preservativo de ninguna manera se limita a estos ejemplos. La composición o el medicamento formulados para un solo uso o para uso múltiple pueden además comprender una sal que comprende un catión de metal alcalino farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo compuesto por sales de Na^{+} o K^{+} , o una combinación de estas. Preferiblemente, la sal es una sal de Na^{+} como, por ejemplo, NaCl .

La composición o el medicamento pueden ser incluidos en un recipiente como un vial, cartucho prellenado (p.ej., para administración única o múltiple) o un dispositivo de inyección como un "lápiz" p.ej., para administración de múltiples dosis.

La composición o el medicamento pueden ser una formulación (p.ej., formulación inyectable) que incluye FSH (opcionalmente con hCG, LH, actividad de LH, etc.) La actividad de LH, si está presente, puede originarse en LH o gonadotropina coriónica humana, hCG. Si hay más de un ingrediente activo (es decir, FSH y p.ej., hCG o LH) estos pueden ser adecuados para administrar por separado o conjuntamente. Si se administran por separado, la administración puede ser secuencial. La composición o el medicamento pueden ser suministrados en cualquier empaque adecuado. Por ejemplo, la composición o el medicamento pueden incluir un número de recipientes (p.ej., jeringas prellenadas o viales) que contienen bien sea FSH o hCG, o una combinación (o combinación) de FSH y hCG. La hCG puede ser hCG recombinante o hCG urinaria. Si la composición o el medicamento incluyen varios recipientes (p.ej., jeringas prellenadas o viales) que contienen FSH como, p.ej., FSH recombinante, cada recipiente puede incluir la misma cantidad de FSH. Uno o más recipientes pueden incluir diferentes cantidades de FSH. Las jeringas o viales pueden venir empacadas en un empaque blíster u otro medio para mantener la esterilidad. Cualquier composición o medicamento opcionalmente puede contener instrucciones para usar las formulaciones de FSH (y p.ej., la hCG si está presente). El pH y la concentración exacta de los diferentes componentes de la composición farmacéutica se ajustan de conformidad con la práctica habitual de este campo. Ver GOODMAN AND GILMAN'S THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS, 7th ed. En una modalidad preferida, la composición o el medicamento de la invención se suministran como composiciones para administración parenteral. Los métodos generales para la preparación de las formulaciones parenterales son conocidos del estado de la técnica y se describen en REMINGTON; THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, supra, páginas 780-820. Las composiciones parenterales pueden suministrarse en formulación líquida o como un sólido el cual se va a mezclar con un medio estéril inyectable justo antes de la administración. En una modalidad especialmente preferida, las composiciones parenterales se suministran en forma posológica unitaria para asegurar la facilidad de la administración y la uniformidad de la dosificación.

De acuerdo con la presente invención en un aspecto adicional se proporciona un método de tratamiento de la infertilidad que comprende: Un paso de administrar una dosis diaria de, o una dosis diaria equivalente a, 6 a 8 µg de FSH recombinante, a una paciente (p.ej., una paciente de sexo femenino) que tiene HAM >15 pmol/L (por ejemplo, HAM >16 pmol/L, por ejemplo, HAM >19 pmol/L, por ejemplo, HAM >26 pmol/L, por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L) y peso corporal <60 kg [p.ej., peso corporal <55 kg, por ejemplo, <52 kg, por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg, por ejemplo, <42 kg, por ejemplo, <31,5 kg]. Preferiblemente, la dosis diaria es 6 a 8 µg de FSH recombinante. Más preferible aún, la dosis diaria es de 6 µg de FSH recombinante.

El método puede incluir un paso de determinar el nivel sérico de HAM y el peso corporal de la paciente. El método puede incluir un paso de administrarle la dosis a la paciente que tiene el nivel sérico de HAM y el peso corporal definidos. Por ejemplo, el método puede incluir un paso de determinar el nivel sérico de HAM y el peso corporal de la paciente, y un paso de administrarle la dosis a la paciente que tiene HAM >15 pmol/L (por ejemplo, HAM >16 pmol/L, por ejemplo, HAM >19 pmol/L, por ejemplo, HAM >26 pmol/L, por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L) y peso corporal <60 kg (p.ej., peso corporal <55 kg, por ejemplo, <52 kg, por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg, por ejemplo, <42 kg, por ejemplo, <31,5 kg).

De acuerdo con la presente invención en un aspecto adicional se proporciona un método de tratamiento de la infertilidad que comprende un paso de administrar una dosis diaria de, o una dosis diaria equivalente a, 6 a 8 µg de FSH recombinante a una paciente (p.ej., una paciente de sexo femenino) identificada (antes del tratamiento) porque tiene HAM >15 pmol/L (por ejemplo, HAM >16 pmol/L, por ejemplo, HAM >19 pmol/L, por ejemplo, HAM >26 pmol/L, por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L) e identificada (antes del tratamiento) porque tiene un peso corporal <60 kg (p.ej., peso corporal <55 kg, por ejemplo, <52 kg, por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg). Preferiblemente, la dosis diaria es 6 a 8 µg de FSH recombinante. Más preferible aún, la dosis diaria es de 6 µg de FSH recombinante.

El método puede incluir un paso de identificar a la paciente (antes del tratamiento) sobre la base de su nivel sérico de HAM y su peso corporal. El método puede incluir un paso de administrarle la dosis a una paciente identificada porque tiene el nivel sérico de HAM y el peso corporal definidos. Por ejemplo, el método puede incluir un paso de identificar a la paciente (antes del tratamiento) sobre la base de su nivel sérico de HAM y su peso corporal, y un paso de administrarle la dosis a la paciente identificada (antes del tratamiento) porque tiene HAM >15 pmol/L (por ejemplo, HAM >16 pmol/L, por ejemplo, HAM >19 pmol/L, por ejemplo, HAM >26 pmol/L, por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L) e identificada (antes del tratamiento) porque tiene un peso corporal <60 kg [p.ej., peso corporal <55 kg, por ejemplo, <52 kg, por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg].

El método puede ser para utilizarlo en el tratamiento de la infertilidad en una paciente asiática (p.ej., japonesa, china, coreana, india).

Preferiblemente, la paciente tiene (es identificada porque tiene) un peso corporal <52 kg (por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg) y tiene (es identificada porque tiene) HAM >26 pmol/L (por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >30 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L).

Preferiblemente, la FSH es una FSH recombinante (rFSH). Preferiblemente, la rFSH (p.ej., FSH recombinante derivada de una línea celular humana) incluye sialilación a2,3 y a2,6. La FSH (rFSH) para usar de acuerdo con la invención puede tener de 1% a 99% de la sialilación total como sialilación a2,3. La FSH (rFSH) de acuerdo con la invención puede

tener de 1% a 99% de la sialilación total como sialilación a2,6. Preferiblemente, de 80 a 95%, por ejemplo, 80 a 90%, por ejemplo, 82 a 89%, por ejemplo, 85 a 89% de la sialilación total es sialilación a2,3. Preferiblemente, de 5 a 20%, por ejemplo, 10 a 20%, por ejemplo, 11 a 18%, por ejemplo, 11 a 15%, de la sialilación total es sialilación a2,6. Por sialilación se entiende la cantidad de residuos de ácido siálico presentes sobre las estructuras de carbohidrato de la FSH. La sialilación a2,3 significa sialilación en la posición 2,3 (como es bien conocido en el estado de la técnica) y la sialilación a2,6 en la posición 2,6 (también bien conocido en el estado de la técnica). Así las cosas “% de la sialilación total puede ser sialilación a2,3” se refiere al % del número total de residuos de ácido siálico presentes en la FSH que están sialilados en la posición 2,3. El término “% de la sialilación total es sialilación a2,6” se refiere al % del número total de residuos de ácido siálico presentes en la FSH que están sialilados en la posición 2,6. La rFSH puede estar presente como una isoforma única o como una mezcla de isoformas.

De acuerdo con la presente invención en un aspecto se proporciona una composición para usar en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene HAM >26 pmol/L y peso corporal <52 kg, la cual composición comprende una dosis diaria de 6 a 8 µg de FSH recombinante. Preferiblemente, la paciente tiene (es identificada porque tiene) un peso corporal <52 kg (por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg) y tiene (es identificada porque tiene) HAM >26 pmol/L (por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >30 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L). De acuerdo con la presente invención en otro aspecto se proporciona una composición para usar en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene HAM >26 pmol/L y peso corporal <61 kg, la cual composición comprende una dosis diaria de, o una dosis diaria equivalente a, 6 a 8 µg de FSH recombinante. Preferiblemente, la paciente tiene (es identificada porque tiene) un peso corporal <52 kg (por ejemplo, <50 kg, por ejemplo, <45 kg) y tiene (es identificada porque tiene) HAM >26 pmol/L (por ejemplo, HAM >28 pmol/L, por ejemplo, HAM >30 pmol/L, por ejemplo, HAM >40 pmol/L).

Descripción detallada de la invención

La presente invención será ahora descrita en más detalle con referencia a los siguientes ejemplos y la Figura 1 que presenta el peso corporal y la HAM de todas las pacientes del ensayo clínico japonés de Fase II examinado en el análisis retrospectivo del Ejemplo 3, e indica si el protocolo de dosificación que aparece en la Tabla A arriba especificaría una dosis <6 µg de Rekovelle® (rombos) o >6µg de Rekovelle.

EJEMPLO 1 – Rekovelle

Rekovelle® es una FSH recombinante expresada en un línea celular PER.C6® sometida a ingeniería genética por los métodos revelados en WO2013/020996 y WO2009/127826A. El titular de la autorización de comercialización de Rekovelle® es Ferring Pharmaceuticals A/S de Kay Fiskers Plads 11, 2300 Copenhagen S, Dinamarca, y está disponible en el Reino Unido en Ferring Pharmaceuticals de Drayton Hall, Church Road, West Drayton, UB7 7PS, Reino Unido.

La sustancia activa de Rekovelle ® es folitropina delta (FE999049). Rekovelle es altamente sialilado e incluye sialilación a2,3 y a2,6, en donde cerca de 85% a 90% de la sialilación total es sialilación a2,3 y cerca de 10% a 15% de la sialilación total es sialilación a2,6.

REKOVELLE es una solución transparente e incolora para inyección (inyección). Está disponible en empaques de 1 cartucho y 3 agujas para lápiz de inyección. Cada cartucho de múltiples dosis contiene 12 microgramos de folitropina delta en 0,36 mililitros de solución. Un mililitro de solución contiene 33,3 microgramos de folitropina delta en cada mililitro de solución. Los demás ingredientes son fenol, polisorbato 20, L-metionina, sulfato de sodio decahidratado, sulfato disódico dodecahidratado, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sodio y agua para inyecciones.

Ejemplo 2 – Un ensayo aleatorizado, ciego para el evaluador, estratificado por HAM, de dosis respuesta en pacientes japonesas de FIV/ICSI sometidas a estimulación ovárica controlada con folitropina delta

Un ensayo aleatorizado, controlado, ciego para el evaluador, de grupos paralelos, multicéntrico de Fase 2 estratificado por niveles de hormona antimülleriana (HAM) se llevó a cabo en pacientes de FIV/ICSI en Japón, con el objeto de determinar la relación dosis-respuesta de FE 999049 y el número de oocitos recuperados. La asignación aleatoria fue estratificada de acuerdo con los niveles de HAM en el tamizaje; HAM baja (5,0-14,9 pmol/L) o HAM alta (15,0-44,9 pmol/L). Hubo 158 pacientes, de 20 a 39 años (promedio de edad 33,7 años) sometidas a EOC con tres niveles de dosis de FE 999049, folitropina delta (Ferring Pharmaceuticals). Las dosis de FE 999049 fueron de 6 µg/día, 9 µg/día y 12 µg/día y también se incluyó una terapia estándar del producto de rFSH aprobado (FOLLISTIM, MSD, 150 UI/día) como control. En el momento presente, la folitropina beta (FOLLISTIM) es el único producto medicinal aprobado en Japón para estimulación ovárica controlada en ciclos de FIV/ICSI.

Las pacientes fueron asignadas al azar a dosis fijas de 6 µg/día, 9 µg/día y 12 µg/día de FE 999049 (n=17) o 150 UI de folitropina beta (n=41). La asignación aleatoria fue estratificada de acuerdo con el nivel de HAM [HAM baja = 5,0-14,9 pmol/L; HAM alta = 15,0 a 44,9 pmol/L; Elecsys ® AMH, Roche Diagnostics). La gonadotropina se inició en el día 2-3 del ciclo menstrual. Se adicionó Ganrelix 0,25 mg/día desde el día 6 de la estimulación y el estímulo agudo de la maduración folicular final se hizo en el día en el cual se observaron >3 folículos con un diámetro >17 mm. El SHEO se valoró usando la clasificación de Golan.

La dosis diaria fue fija a lo largo de todo el periodo de estimulación. Se observó una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa para FE 999049 con respecto al número de oocitos recuperados en la población global y en cada estrato de asignación aleatoria de HAM. Se alcanzaron tasas de embarazo aceptables con todas las dosis de FE 999049.

Las pacientes no recibieron las dosis con base en el peso corporal en este ensayo y ninguna paciente recibió una dosis de FE 999049 menor de 6 µg/día. Ninguna paciente de este ensayo fue identificada antes del tratamiento por la combinación de HAM y peso corporal.

Ejemplo 3 – Análisis retrospectivo del ensayo de Fase II

En varios países asiáticos (por ejemplo, Japón, China, Corea del Sur e India), muchas mujeres tienen un peso corporal bajo en comparación con las mujeres de EE. UU. y Europa Occidental. Por tanto, existe el riesgo de que administrar una dosis fija, adecuada para la población general de Europa, a pacientes asiáticas/japonesas, podría llevar a que pacientes de bajo peso recibieran una dosis de FSH alta en términos de la dosis/kg de peso corporal. Esto a su vez podría conllevar un riesgo de respuesta excesiva y SHEO en estas pacientes. Los protocolos tradicionales de “dosis fija” de FSH pueden ser un factor en algunas tasas altas informadas de SHEO en estudios japoneses.

El protocolo de dosificación que aparece en la Tabla A arriba hasta cierto punto mitiga este riesgo porque las pacientes reciben la dosis basada en el peso corporal. Con todo, las dosis muy bajas de gonadotropinas potencialmente se asocian con un reclutamiento folicular inadecuada y una respuesta ovárica deficiente. Por esta razón existe un riesgo de que dosificar de acuerdo con el protocolo de la Tabla A podría comportar que pacientes muy delgadas con HAM alta recibieran una dosis de FSH que puede ser subóptima desde la perspectiva de la eficacia. Por tanto, existe la necesidad de una dosificación efectiva para las pacientes más delgadas (peso <60 kg) con HAM alta al tiempo que se reduce el riesgo de estimulación excesiva y de SHEO en estas pacientes (que pueden estar más predispuestas a este riesgo porque tienen HAM alta y peso corporal bajo). En general en el ensayo japonés de Fase II, no hubo preocupaciones de seguridad con la dosis de FE 999049 de 6 µg. El perfil de seguridad de las pacientes del ensayo japonés de Fase II que tenían un peso corporal <60 kg ha sido investigado retrospectivamente. Como contexto para las observaciones en el grupo de FE 999049 6 µg, también se muestran los datos del grupo de referencia de terapia con FOLLISTIM. La Tabla 1 muestra los parámetros de seguridad pertinentes para la respuesta ovárica.

Tabla 1 Comparación de los parámetros de seguridad de la respuesta ovárica para sujetos <60 kg expuestos a 6 µg de FE 999049 o 150 UI de FOLLISTIM – en general

	FE 999049 6 µg (N=29)		FOLLISTIM 150 UI (N=33)	
	n	%	n	%
SHEO incipiente	4	13,8%	8	24,2%
SHEO incipiente moderado/grave	3	10,3%	7	21,2%
Estímulo agudo con agonista de la GnRH			1	3,0%
15-19 oocitos recuperados	1	3,4%	5	15,2%
>=20 oocitos recuperados			2	6,1%

Entre las pacientes que tienen peso corporal <60 kg, el número total de pacientes con SHEO incipiente fue de 4 (13,8%) en el grupo de FE 999049 6 µg y 8 (24,2%) en el grupo de FOLLISTIM 150 UI. El SHEO incipiente moderado/grave se informó en 3 (10,3%) pacientes y 7 (21,2%) pacientes en los grupos de 6 µg de FE 999049 y 150 UI de FOLLISTIM, respectivamente. Además, la cosecha de oocitos por encima de la respuesta apropiada de 8-14 oocitos solo se observó en 1 (3,4%) paciente en el grupo de FE 999049 6 µg en contraposición con 7 (21,2%) pacientes en el grupo de FOLLISTIM 150 UI. No se observó desarrollo folicular excesivo hasta el punto en que se requiriera el estímulo agudo con agonista de la GnRH en ninguna paciente del grupo de FE 999049 6 µg, pero sí se presentó en 1 paciente del grupo de FOLLISTIM 150 UI. Así las cosas, el perfil de seguridad de la respuesta ovárica en pacientes con peso <60 kg parece mejorar con 6 µg de FE 999049 en comparación con 150 UI de FOLLISTIM.

La Tabla 1 cubre a todas las pacientes con peso corporal <60 kg, con independencia de nivel de HAM. Todas las pacientes con HAM <15 pmol/L recibirán 12 µg de FE 999049. Por esta razón, la situación en la cual una paciente puede tener una dosis calculada <6 µg pero recibir 6 µg solo es aplicable a pacientes con HAM >15 pmol/L. Los datos de las pacientes del ensayo japonés de Fase II que tenían peso corporal <60 kg y HAM >15 pmol/L se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2 Comparación de los parámetros de seguridad de la respuesta ovárica en sujetos <60 kg expuestos a 6 µg de FE 999049 o 150 UI de FOLLISTIM – estrato de HAM alta

	FE 999049 6 µg (N=18)		FOLLISTIM 150 UI (N=22)	
	N	%	n	%
SHEO incipiente	4	22,2%	7	31,8%
SHEO incipiente moderado/grave	3	16,7%	6	27,3%
Estímulo agudo con agonista de la GnRH			1	4,5%
15-19 oocitos recuperados	1	5,6%	4	18,2%
>=20 oocitos recuperados			2	9,1%

Entre las pacientes que tenían peso corporal <60 kg y HAM >15 pmol/L, el número total de pacientes con SHEO incipiente fue de 4 (22.2%) en el grupo de FE 999049 6 µg y 7 (31,8%) en el grupo de FOLLISTIM 150 UI. El SHEO moderado/grave fue la gravedad más frecuente entre los casos de SHEO incipiente y se informó en 3 (16,7%) pacientes del grupo de FE 999049 6 µg y 6 (27,3%) pacientes del grupo de FOLLISTIM 150 UI. Aunque solo 1 (5,6%) paciente del grupo de FE 999049 6 µg tuvo 15-19 oocitos recuperados, esto sucedió en 4 (18,2%) pacientes del grupo de FOLLISTIM 150 UI en las cuales adicionalmente 2 (9,1%) pacientes tuvieron ≥20 oocitos. El estímulo agudo con agonista de la GnRH debido a desarrollo folicular excesivo no se necesitó en el grupo de FE 999049 6 µg pero sí en una 1 paciente del grupo de FOLLISTIM 150 UI. Así las cosas, la estimulación ovárica controlada con 6 µg de FE 999049 en pacientes con peso <60 kg y

con HAM >15 pmol/L se asoció con menos riesgo de SHEO incipiente y menos riesgo de respuesta ovárica excesiva que la estimulación ovárica controlada con 150 UI de FOLLISTIM.

Con respecto al perfil de eventos adversos en pacientes con peso corporal <60 kg, la frecuencia de eventos adversos juzgados por el investigador como relacionados con el medicamento empleado para la estimulación ovárica controlada fue de 20,7% en el grupo de FE 999049 6 µg y 33,3% en el grupo de FOLLISTIM 150 UI. Entre las pacientes con peso corporal <60 kg y HAM >15 pmol/L, la frecuencia de eventos adversos relacionados fue de 27,8% en el grupo de FE 999049 6 µg y 36,4% en el grupo de FOLLISTIM 150 UI.

Desde la perspectiva de eficacia, la tasa clínica de embarazo por ciclo con transferencia en pacientes con peso corporal <60 kg fue de 40,0% en el grupo de FE 999049 6 µg y 21,7% en el grupo de terapia estándar. Para pacientes con peso corporal <60 kg y HAM >15 pmol/L, la tasa clínica de embarazo por ciclo con transferencia fue de 38,5% y 20,0% en los grupos de 6 µg de FE 999049 y terapia estándar, respectivamente.

Finalmente, Ferring identificó a las pacientes del ensayo japonés de Fase II que con base en la HAM y el peso corporal habrían recibido <6 µg de FE 999049 de acuerdo con el régimen posológico individualizado de FE 999049 (Tabla A arriba), pero en este ensayo recibieron bien sea 6 µg de FE 999049 o 150 UI de FOLLISTIM de acuerdo con la asignación aleatoria. Este fue solo un número muy limitado de pacientes (5 pacientes en el grupo de FE 999049 6 µg, y 3 pacientes en el grupo de FOLLISTIM 150 UI), pero los datos de seguridad de la respuesta ovárica estuvieron alineados con los que se presentaron antes. La respuesta ovárica de 15 oocitos o más no se observó en ninguna de las 5 pacientes del grupo de FE 999049 6 µg pero sí en 2 de 3 pacientes (66,7%) del grupo de FOLLISTIM 150 UI. El desarrollo folicular excesivo que requirió estímulo agudo con agonista de la GnRH no se observó en ninguna de las 5 pacientes del grupo de FE 999049 6 µg pero sí en 1 de 3 pacientes (33,3%) del grupo de FOLLISTIM 150 UI. El SHEO incipiente se informó en 1 de 5 pacientes (20,0%) del grupo de FE 999049 6 µg y en 1 de 3 pacientes (33,3%) del grupo de FOLLISTIM 150 UI.

En otras palabras, los solicitantes para su sorpresa encontraron que es posible especificar una dosis mínima de 6 µg para dar cuenta del peso corporal más bajo de la población japonesa, con la intención de evitar la subdosificación en las pacientes japonesas con bajo peso corporal, y así mantener la eficacia en estas pacientes, a la vez que se evitan efectos secundarios como el SHEO.

Además de los datos de seguridad y eficacia con 6 µg de FE 999049 en el ensayo japonés de Fase II que respaldan lo apropiado de esta dosis, se han realizado simulaciones usando el modelo de dosis-respuesta que ha sido estimado del ensayo japonés de Fase II. El objeto de estas simulaciones es evaluar la diferencia esperada en el número de oocitos con el régimen posológico propuesto con 6 µg como la dosis más baja comparada con un régimen posológico con dosis permitidas de <6 µg. Con base en el peso corporal y los niveles de HAM de todas las 158 pacientes asignadas al azar en el

ensayo japonés de Fase II, 18 (1 1%) recibirían con el régimen posológico propuesto una dosis de 6 µg en vez de una dosis calculada <6 µg. Todas estas pacientes tenían un peso corporal inferior a 52 kg y una HAM por encima de 26 pmol/L, como se ilustra en la Figura 1, la cual presenta el peso corporal y la HAM de todas las pacientes del ensayo. La Figura 1 muestra estas 18 pacientes con pequeños rombos (en vez de cuadrados) en la parte inferior derecha de la Figura.

En las 18 pacientes con una dosis calculada <6 µg, la dosis media calculada es de 5,33 µg y el régimen posológico propuesto corresponde así a una dosis media 13% más alta comparada con el régimen sin una dosis mínima (dosis media 6.0 µg en vez de 5.33 µg). Se espera que la respuesta ovárica reciba la influencia beneficiosa de instaurar 6 µg como la dosis mínima. En pacientes con una dosis calculada <6 µg, se prevé que más pacientes alcanzarán la diana de 8-14 oocitos recuperados con el régimen posológico propuesto en donde 6 µg es la dosis mínima (48,0% de las pacientes, frente a 44,8% con el régimen sin dosis mínima), como se muestra en la Table 3.

Tabla 3 Desenlace predicho en pacientes japonesas con dosis calculada <6 g FE 999049

Desenlace del tratamiento para FE 999049	No hay dosis mínima establecida	Dosis mínima de 6 µg	Diferencia
Pacientes con 8-14 de oocitos recuperados	44,8%	48,0%	+3,2%

Así las cosas, además de los datos observados en el ensayo japonés de Fase II, las predicciones del modelo de la respuesta ovárica con el régimen posológico propuesto respaldan aún más lo apropiado de una dosis mínima de 6 µg.

En conclusión, el régimen posológico propuesto de FE 999049, que incluye la instauración de 6 µg como dosis mínima, es seguro y eficaz, y se propone esto para el ensayo de Fase 3 en Japón. Los datos de Fase 3 de pacientes japonesas con una dosis calculada <6 µg serán analizados específicamente con objeto de la revisión de PMDA para respaldar la eficacia y seguridad de 6 µg de FE 999049 en estas pacientes.

Ejemplo 10 – Ensayo clínico de Fase 3 en Japón.

METODOLOGÍA

Este será un ensayo aleatorizado, ciego para el evaluador, controlado, de grupos paralelos, multicéntrico para valorar la eficacia y seguridad de FE 999049 en su régimen posológico individualizado cuando se usa en el primer ciclo de pacientes japonesas con edades de 20 a 40 años sometidas a estimulación ovárica controlada para FIV/ICSI después de un protocolo con antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El ensayo ha sido diseñado para demostrar la no inferioridad de FE 999049 frente a un producto de rFSH aprobado en Japón, es decir, FOLLISTIM, con respecto al número de oocitos recuperados.

Los sujetos serán tamizados dentro de los 60 días que preceden al comienzo de la estimulación para verificar su cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. En el

día 2-3 del ciclo menstrual, los sujetos serán asignados al azar en una proporción 1:1 a estimulación ovárica controlada con FE 999049 o FOLLISTIM.

La asignación aleatoria será estratificada por centro y de acuerdo con los niveles de HAM en el tamizaje (<15 pmol/L y >15 pmol/L).

A los sujetos asignados aleatoriamente a FE 999049 se les determinará su dosis individual de FE 999049 sobre la base de su nivel de HAM en el tamizaje y su peso corporal al comienzo de la estimulación (ver más adelante). La dosis diaria de FE 999049 será fija a lo largo de todo el periodo de estimulación. Para los sujetos con HAM <15 pmol/L, la dosis diaria de FE 999049 es de 12 μ g, cualquiera que sea el peso corporal. En sujetos con HAM >15 pmol/L la dosis diaria de FE 999049 está sobre una escala continua que varía de 0,19 a 0,10 μ g/kg, es decir, dependiendo del valor real de HAM y el peso corporal. Esto se define en la Tabla que aparece a continuación. La dosis diaria mínima permitida de FE 999049 es 6 μ g y la dosis diaria máxima permitida de FE 999049 es de 12 μ g. Los sujetos pueden ser tratados con FE 999049 durante un máximo de 20 días, y la administración diferida no está permitida.

En los sujetos asignados aleatoriamente a FOLLISTIM, el régimen posológico es el contemplado en la etiqueta (ver más adelante). La dosis inicial de FOLLISTIM es de 150 UI y fija durante los primeros cinco días de estimulación después de lo cual se pueden ajustar en 75 UI con base en la respuesta individual. La máxima dosis diaria permitida de FOLLISTIM es de 375 IU. Los sujetos pueden ser tratados con FOLLISTIM durante un máximo de 20 días, y la administración diferida no está permitida. Durante la estimulación, los sujetos serán monitoreados por ecografía transvaginal en los días de estimulación 1 y 6 y en lo sucesivo por lo menos día de por medio. Cuando se observan 3 folículos de ≥ 15 mm, se harán visitas diarias. Para prevenir un pico prematuro de hormona luteinizante (LH), se iniciará un antagonista de la GnRH en el día 6 de estimulación a una dosis diaria de 0,25 mg y se continuará a lo largo de todo el periodo de estimulación. El estímulo agudo de la maduración folicular final se hará con 5.000 UI gonadotropina coriónica humana (hCG) urinaria en el día en el cual se observen >3 folículos con un diámetro >17 mm. En caso de desarrollo folicular excesivo, definido como ≥ 25 folículos con un diámetro >12 mm, el ciclo debe ser cancelado (nota: En caso de observarse 25-35 folículos con un diámetro >12 mm, se puede administrar un agonista de la GnRH como disparador de la maduración folicular final). En caso de mal desarrollo folicular, definido como que el investigador juzgue que no se pueden lograr >3 folículos con un diámetro >17 mm hacia el día 20, el ciclo debe ser cancelado.

La recuperación de los oocitos tendrá lugar 36 h (± 2 h) después del disparador de la maduración folicular final y los oocitos pueden ser inseminados por FIV o ICSI. La fertilización y el desarrollo embrionario serán valorados desde la recuperación de los oocitos hasta el día de la transferencia. Un blastocisto de la mejor calidad disponible será transferido en el día 5 después de la recuperación de los oocitos en tanto que los blastocistos remanentes pueden ser criopreservados. Para los sujetos que se sometieron

al disparador de la maduración folicular final con agonista de la GnRH, no tendrá lugar la transferencia y los blastocistos pueden más bien ser criopreservados en el día 5. Todos los blastocistos criopreservados pueden ser usados por el sujeto después de terminar el ensayo, de acuerdo con la declaración de la Sociedad Japonesa de Obstetricia y Ginecología (JSOG).

Se administrarán óvulos vaginales de progesterona (LUTINUS, Ferring Pharmaceuticals) 100 mg tres veces al día para soporte de la fase lútea desde el día que sigue a la recuperación de los oocitos hasta el día de la visita de embarazo clínico. El soporte de la fase lútea solo se les dará a los sujetos que tienen transferencia planificada y puede terminarse antes en caso de que no se haga transferencia o que la prueba de hCG sea negativa. La prueba de hCG se realiza 13-15 días después de la transferencia seguido de un ecografía transvaginal 5-6 semanas después de la transferencia para valorar el embarazo clínico y vital.

Se obtendrán muestras de sangre durante el ensayo con el objeto de evaluar el perfil endocrino así como los parámetros de química clínica y hematología. Los parámetros endocrinos son medidos en el tamizaje, en el día de estimulación 1, el día de estimulación 6 y al final de la estimulación. Los parámetros de química clínica y hematología son valorados en el tamizaje, al final de la estimulación y al final del ensayo. La tolerabilidad local del FE 999049 luego de la administración subcutánea será valorada por los sujetos tres veces al día: inmediatamente, 30 minutos y 24 horas después de la inyección. La valoración de las reacciones en el sitio de la inyección se hará a lo largo de todo el periodo de estimulación y será registrada por los sujetos en un diario.

Si los procedimientos y/o valoraciones del ensayo van a realizarse en domingos, festivos públicos o por fuera del horario de atención del consultorio, los procedimientos y/o valoraciones pueden posponerse hasta el siguiente día de semana (máximo un día después de la fecha original programada para la visita) o cancelarse, si es del caso. Como seguimiento obligatorio, el avance del embarazo y los datos del desenlace serán recogidos en los sujetos que tienen un embarazo vital. Los datos serán recogidos durante el embarazo (10-11 semanas después de la transferencia) y el desenlace del embarazo así como la salud neonatal al nacimiento y a las 4 semanas después del parto. El seguimiento del embarazo no incluye intervenciones sino solo recogida de datos. Los datos de seguimiento del embarazo se basarán en informes obtenidos del ginecólogo/obstetra del sujeto y del Manual de Salud Maternoinfantil del sujeto. Los datos serán recuperados por el centro del ensayo, bien sea a través del ginecólogo/obstetra del sujeto, el sujeto mismo, u otras fuentes, según sea apropiado. Ferring pretende someter a la J-NDA luego de la terminación de la parte principal del ensayo (es decir, hasta la visita de embarazo clínico), e incluir los datos de seguimiento del embarazo disponibles en ese momento en el J-NDA. Los datos de seguimiento del embarazo pueden ser presentados después de la terminación.

NÚMERO DE SUJETOS

Cerca de 328 sujetos serán asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a FE 999049 y FOLLISTIM.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Las mujeres elegibles para tratamiento con FIV y/o ICSI, que se someten a su primer ciclo de FIV/ICSI y que tienen diagnóstico de infertilidad tubárica, infertilidad inexplicada, infertilidad relacionada con endometriosis en etapas I/II o cuyas parejas tienen diagnóstico de infertilidad de factor masculino, serán incluidas en este ensayo. Los sujetos tendrán edades de 20-40 años y un índice de masa corporal (IMC) de 17,5-32,0 kg/m².

Las mujeres con endometriosis en etapas III/IV, antecedente de aborto recurrente o con contraindicaciones para la estimulación ovárica controlada con gonadotropinas serán excluidas de este ensayo. A continuación se da la lista completa de los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

1. Documentos de consentimiento informado firmados antes de cualquier procedimiento relacionado con el ensayo.
2. En buenas condiciones de salud física y mental.
3. Mujeres japonesas con edades de 20 a 40 años. Los sujetos deben tener por lo menos 20 años (incluido el 20º cumpleaños) cuando firmen los documentos de consentimiento informado y no más de 40 años (hasta el día previo al cumpleaños 41º) en el momento de la asignación aleatoria.
4. Mujeres infértiles con diagnóstico de infertilidad tubárica, infertilidad inexplicada, endometriosis en etapas I/II (según la definición de la clasificación revisada de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM)) o con parejas que tienen diagnóstico de infertilidad de factor masculino, elegibles para tratamiento con fertilización *in vitro* (FIV) y/o inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) usando espermatozoides del eyaculado de la pareja de sexo masculino.
5. Infertilidad de por lo menos 1 año de evolución antes de la asignación aleatoria (no se aplica en caso de infertilidad tubárica o infertilidad grave de factor masculino).
6. El ensayo ciclo serán el primer ciclo de estimulación ovárica controlada del sujeto para FIV/ICSI.
7. Ciclos menstruales regulares de 24-35 días (ambos inclusive), presuntamente ovulatorios.
8. Histerosalpingografía, histeroscopia, sonografía con infusión de solución salina o ecografía transvaginal que demuestren un útero concordante con función normal esperada (p.ej., sin evidencia de miomas uterino que produzcan una interferencia clínica definidos como miomas submucosos o intramurales de más de 3 cm en diámetro, ausencia de pólipos y ausencia de anomalías congénitas estructurales que se asocian con una menor probabilidad de embarazo) dentro del año que precede al tamizaje. Esto también incluye mujeres a las que se les ha hecho el diagnóstico de

cualquiera de las patologías arriba mencionadas pero se les ha corregido quirúrgicamente dentro del año que precede al tamizaje.

9. Ecografía transvaginal que demuestre presencia y adecuada visualización de los dos ovarios, sin evidencia de anormalidad significativa (p.ej., ausencia de endometriomas de más de 3 cm u ovarios aumentados de tamaño, lo cual contraindicaría el uso de gonadotropinas) y trompas de Falopio y tejidos circundantes sin evidencia de anormalidad significativa (p.ej., ausencia de hidrosálpinx) dentro del año previo al tamizaje. Los dos ovarios tienen que ser accesibles para la recuperación de los oocitos.
10. Niveles séricos de FSH en la fase folicular temprana (días 2-4 del ciclo) entre 1 y 15 UI/L (resultados obtenidos dentro de los 3 meses que preceden al tamizaje).
11. Resultados negativos del antígeno de superficie de la hepatitis B en suero (HBsAg), y de las pruebas de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) dentro del año previo al tamizaje.
12. Índice de masa corporal (IMC) entre 17,5 y 32,0 kg/m² (ambos inclusive) en el tamizaje.
13. Disposición a aceptar la transferencia de un blastocisto.

Criterios de exclusión

1. Endometriosis conocida en etapas III-IV (definida por la clasificación revisada de la ASRM).
2. Uno o más folículos >10 mm (incluidos los quistes) observados en la ecografía transvaginal antes del comienzo de la estimulación en el día 1 de estimulación (está permitida la punción de los quistes antes de la asignación aleatoria).
3. Antecedente conocido de aborto recurrente (definido como tres pérdidas consecutivas después de confirmación ecográfica del embarazo (se excluye el embarazo ectópico) y antes de la semana 24 de embarazo).
4. Cariotipo anormal conocido del sujeto o de su pareja. En caso de que la producción de espermatozoides esté gravemente deteriorada (concentración <1 millón/mL), se tiene que documentar un cariotipo normal, que incluye la ausencia de la microdeleción del cromosoma Y.
5. Tromboembolismo activo arterial o venoso o tromboflebitis grave, o antecedente de estos eventos.
6. Porfiria conocida.
7. Cualquier enfermedad sistémica clínicamente significativa (p.ej., diabetes dependiente de insulina).
8. Trombofilia conocida hereditaria o adquirida.
9. Cualquier anormalidad endocrina o metabólica conocida (hipofisiaria, suprarrenal, pancreática, hepática o renal) que pueda comprometer la participación en el ensayo con la excepción de enfermedad controlada de la función tiroidea.

10. Presencia conocida de anticuerpos anti-FSH (con base en la información disponible en la historia clínica del sujeto).
11. Tumores conocidos de ovario, mama, útero, glándula suprarrenal, hipófisis o hipotálamo que contraindiquen el uso de las gonadotropinas.
12. Cualquier hallazgo anormal de química clínica, hematología o signos vitales en el tamizaje, que sea juzgada clínicamente relevante por el investigador.
13. Deterioro conocido moderado o grave de la función renal o hepática.
14. Lactancia materna en curso.
15. Hemorragia vaginal no diagnosticada.
16. Citología cervicovaginal anormal conocida con importancia clínica observada dentro de los 3 años previos al tamizaje (a menos que la importancia clínica haya sido resuelta).
17. Hallazgos de los exámenes de laboratorio en el tamizaje que contraindiquen la estimulación con gonadotropinas.
18. Hallazgos en el examen ginecológico en el tamizaje que contraindiquen la estimulación con gonadotropinas.
19. Hallazgos en el examen ginecológico en el tamizaje que se asocien una menor probabilidad de embarazo como, p.ej., anomalías congénitas uterinas o dispositivo intrauterino retenido.
20. Embarazo (tiene que ser confirmado por pruebas de embarazo en orina negativas en el tamizaje y antes de la asignación aleatoria) o contraindicación del embarazo.
21. Enfermedad pélvica inflamatoria activa actual conocida.
22. Uso de preparaciones hormonales (exceptuada la medicación de tiroides) o modificadores de la fertilidad durante el último ciclo menstrual que precede al tamizaje, incluidos dehidroepiandrosterona (DHEA), metformina y programación del ciclo con anticonceptivos orales, progesterona o estrógenos.
23. Antecedente conocido de quimioterapia (excepto para patología gestacional) o radioterapia.
24. Abuso actual o previo (1 año antes de la asignación aleatoria) de alcohol o drogas, y/o consumo actual (último mes) de más de 14 unidades de alcohol a la semana.
25. Tabaquismo actual o previo (3 meses antes de la asignación aleatoria) de más de 10 cigarrillos al día.
26. Hipersensibilidad a cualquier sustancia activa o excipientes en los productos medicinales empleados en el ensayo.
27. Hipersensibilidad a cualquier sustancia activa o excipientes en un GnRH o cualquier análogo / derivado de la GnRH.
28. Participación previa en el ensayo.
29. Participación actual en otro ensayo, incluido el periodo de seguimiento.

En los días 2-3 del ciclo menstrual, los sujetos serán asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1 a tratamiento bien sea con FE 999049 o FOLLISTIM, y se iniciará la estimulación ovárica controlada.

Régimen posológico del FE 999049

A los sujetos asignados aleatoriamente a FE 999049 se les determinará su dosis individual sobre la base de su nivel de HAM en el tamizaje y su peso corporal en la asignación aleatoria. Para sujetos con HAM <15 pmol/L la dosis diaria de FE 999049 es de 12 µg, cualquiera que sea el peso corporal. Para sujetos con HAM >15 pmol/L la dosis diaria de FE 999049 se encuentra en una escala continua que varía de 0,19 a 0,10 µg/ kg, es decir, dependiente del valor real de HAM y peso corporal.

La dosis diaria de FE 999049 será fija a lo largo de todo el periodo de estimulación. La dosis diaria mínima permitida de FE 999049 es de 6 µg. La dosis diaria máxima permitida de FE 999049 es de 12 µg. La dosificación continuará hasta cuando se cumpla el criterio para usar el disparador de la maduración folicular final. Los sujetos pueden ser tratados con FE 999049 durante un máximo de 20 días. La administración diferida no está permitida.

El régimen posológico completo de FE 999049 se muestra en detalle en la siguiente Tabla:

Grupo de tratamiento	Concentración de HAM (pmol/L)	Dosis diaria fija a lo largo de la estimulación	Dosis diaria mínima	Dosis diaria máxima
FE 999049	<15	12 µg	6 µg	12 µg
	15-16	0,19 µg/kg	6 µg	12 µg
	17	0,18 µg/kg	6 µg	12 µg
	18	0,17 µg/kg	6 µg	12 µg
	19-20	0,16 µg/kg	6 µg	12 µg
	21-22	0,15 µg/kg	6 µg	12 µg
	23-24	0,14 µg/kg	6 µg	12 µg
	25-27	0,13 µg/kg	6 µg	12 µg
	28-32	0,12 µg/kg	6 µg	12 µg
	33-39	0,11 µg/kg	6 µg	12 µg
	>40	0,10 µg/kg	6 µg	12 µg

Los sujetos pueden ser tratados durante un máximo de 20 días.

La preparación de FE 999049 se administra como una única inyección subcutánea diaria en el abdomen. La dosis no se puede dividir en dos inyecciones. Para minimizar las reacciones locales en el sitio de la inyección, es aconsejable cambiar el sitio de la inyección con regularidad.

La primera inyección de FE 999049 tendrá lugar en el consultorio y será aplicada bien sea por el delegado de medicación del ensayo o por el sujeto bajo la supervisión del delegado de medicación del ensayo. Las siguientes inyecciones pueden aplicarse en el hogar o en el consultorio. El delegado de medicación del ensayo le dará al sujeto instrucciones de administración del FE 999049.

Cálculo de la dosis de FE 999049 y fijación de la dosis en el lápiz prellenado de FE 999049

La concentración sérica de HAM del sujeto estará disponible en la muestra de sangre tomada en el tamizaje y analizada por un laboratorio central con el ensayo Elecsys® de HAM de Roche Diagnostics. La concentración de HAM serán proporcionada por el laboratorio central directamente al eCRF. El peso corporal del sujeto sin zapatos y sin abrigo será medido en la asignación aleatoria usando una pesa calibrada. El resultado del peso corporal será anotado en el eCRF. El algoritmo posológico de FE 999049 ha sido programado en el eCRF, el cual calcula la dosis de FE 999049 sobre la base del nivel de HAM y el peso corporal del sujeto.

El lápiz de inyección prellenado de FE 999049 está destinado a la administración subcutánea de FE 999049. Se trata de un dispositivo desechable no estéril con aguja con un cartucho integrado no reemplazable de 3 mL que contiene el producto farmacéutico FE 999049 en forma líquida. Cada cartucho contiene múltiples dosis, cuyo tamaño es ajustable por el usuario. Es posible fijar dosis de 0,33 µg a 20,0 µg en incrementos de 0,33 µg. El lápiz de inyección prellenado de FE 999049 tiene una escala de dosificación numerada de 0 a 20 µg. Cada número está separado por dos líneas, cada una de las cuales representa 0,33 µg. El lápiz de inyección prellenado puede ser fijado para administrar dosis redondeadas al 0,33 µg más cercano. Se puede necesitar el redondeo hacia abajo de la dosis calculada, como en este ejemplo de un sujeto que pesa 75,0 kg con un nivel de HAM de 35 pmol/L para el cual la dosis calculada es de 8,25 µg ($0,11 \mu\text{g/kg} \times 75,0 \text{ kg}$), la cual entonces será redondeada a 8,33 µg, es decir, 8 µg + 1 línea en el lápiz. El eCRF proporcionará la dosis calculada en una salida que se corresponde con los números y líneas en el lápiz de inyección prellenado; es decir, cualquier redondeo se hará automáticamente antes de proporcionar la dosis calculada del sujeto.

El delegado de medicación del ensayo será instruido y entrenado en el uso correcto del lápiz de inyección prellenado, de manera que le pueda dar instrucciones correctas al sujeto.

5.1.2 Régimen posológico del FOLLISTIM

Para los sujetos asignados aleatoriamente a FOLLISTIM, el régimen posológico es el contemplado en la etiqueta. La dosis inicial de FOLLISTIM es de 150 UI y es fija para los primeros cinco días de estimulación, después de lo cual se puede ajustar en 75 UI con base en la respuesta individual. La máxima dosis diaria permitida de FOLLISTIM es de 375 IU. La dosificación continuará hasta cuando se cumpla el criterio para usar el disparador de la maduración folicular final. Los sujetos pueden ser tratados con FOLLISTIM durante un máximo de 20 días. La administración diferida no está permitida. El régimen posológico de FOLLISTIM se muestra en detalle en la siguiente Tabla.

Grupo de tratamiento	Dosis de inicio de estimulación	Dosis diaria de día 6 de estimulación	Dosis diaria mínima	Dosis diaria máxima
----------------------	---------------------------------	---------------------------------------	---------------------	---------------------

	1-5	en adelante		
FOLLISTIM	150 UI	Se permiten ajustes de 75 UI de acuerdo con la respuesta individual	75 UI	375 UI

Los sujetos pueden ser tratados durante un máximo de 20 días.

Referencias

Resumen

Preparaciones que incluyen FSH como, por ejemplo, FSH recombinante, para usar en el tratamiento de la infertilidad en pacientes que tienen HAM alta y peso corporal bajo.