

Composiciones y Métodos para la Estimulación Ovárica Controlada

La presente invención se refiere a métodos, composiciones y productos farmacéuticos para el tratamiento de la infertilidad.

5

Antecedentes

10

Se conocen bien las tecnologías de reproducción asistida (TRA) tal como la fertilización in vitro (FIV) y la microinseminación. En general, TRA requiere una etapa de estimulación ovárica controlada (EOC), en la que se estimula una cohorte de folículos hasta la madurez completa. Los regímenes de EOC estándar incluyen la administración de gonadotropinas, tal como la hormona estimulante del folículo (FSH), sola o en combinación con la actividad de la hormona luteinizante (LH) para estimular el desarrollo folicular múltiple. Normalmente, la EOC requiere la administración de un análogo de GnRH, o agonista de GnRH, antes a y/o durante la estimulación para prevenir un pico prematuro de LH que puede inducir la ovulación antes de la recuperación de ovocitos planificada. En general, las composiciones farmacéuticas usadas para EOC incluyen hormona estimulante del folículo recombinante (rFSH) incluyendo REKOVELLE® y GONAL-F®, FSH derivada de orina, preparaciones de FSH + LH recombinante, menotropina derivada de orina [gonadotropina menopáusica humana (hMG)] y gonadotropina menopáusica humana altamente purificada (HP-hMG).

15

20

En caso de una respuesta ovárica demasiado alta, la EOC puede asociarse con un riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS), que puede convertirse en una amenaza para la vida en casos graves. La capacidad de predecir el potencial de respuesta ovárica de las mujeres a la EOC puede permitir el desarrollo de protocolos de EOC personalizados o individualizados. Tales protocolos individualizados podrían, por ejemplo, reducir el riesgo de OHSS en mujeres que se predice que tendrán una respuesta ovárica excesiva a la EOC, y/o mejorar la posibilidad de embarazo en mujeres clasificadas como pacientes que responden mal al tratamiento. Los niveles de AMH se correlacionan directamente con la respuesta ovárica a las gonadotropinas durante la EOC. Por tanto, los niveles altos de AMH son un buen predictor de una respuesta ovárica excesiva y un indicador de riesgo de OHSS, mientras que los niveles bajos de AMH predicen una respuesta ovárica deficiente a la EOC.

25

30

La investigación clínica se ha centrado los últimos años en el desarrollo de regímenes de dosificación individualizados para EOC, inicialmente sin usar AMH pero

basados en otros predictores de la respuesta ovárica. Estos predictores incluyen la edad, el índice de masa corporal (IMC), la FSH y el recuento de folículos antrales (AFC).

Tal como se indicó anteriormente, los protocolos de EOC estándar requieren la administración de FSH diaria para inducir el crecimiento folicular múltiple para obtener suficientes ovocitos para la FIV. La FSH es una hormona natural que se secreta por la glándula pituitaria anterior. En mujeres sanas, la FSH induce mensualmente el crecimiento de un solo folículo dominante que ovula durante cada ciclo natural. La FSH purificada de la orina de mujeres posmenopáusicas se ha usado durante muchos años en el tratamiento de la infertilidad, tanto para promover la ovulación en la reproducción natural como para inducir el crecimiento folicular múltiple para obtener suficientes ovocitos para el TRA.

Hasta recientemente, los únicos productos de rFSH aprobados para la estimulación ovárica, tal como folitropina alfa (GONAL-F®, Merck Serono/EMD Serono) y folitropina beta (PUREGON®/FOLLISTIM®, MSD/Schering-Plough), se derivaban de una línea celular de ovario de hámster chino (CHO). Los presentes solicitantes han desarrollado una rFSH derivada de una línea celular humana que es objeto de la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/GB2009/000978, publicada como el documento WO2009/127826A. El 13 de diciembre de 2016, la Comisión Europea (CE) otorgó la autorización de comercialización para REKOVELLE® (folitropina delta, también conocida como FE 999049), una hormona estimulante del folículo recombinante derivada de una línea celular humana (rFSH humana), para su uso en la estimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres que experimentan tecnologías de reproducción asistida (TRA), tal como un ciclo de fertilización *in vitro* (FIV). REKOVELLE® es el primer rFSH que va a derivarse de una línea celular humana. El producto REKOVELLE® (folitropina delta) se produce mediante los métodos descritos en la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/GB2009/000978.

La posología de REKOVELLE® es individualizada para cada paciente y tiene como objetivo obtener una respuesta ovárica que se asocie a un perfil de seguridad/eficacia favorable, es decir, tiene como objetivo lograr un número adecuado de ovocitos recuperados y reducir las intervenciones para prevenir el OHSS. REKOVELLE® se dosifica en microgramos (µg). Para el primer ciclo de tratamiento, la dosis diaria individual se determina basándose en la concentración de AMH sérica de la mujer y dependiendo de la concentración de AMH sérica, su peso corporal. La dosis se basa en una determinación de AMH reciente (es decir, en los últimos 12 meses) medida por el inmunoensayo ELECSYS® AMH Plus (Roche). La dosis diaria individual se

mantiene durante todo el período de estimulación. Para mujeres con AMH <15 pmol/L la dosis diaria de REKOVELLE® es de 12 µg, independientemente del peso corporal. Para mujeres con AMH ≥15 pmol/L la dosis diaria de REKOVELLE® es menor, y oscila entre 0.19 µg /kg y 0.10 µg /kg con respecto a concentraciones de AMH de 15 a ≥40 pmol/L. Para ciclos de tratamiento posteriores, la dosis diaria de REKOVELLE® se mantiene o se modifica según la respuesta ovárica de la paciente en el ciclo anterior. Si la paciente tuvo una respuesta ovárica adecuada en el ciclo anterior sin desarrollar OHSS, se usa la misma dosis diaria. En caso de hiporrespuesta ovárica en el ciclo anterior, la dosis diaria en el posterior ciclo se aumenta en el 25% o el 50%, según el grado de respuesta observado. En caso de hiperrespuesta ovárica en el ciclo anterior, la dosis diaria en el posterior ciclo se disminuye en el 20% o el 33%, según el grado de respuesta observado. En los pacientes que desarrollaron OHSS o estaban en riesgo de OHSS en un ciclo anterior, la dosis diaria para el posterior ciclo es el 33% menor que la dosis del ciclo en el que ocurrió el OHSS o riesgo de OHSS. La dosis máxima diaria de REKOVELLE® es de 24 µg.

Todavía, existe la necesidad de protocolos EOC que proporcionen una respuesta adecuada a la estimulación y/o un riesgo disminuido de OHSS.

SUMARIO

Según algunos aspectos, se proporcionan composiciones que comprenden hormona estimulante del folículo recombinante (rFSH) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente edad ≥35 años, donde la composición es para la administración a una dosis (por ejemplo, de inicio) de, o una dosis (por ejemplo, de inicio) equivalente a, 15 µg de rFSH al día. También se proporcionan composiciones para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de edad ≥35 años, en la que la composición comprende una dosis (por ejemplo, de inicio) de, o una dosis (por ejemplo, de inicio) equivalente a, 15 µg de rFSH al día. La composición puede ser para la administración a una dosis (por ejemplo, de inicio) de 15 µg de rFSH al día.

Según algunos aspectos, se proporcionan composiciones que comprenden rFSH para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de edad ≥35 años, en las que la composición es para la administración a una dosis inicial de 15 µg de rFSH al día, en las que la dosis inicial se administra en al menos el día 1 del tratamiento (preferentemente en al menos el día 1 y día 2 del tratamiento, más preferentemente en cada uno de los días 1 a 4 del tratamiento), opcionalmente en las que la dosis se (i)

aumenta por un primer aumento de dosis gradual de 3 µg de FSH recombinante en cualquier día posterior del tratamiento; y/o (ii) disminuye por una primera disminución de dosis gradual de 3 µg de FSH recombinante en cualquier día posterior del tratamiento. La dosis puede mantenerse a la dosis inicial durante la duración del tratamiento.

5 Alternativamente, un primer aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH puede ser (a) seguido por al menos un aumento de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos dos días tras el cambio gradual anterior en la dosis; y/o (b) seguido por al menos una disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos un día tras el cambio gradual anterior en la dosis. Adicional o alternativamente, una primera disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH puede ser (a) seguida por al menos un aumento de dosis

10 gradual de 3 µg de rFSH al menos dos días tras el cambio de dosis gradual anterior en la dosis; y/o (b) seguida por al menos una disminución de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos un día tras el cambio en la dosis anterior. La dosis puede aumentarse a una dosis diaria máxima de 24 µg o disminuirse a una dosis diaria mínima de 6 µg.

15 Según algunos aspectos, se proporcionan composiciones que comprenden rFSH para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente identificada como de edad ≤34 años, donde la composición es para la administración a una dosis (por ejemplo, de inicio) de, o una dosis (por ejemplo, de inicio) equivalente a, 12 µg de rFSH al día. También se proporcionan composiciones para su uso en el tratamiento de la

20 infertilidad en una paciente identificada como de edad ≤34 años, en la que la composición comprende una dosis (por ejemplo, de inicio) de, o una dosis (por ejemplo, de inicio) equivalente a, 12 µg de rFSH al día. La composición puede ser para la administración a una dosis (por ejemplo, de inicio) de 12 µg de rFSH al día.

25 Según algunos aspectos, se proporcionan composiciones que comprenden rFSH para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de edad ≤34 años, en las que la composición es para la administración a una dosis inicial de 12 µg de rFSH al día, en las que la dosis inicial se administra en al menos el día 1 del tratamiento (preferentemente en al menos el día 1 y día 2 del tratamiento, más preferentemente en cada uno de los días 1 a 4 del tratamiento), opcionalmente en las que la dosis se (i)

30 aumenta por un primer aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH recombinante en cualquier día posterior del tratamiento; y/o (ii) disminuye por una primera disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH en cualquier día posterior del tratamiento.

La dosis puede mantenerse a la dosis inicial durante la duración del tratamiento. Adicional o Alternativamente, un primer aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH

puede ser (a) seguido por al menos un aumento de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos dos días tras el cambio gradual anterior en la dosis; y/o (b) seguido por al menos una disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos un día tras el cambio gradual anterior en la dosis. Adicional o alternativamente, una primera
5 disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH puede ser (a) seguida por al menos un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos dos días tras el cambio de dosis gradual anterior en la dosis; y/o (b) seguida por al menos una disminución de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos un día tras el cambio en la dosis anterior. La dosis puede aumentarse a una dosis diaria máxima de 24 µg o disminuirse a una
10 dosis diaria mínima de 6 µg.

Según algunos aspectos, se proporcionan métodos de tratamiento de la infertilidad en una paciente hembra de edad ≥ 35 años, que comprenden administrar hormona estimulante del folículo recombinante (rFSH) a una dosis de, o una dosis equivalente a, 15 µg de rFSH al día empezando el día 1 de tratamiento. La rFSH puede administrarse a una dosis de 15 µg de rFSH al día que empieza el día 1 de tratamiento.

Según algunos aspectos, el método comprende administrar rFSH a una dosis inicial de 15 µg al día durante al menos 1-4 días; y, opcionalmente, en cualquier día posterior, (i) aumentar la dosis de rFSH por un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH o (ii) disminuir la dosis de rFSH por una disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH. La dosis de rFSH puede mantenerse a la dosis inicial de 15 µg al día durante todo
15 el tratamiento. Adicional o alternativamente, un aumento de dosis gradual de 3 µg rFSH puede ser seguido por (a) un aumento de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos dos días tras el aumento de dosis gradual anterior o (b) una disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos un día tras el aumento de dosis gradual anterior. Adicional o alternativamente, una disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH puede ser seguida por (a) un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos un día, o al
20 menos dos días, tras la disminución de dosis gradual anterior o (b) una disminución de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos un día tras la disminución de dosis gradual anterior. Según algunos aspectos, durante todo el tratamiento la dosis diaria máxima de rFSH es de 24 µg y la dosis diaria mínima es de 6 µg.

Según algunos aspectos, se proporcionan métodos de tratamiento de la infertilidad en una paciente hembra identificada como de edad ≤ 34 años, que comprenden administrar rFSH a una dosis de, o una dosis equivalente a, 12 µg de rFSH al día empezando el día 1 de tratamiento. La rFSH puede administrarse a una dosis de
30 12 µg de rFSH al día que empieza el día 1 de tratamiento.

Según algunos aspectos, el método comprende administrar rFSH a una dosis inicial de 12 μg al día durante al menos 1-4 días; y, opcionalmente, en cualquier día posterior, (i) aumentar la dosis de rFSH por un aumento de dosis gradual de 3 μg de rFSH o (ii) disminuir la dosis de rFSH por una disminución de dosis gradual de 3 μg de rFSH. La dosis de rFSH puede mantenerse a la dosis inicial de 12 μg al día durante todo el tratamiento. Adicional o alternativamente, un aumento de dosis gradual de 3 μg de rFSH es seguido por (a) un aumento de dosis gradual adicional de 3 μg de rFSH al menos dos días tras el aumento de dosis gradual anterior o (b) una disminución de dosis gradual de 3 μg de rFSH al menos un día tras el aumento de dosis gradual anterior. Adicional o alternativamente, una disminución de dosis gradual de 3 μg de rFSH es seguida por (a) un aumento de dosis gradual de 3 μg de rFSH al menos un día, o al menos dos días, tras la disminución de dosis gradual anterior o (b) una disminución de dosis gradual adicional de 3 μg de rFSH al menos un día tras la disminución de dosis gradual anterior. Según algunos aspectos, durante todo el tratamiento la dosis diaria máxima de rFSH es de 24 μg y la dosis diaria mínima es de 6 μg .

Según algunos aspectos, se proporcionan métodos de tratamiento de la infertilidad en una paciente hembra, que comprende determinar la edad de la paciente; si la paciente tiene edad ≥ 35 años, administrar hormona estimulante del folículo recombinante (rFSH) a una dosis inicial de 15 μg de rFSH al día durante al menos 1-4 días; si la paciente tiene edad ≤ 34 años, administrar rFSH a una dosis inicial de 12 μg de rFSH al día durante al menos 1-4 días; opcionalmente, en cualquier día posterior, (i) aumentar la dosis de rFSH mediante un aumento de dosis gradual de 3 μg de rFSH o (ii) disminuir la dosis de rFSH mediante una disminución de dosis gradual de 3 μg de rFSH, donde, durante todo el tratamiento, la dosis diaria máxima de rFSH es de 24 μg y la dosis diaria mínima es de 6 μg .

Según cualquier reivindicación, el tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar la edad de la paciente, y una etapa de administrar la dosis definida de rFSH a una paciente que tiene la edad definida. Según cualquier reivindicación, el tratamiento de la infertilidad puede comprender determinar la edad de la paciente, y luego administrar la dosis inicial de rFSH descrita en el presente documento para la edad de la paciente.

Según cualquier reivindicación, el tratamiento de la infertilidad comprende además recuperar (por ejemplo, recolectar) ovocito(s); fertilizar (por ejemplo, inseminar) el/los ovocito(s); y permitir que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocisto. Según cualquier reivindicación, el tratamiento de la infertilidad comprende

además evaluar la calidad de blastocistos obtenidos tras la fertilización de los ovocitos colectados.

5 Según cualquier reivindicación, el tratamiento de la infertilidad consiste en monitorear a la paciente para determinar la sobrerespuesta al tratamiento identificando, durante el tratamiento, una paciente con ≥ 20 folículos con un diámetro de ≥ 12 mm y/o una concentración sérica de estradiol $\geq 3,000$ pg/mL; y opcionalmente administrar una dosis de agonista de GnRH (por ejemplo, 4.0 mg) a la paciente identificada durante el tratamiento con ≥ 20 folículos con un diámetro de ≥ 12 mm y/o una concentración sérica de estradiol $\geq 3,000$ pg/mL.

10 Según cualquier reivindicación, la paciente puede tener más de 30 años y/o haber fallado previamente al menos un ciclo de tratamiento de la infertilidad.

Según cualquier reivindicación, la rFSH puede incluir $\alpha 2,6$ -sialilación y $\alpha 2,3$ -sialilación, opcionalmente donde del 1% al 50% de la sialilación total es $\alpha 2, 6$ -sialilación, y del 50% al 99% de la sialilación total es $\alpha 2,3$ -sialilación, opcionalmente donde del 5% al 20% de la sialilación total es $\alpha 2, 6$ -sialilación, y del 80% al 95% de la sialilación total es 2,3-sialilación, opcionalmente donde del 50% al 80% de la sialilación total es $\alpha 2, 6$ -sialilación, y del 20% al 50% de la sialilación total es 2,3-sialilación.

20 Según cualquier reivindicación, el tratamiento de la infertilidad es para el desarrollo de múltiples folículos y el embarazo después de la transferencia de embriones frescos y/o criopreservados en mujeres ovulatorias que experimentan tecnología de reproducción asistida (TRA). Según cualquier reivindicación, el tratamiento de la infertilidad es para optimizar la eficiencia acumulativa y/o reducir el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).

Descripción Detallada

25 Los presentes solicitantes han desarrollado ahora un protocolo de dosificación con el objetivo de maximizar tanto el rendimiento de ovocitos como las tasas de embarazo acumuladas resultantes mientras se mantiene la seguridad. Los solicitantes han trazado protocolos de EOC en los que se usan dosis específicas de FSH recombinante para tratar a los pacientes basándose en su edad, aumentando de ese modo la probabilidad de una respuesta adecuada a la estimulación (por ejemplo, en
30 pacientes que tienen un potencial de respuesta bajo) y/o reduce el riesgo de OHSS (por ejemplo, en pacientes clasificados como pacientes que responden al tratamiento altos o excesivos). También se proporcionan protocolos y composiciones para el tratamiento

de pacientes con alta respuesta ovárica mediante el uso de un activador agonista de GnRH y ciclos de solo transferencia de embriones criopreservados para esos pacientes.

5 Con respecto a la eficacia, la variable de resultado que define el éxito del TRA ahora va más allá de la transferencia fresca inicial de los embriones/blastocisto. La criopreservación de los embriones excedentes para su uso potencial después del ciclo en fresco es ahora una práctica estándar en el tratamiento de TRA y sirve para mejorar las posibilidades de embarazo con un solo ciclo de estimulación. El porcentaje de ciclos de transferencia que implican embriones criopreservados ha aumentado constantemente en los últimos años. Por tanto, los resultados acumulados tanto de los ciclos criopreservados nuevos como posteriores proporcionan una medida general de la
10 eficacia clínica de un solo ciclo de estimulación ovárica controlada de una manera más completa y reflejan la evolución en el tratamiento clínico de la infertilidad.

Con respecto a la seguridad, la implementación de un activador agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) mejora la seguridad de la paciente al reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) temprano y grave, que
15 afecta la eficacia en una nueva perspectiva de transferencia, pero no compromete la eficacia general basándose en una perspectiva de tasa de embarazo acumulada. La implementación de la activación de agonistas de GnRH en pacientes con respuesta excesiva para reducir el riesgo de OHSS, así como la implementación de la transferencia de un solo blastocisto obligatoria para maximizar la incidencia de partos únicos y reducir el riesgo de gestación múltiple, abordan los problemas de seguridad más comunes.

20 Por tanto, se proporcionan en el presente documento regímenes de dosificación contruidos para establecer una alta tasa acumulativa de embarazos continuos mediante una dosis alta segura mientras se minimiza el riesgo de OHSS, especialmente OHSS moderado y grave, tal como mediante el uso de la activación de agonistas de GnRH en caso de respuesta excesiva.

25 Definiciones

Los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los significados comúnmente entendidos por un experto en la técnica de la tecnología de reproducción asistida a la que pertenece la presente invención, a menos que se defina lo contrario. En el presente documento, se hace referencia a diferentes metodologías
30 conocidas por los expertos en la materia. Cualquier material y/o método adecuados conocidos por los expertos en la materia pueden usarse para llevar a cabo la presente invención. Sin embargo, se describen materiales y métodos específicos. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la siguiente descripción y ejemplos

se pueden obtener de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

Debe entenderse que cualquier definición y término definido en el presente documento pretende tener el mismo significado y propósito en cualquiera de los aspectos y realizaciones de la invención a menos que se indique explícitamente lo contrario.

5

Como se usan en el presente documento, las formas en singular "un", "una" y "el/la" designan tanto el singular como el plural, a menos que se indique expresamente que designan únicamente el singular.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa que el número o intervalo no se limita al número o intervalo exactos establecidos, sino que abarca rangos en torno al número o intervalo citados, como entenderán los expertos habituales en la materia, dependiendo del contexto en que se utilice el número o intervalo. A menos que sea evidente de otra manera por el contexto o la convención en la técnica, "aproximadamente" significa hasta más o menos el 10 % del término en particular.

10

En el presente documento los términos "paciente" y "sujeto" se usan de manera intercambiable.

15

Un sujeto puede tener un nivel de FSH en suero normal de 1 a 16 UI/L, por ejemplo de 1 a 15 UI/L, por ejemplo de 1 a 12 UI/L en la fase folicular temprana. Por tanto, una composición o medicamento tal como se describe en el presente documento puede ser para (uso en) el tratamiento de la infertilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene nivel de FSH en suero normal de 1 a 16 IU/L, por ejemplo, de 1 a 15 IU/L, por ejemplo, de 1 a 12 IU/L en la fase folicular temprana.

20

Un sujeto puede tener un IMC >1 e IMC $< 40 \text{ kg/m}^2$, por ejemplo, un IMC >17.5 e IMC $< 38 \text{ kg/m}^2$, por ejemplo un IMC >18 e IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$, por ejemplo un IMC >20 e IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$. Por tanto, un producto tal como se describe en el presente documento puede ser para (uso en) el tratamiento de la infertilidad (y/o para estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene IMC >1 e IMC $< 40 \text{ kg/m}^2$, por ejemplo, un sujeto que tiene IMC >17.5 e IMC $< 38 \text{ kg/m}^2$, por ejemplo, un sujeto que tiene IMC >18 e IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$, por ejemplo, un sujeto que tiene IMC >20 e IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$.

25

En el presente documento, el término "tratamiento de la infertilidad" incluye el tratamiento de la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada (EOC) o métodos que incluyen una etapa o fase de estimulación ovárica controlada (EOC), por ejemplo, fertilización in vitro (FIV), o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). El

30

término "tratamiento de la infertilidad" incluye el tratamiento de la infertilidad en un sujeto que tiene infertilidad tubárica o inexplicable, incluyendo el tratamiento de la infertilidad en un sujeto que tiene endometriosis, por ejemplo, endometriosis de fase I o fase II, y/o en un sujeto con una pareja con infertilidad por factor masculino. La composición puede ser para (uso en) el tratamiento de la infertilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene endometriosis, por ejemplo, en un sujeto que tiene endometriosis de fase I o fase II, según lo define el sistema de clasificación de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) para las diversas fases de la endometriosis (fase IV más grave; fase I menos grave) American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67,817 821.].

En el presente documento el término "agonista de GnRH" significa agonista de la hormona liberadora de gonadotropina. Los agonistas de GnRH son una clase de medicamentos que actúan como agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (receptor de GnRH), el objetivo biológico de la hormona liberadora de gonadotropina.

En el presente documento el término "antagonista de GnRH" significa antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina. Los antagonistas de GnRH son una clase de medicamentos que antagonizan el receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (receptor de GnRH) y, por tanto, la acción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

El término "folículo" en el presente documento significa un folículo ovárico que es un saco lleno de líquido que contiene un óvulo inmaduro u ovocito.

Un blastocisto se forma en el desarrollo temprano de un ser humano (u otro mamífero). En seres humanos, la formación de blastocistos comienza aproximadamente 5 días después de la fertilización. En general, el uso de blastocistos en (FIV) implica la recuperación (recolección) de la mujer de varios ovocitos resultantes de un ciclo de estimulación ovárica controlado; fertilización (inseminación de) uno o más ovocitos y cultivo del óvulo fertilizado (ovocito) durante cinco días para formar un blastocisto (es decir, permitir que el ovocito fertilizado se desarrolle hasta la etapa de blastocisto); e implantar el blastocisto en el útero.

Según todos los aspectos descritos en el presente documento, se prefiere que el tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento, es o incluye, una etapa de EOC. La causa de la infertilidad podría ser la pareja de la mujer que padece infertilidad masculina, aunque se apreciará que según la presente invención es la mujer

(mujer) la que se trata por EOC.

5 Un tratamiento de la infertilidad como se describe en este documento puede ser y puede ser eficaz para el desarrollo de múltiples folículos y embarazo después de la transferencia de embriones frescos y/o criopreservados en mujeres ovuladoras que experimentan tecnología de reproducción asistida (TRA).

10 Un tratamiento de la infertilidad tal como se describe en el presente documento puede ser eficaz para promover blastocistos de buena calidad (por ejemplo, blastocistos de categoría 3BB o superior, por ejemplo, tratamiento de la infertilidad para aumentar el número de blastocistos de categoría 3BB o superior en el día 5 después de la recuperación de los ovocitos) y/o para mejorar la implantación de embriones. El
15 tratamiento de la infertilidad puede ser el tratamiento de la infertilidad para aumentar el número de blastocistos de categoría 3BB o superior el día 5 después de la recuperación de los ovocitos (por ejemplo, en comparación con el tratamiento con GONAL-F®). El tratamiento de la infertilidad puede ser el tratamiento de la infertilidad para aumentar el número de ovocitos fertilizados (2PN) (por ejemplo, en comparación con el tratamiento con GONAL-F®).

20 Tal como se usa en el presente documento, "día uno de tratamiento", también denominado "día uno de estimulación", se refiere al primer día en que se administra a la paciente la dosis de FSH (por ejemplo, recombinante). El día uno de tratamiento (estimulación) puede tener lugar el día 1, 2 o 3, por ejemplo, el día 2 o el día 3, del ciclo menstrual de la paciente. En otras palabras, el día uno de tratamiento (estimulación)
25 puede ser uno, dos o tres días, por ejemplo dos o tres días, después de que la paciente comience el sangrado menstrual, de acuerdo con el uso de este término en la práctica clínica con protocolos de antagonista de GnRH o agonista de GnRH. El término "durante el tratamiento" significa un día o los días en que se administra FSH a la paciente.

30 En los tratamientos descritos en el presente documento, la administración de FSH recombinante empieza 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 administrada el día 1 se denomina en el presente documento "dosis inicial". La administración de FSH recombinante empieza el día uno de tratamiento y puede continuar durante cuatro a veinte días, por ejemplo de siete a
trece días, por ejemplo de nueve a trece días, por ejemplo de 10 a 13 días, por ejemplo de 10 a 11 días. La dosis puede ser la misma todos los días. Sin embargo, una variación de la dosis en función de la respuesta ovárica de la paciente (por ejemplo, medida por ecografía) es más probable.

Según todos los aspectos descritos en el presente documento, la FSH recombinante puede ser FSH recombinante derivada de la línea celular humana tal como se describe con más detalle a continuación. En todos los aspectos, la FSH recombinante puede comercializarse con el nombre comercial REKOVELLE® (folitropina delta) (Ferring B.V.). En todos los aspectos, la FSH recombinante puede administrarse por inyección, por ejemplo, inyección subcutánea.

Según todos los aspectos descritos en el presente documento, la composición de FSH recombinante (por ejemplo, composición farmacéutica) o medicamento puede administrarse tras el tratamiento previo de la paciente con una composición farmacéutica (diferente), en el presente documento denominado "composición A", que suprime la producción de gonadotropina endógena antes del día uno del tratamiento con rFSH. En otras palabras, la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) o medicamento puede administrarse después de que el sujeto haya sido (pre)tratado con la composición A, en la que la composición A es un esteroide, un agonista de GnRH, un antagonista de GnRH, etc. el término "pretratado" o "pretratamiento" se refiere a la administración de la composición farmacéutica que suprime la producción de gonadotropina endógena antes del día uno del tratamiento con rFSH (es decir, antes del día 1 de tratamiento), de acuerdo con el uso de este término en la práctica clínica con protocolos de agonistas de GnRH largos.

Por tanto, la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) o medicamento para su uso descritos en el presente documento puede ser para la administración 12 a 16, por ejemplo, 13 a 15, por ejemplo, 14 días, tras la administración de (por ejemplo, tras el inicio de la administración de, por ejemplo, tras el inicio de la administración diaria de) un agonista de GnRH (por ejemplo, SYNAREL®, LUPRON®, DECAPEPTYL®). Adicional o alternativamente, la composición de FSH recombinante para su uso descrita en el presente documento puede ser para la administración con un agonista de GnRH.

Alternativamente, la composición de FSH recombinante (por ejemplo, composición farmacéutica) o medicamento puede administrarse, o puede ser para la administración, antes de la administración de un antagonista de GnRH (por ejemplo, GANIRELIX®, CETRORELIX®), por ejemplo, para la administración cinco o seis días antes de la administración de un antagonista de GnRH (es decir, para una administración tal que el día 1 de estimulación sea 5 o 6 días antes de la administración de un antagonista de GnRH). Adicional o alternativamente, la composición de FSH recombinante (por ejemplo, composición farmacéutica) para su uso descrito en el

presente documento puede ser para la administración con un antagonista de GnRH.

5 Normalmente, según todos los aspectos descritos en el presente documento, la composición de FSH recombinante (por ejemplo, composición farmacéutica) o medicamento se administra, o es para la administración, antes de la administración de una dosis alta (ovulatoria) de gonadotropina coriónica humana (hCG) (por ejemplo, de 4,000 a 11,000 IU de hCG, por ejemplo, 5,000 IU de hCG, 10,000 IU de hCG, etc.; o de 150 a 500 µg de hCG recombinante, por ejemplo, 250 µg de hCG recombinante); para inducir la maduración folicular final. Por tanto, en algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden además la administración de una dosis alta (ovulatoria) de gonadotropina coriónica humana (hCG).

10 Según todos los aspectos descritos en el presente documento, el tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento puede comprender además: recuperar (por ejemplo, recolectar) ovocito(s); fertilizar (por ejemplo, inseminar) el/los ovocito(s); y permitir que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocisto. La fertilización (por ejemplo, inseminación) puede ser fertilización *in vitro*, opcionalmente inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

15 Según todos los aspectos descritos en el presente documento, el tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento puede comprender además evaluar la calidad de blastocistos obtenidos tras la fertilización de los ovocitos recolectados [por ejemplo, para identificar uno o más blastocistos de buena calidad (es decir, grado 3BB o superior)]. La evaluación de la calidad del blastocisto puede tener lugar el día 5 después de la recuperación de los ovocitos y puede estudiar tres parámetros: expansión del blastocisto y estado de eclosión (grado 1-6), clasificación de la masa celular interna del blastocisto (grado AD) y clasificación del trofotodermo (grado AD), como se conoce bien en la técnica. A los blastocistos se les puede dar una puntuación numérica usando el sistema de Gardner y Schoolcraft, como se conoce bien en la técnica, con la adición de las categorías D para la masa celular interna y el trofotodermo.

20 Según todos los aspectos descritos en el presente documento, el tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento puede comprender además transferir de uno o más blastocistos identificados mediante la evaluación de la calidad de los blastocistos (por ejemplo, transferencia de blastocistos frescos). En realizaciones específicas, se transfiere un solo blastocisto.

25 Según todos los aspectos descritos en el presente documento, el tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento puede comprender además congelar uno o más blastocistos identificados mediante la evaluación de la calidad de los

blastocistos (para su posterior transferencia).

5 Por tanto, según todos los aspectos descritos en el presente documento, el tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento puede comprender además, además de administrar de manera opcional un agonista o antagonista de GnRH, administrar FSH recombinante y administrar una dosis ovulatoria de hCG, recuperar (por ejemplo, recolectar) ovocito(s); fertilizar (por ejemplo, inseminar) el/los ovocito(s); permitir que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocistos y criopreservar uno o más blastocistos (por ejemplo, blastocistos identificados mediante la evaluación de la calidad de los blastocistos, por ejemplo, para su posterior transferencia).

10 El tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento puede ser eficaz para optimizar la eficiencia acumulativa (es decir, maximizar la probabilidad de que la paciente tenga un embarazo exitoso después de un ciclo nuevo o criopreservado posterior) y/o reducir el riesgo de OHSS (es decir, reducir el riesgo de OHSS mediante por ejemplo, monitorización y/o control de la respuesta excesiva al tratamiento).

15 Tratamientos que reducen el riesgo de OHSS

Según todos los aspectos descritos en el presente documento, un tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento puede incluir una etapa de monitorear a la paciente para determinar la sobrerrespuesta al tratamiento. En el presente documento "la sobrerrespuesta al tratamiento" se define como una reacción de la paciente al tratamiento que da como resultado ≥ 20 folículos con un diámetro de ≥ 12 mm y/o una concentración sérica de estradiol $\geq 3,000$ pg/mL en cualquier momento del tratamiento. Esta etapa de monitorización de la paciente para determinar la sobrerrespuesta al tratamiento puede comprender identificar, durante el tratamiento, una paciente con ≥ 20 folículos con un diámetro de ≥ 12 mm y/o una concentración sérica de estradiol $\geq 3,000$ pg/mL.

25 Según todos los aspectos descritos en el presente documento, un tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento puede comprender además administrar una dosis de agonista de GnRH (por ejemplo, 4.0 mg) a un paciente identificado durante el tratamiento con ≥ 20 folículos con un diámetro de ≥ 12 mm y/o una concentración sérica de estradiol $\geq 3,000$ pg/mL.

30 Según todos los aspectos descritos en el presente documento, un tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento en el que se identifica la paciente durante el tratamiento con ≥ 20 folículos con un diámetro de ≥ 12 mm y/o una concentración sérica de estradiol $\geq 3,000$ pg/mL, puede comprender además recuperar

(por ejemplo, recolectar) ovocito(s); fertilizar (por ejemplo, inseminar) el/los ovocito(s); permitir que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocisto; y criopreservar uno o más blastocistos (por ejemplo, blastocistos identificados mediante la evaluación de la calidad de los blastocistos, por ejemplo, para su posterior transferencia). De esta manera, los pacientes identificados como pacientes que
5 sobrerrespondieron al tratamiento (por su número excesivo de folículos grandes y/o nivel de estradiol sérico excesivo) pueden tener un blastocisto criopreservado descongelado y transferido (ciclo congelado, ciclo de transferencia de embriones criopreservados solamente) después de su recuperación de la sobrerrespuesta.

Las dosis de FSH recombinante enumeradas en el presente documento pueden
10 ser para el tratamiento de la infertilidad en el primer protocolo de estimulación de la paciente (sujeto) (primer "ciclo" de estimulación) mediante los métodos y protocolos de tratamiento descritos en el presente documento. Por tanto, la(s) composición/composiciones puede(n) ser para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente (sujeto) que no ha sido tratada previamente para la infertilidad por
15 estimulación ovárica controlada; para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente (sujeto) que no ha completado previamente un tratamiento para la infertilidad por estimulación ovárica controlada; o para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente (sujeto) que no ha sido tratada por infertilidad mediante estimulación ovárica controlada en los seis meses anteriores, más preferiblemente un paciente
20 (sujeto) que no ha sido tratado por infertilidad mediante estimulación ovárica controlada en los doce meses anteriores. Se apreciará que para ciclos de estimulación adicionales (es decir, tratamientos de la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada) mediante los métodos y protocolos de tratamiento descritos en el presente documento, las dosis pueden ajustarse según la respuesta ovárica real en el primer ciclo mediante los métodos y protocolos de tratamiento descritos en el presente documento.

25 Tratamientos para pacientes con edad ≥ 35 años

En algunos aspectos, la paciente es una paciente hembra de edad ≥ 35 años, tal como la edad 35-42 años. La paciente puede tener 35 años o más de 35 años de edad. La paciente puede tener 36 o más de 36 años de edad, o 37 o más de 37 años de edad, o 38 o más de 38 años de edad, o 39 o más de 39 años de edad, o 40 o más de 40 años
30 de edad, o 41 o más de 41 años de edad, o 42 años de edad.

La paciente puede haber fallado previamente al menos un ciclo de tratamiento de infertilidad (es decir, la paciente puede haber completado previamente un tratamiento de estimulación ovárica controlada pero no haber quedado embarazada), tal como un

tratamiento de la infertilidad previo con un protocolo diferente y/o usando diferentes agentes terapéuticos, tales como GONAL-F® en lugar de rFSH.

5 En realizaciones específicas, la composición es para el tratamiento de una paciente con más de 35 años de edad, la paciente ha fallado previamente al menos un ciclo de tratamiento de infertilidad (tal como un tratamiento de infertilidad previo mediante un protocolo diferente y/o usando diferentes agentes terapéuticos). La paciente puede haber fallado previamente hasta tres ciclos de tratamiento de infertilidad (tal como por un protocolo diferente y/o usando diferentes agentes terapéuticos).

10 El tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar la edad de la paciente, y una etapa de administrar una dosis de FSH recombinante tal como se describe en el presente documento a una paciente que tiene edad ≥ 35 años. La etapa de identificar la paciente (antes del tratamiento) basándose en la edad de la paciente puede tener lugar justo antes (por ejemplo, 0 a 2 días antes) de que se administre por primera vez una dosis de rFSH a la paciente (por ejemplo, antes de que se administre una dosis inicial de rFSH).

15 En un primer aspecto, se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende hormona estimulante del folículo recombinante (rFSH) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de (por ejemplo, identificada como de) edad ≥ 35 años, en la que la composición es para la administración a una dosis de, o una dosis equivalente a, 15 μg de FSH recombinante al día. Por ejemplo, la composición puede ser para la administración a una dosis de 15 μg de FSH recombinante al día. La dosis de FSH recombinante puede administrarse a una dosis equivalente a las dosis diarias mencionadas anteriormente. Por ejemplo, la composición puede ser para la administración a una dosis de 15 μg de FSH recombinante todos los días, o menos típicamente a un equivalente de 45 μg de FSH recombinante cada tres días (por ejemplo, para administración los días 1, 4, 7 y así sucesivamente).

25 En un aspecto adicional, se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de (por ejemplo, identificada como de) edad ≥ 35 años, en la que la composición comprende una dosis de, o una dosis equivalente a, 15 μg de hormona estimuladora del folículo recombinante (FSH) al día. Por ejemplo, la composición puede ser para la administración a una dosis de 15 μg de FSH recombinante al día.

30 También se proporcionan métodos de tratamiento de la infertilidad en una paciente que lo necesita que sea de (por ejemplo, identificada como de) edad ≥ 35 años,

que comprenden administrar a la paciente hormona estimulante del folículo recombinante (rFSH) a una dosis de, o una dosis equivalente a, 15 µg de FSH recombinante por día. Tal como se observó anteriormente, la administración de FSH recombinante empieza el día uno de tratamiento y puede continuar durante dos a veinte días. La dosis puede ser la misma todos los días. Sin embargo, una variación de la dosis en función de la respuesta ovárica de la paciente (por ejemplo, medida por ecografía) es más probable.

Tal como se observó anteriormente, la composición de FSH recombinante (por ejemplo, composición farmacéutica) o medicamento puede administrarse tras el tratamiento previo de la paciente con una composición farmacéutica (diferente), en el presente documento denominado "composición A", que suprime la producción de gonadotropina endógena antes del día uno del tratamiento con rFSH, tal como un esteroide, un agonista de GnRH, un antagonista de GnRH, etc.

Tal como se observó anteriormente, normalmente, la composición de FSH recombinante (por ejemplo, composición farmacéutica) o medicamento se administra, o es para la administración, antes de la administración de una dosis alta (ovulatoria) de gonadotropina coriónica humana (hCG) (por ejemplo, de 4,000 a 11,000 IU de hCG, por ejemplo, 5,000 IU de hCG, 10,000 IU de hCG, etc.; o de 150 a 500 µg de hCG recombinante, por ejemplo, 250 µg de hCG recombinante); para inducir la maduración folicular final. Por tanto, en algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden además la administración de una dosis alta (ovulatoria) de gonadotropina coriónica humana (hCG). Tal como se observó anteriormente, el tratamiento de la infertilidad puede comprender además: recuperar (por ejemplo, recolectar) ovocito(s); fertilizar (por ejemplo, inseminar) el/los ovocito(s); y permitir que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocisto. Tal como se observó anteriormente, el tratamiento de la infertilidad puede comprender además evaluar la calidad de los blastocistos y la transferencia reciente de blastocistos o la congelación de blastocistos para su posterior transferencia.

Tal como se observó anteriormente, el tratamiento puede comprender además monitorear y/o controlar la sobrerrespuesta al tratamiento (por ejemplo, OHSS).

Según un aspecto adicional, se proporcionan métodos de tratamiento de la infertilidad en una paciente de edad ≥ 35 años, y una composición que comprende hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de edad ≥ 35 años, donde el método comprende, o composición es para, la administración a una dosis inicial de 15 µg de FSH recombinante

al día, donde la dosis inicial se administra en al menos el día 1 de tratamiento (por ejemplo, en al menos el día 1 y día 2 de tratamiento, por ejemplo, en cada uno de los días 1 a 4 de tratamiento), opcionalmente donde la dosis se (i) aumenta por un primer aumento de dosis gradual de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) en cualquier día posterior del tratamiento; y/o (ii) disminuye por una primera disminución de dosis gradual de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) en cualquier día posterior del tratamiento.

La dosis puede mantenerse a la dosis inicial durante la duración del tratamiento. La dosis puede ser la misma todos los días. Sin embargo, una variación de la dosis, por ejemplo, en función de la respuesta ovárica de la paciente (por ejemplo, en función del crecimiento folicular, por ejemplo, medida por ecografía) es más probable.

El método de tratamiento de la infertilidad puede incluir monitorear la respuesta ovárica de la paciente a la administración de rFSH (por ejemplo, monitorear el crecimiento folicular, por ejemplo, medido por ecografía). El método de tratamiento de la infertilidad puede incluir monitorear la respuesta ovárica de la paciente a la administración de rFSH (por ejemplo, monitorear el crecimiento folicular, por ejemplo, medido por ecografía) y, en función del crecimiento folicular, aumentar o disminuir la dosis en 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH). El método de tratamiento de la infertilidad puede incluir monitorear la respuesta ovárica de la paciente a la administración de rFSH (por ejemplo, monitorear el crecimiento folicular, por ejemplo, medido por ecografía) en uno o más días durante todo el curso del tratamiento, tal como en uno o más del día 5, día 7, día 9, día 11, día 13, día 15, día 17 y día 19 de tratamiento. El método de tratamiento de la infertilidad puede incluir monitorear la respuesta ovárica de la paciente a la administración de rFSH (por ejemplo, una etapa de monitorear el crecimiento folicular, por ejemplo, medido por ecografía) en uno o más días durante todo el transcurso del tratamiento, tal como en uno o más del día 5, día 7, día 9, día 11, día 13, día 15, día 17 y día 19 de tratamiento, en función del crecimiento folicular, aumentar o disminuir la dosis de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH). Es decir, la dosis puede aumentarse o disminuirse dependiendo del crecimiento folicular en uno o más días durante el curso del tratamiento, como en uno o más del día 5, día 7, día 9, día 11, día 13, día 15, día 17 y día 19 de tratamiento.

La dosis puede aumentarse en incrementos durante el tratamiento, disminuir en incrementos durante el tratamiento, o puede variarse durante el tratamiento tanto en incrementos de dosis graduales como en disminuciones de dosis graduales. Normalmente, los aumentos de dosis no se implementan con más frecuencia que una

vez cada 2 días; es decir, no se implementa un segundo aumento de dosis gradual hasta al menos dos días después de un primer aumento de dosis gradual. Este aumento gradual constituye un enfoque seguro, y permite al médico tratante evaluar la respuesta ovárica a un nivel de dosis dado antes de posiblemente aumentar la dosis. Por ejemplo, el médico tratante puede disminuir la dosis para sujetos con crecimiento folicular, lo que indica que una reducción de la dosis sería un curso de acción apropiado. Las reducciones de dosis pueden implementarse con una frecuencia diaria. La dosis puede aumentarse a una dosis diaria máxima de 24 µg de rFSH o disminuirse a una dosis diaria mínima de 6 µg de rFSH.

Por tanto, un primer aumento de dosis gradual de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) puede ser (a) seguido por aumentos de dosis graduales adicionales de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) al menos dos días tras el aumento gradual anterior en la dosis; y/o (b) seguido por una disminución de dosis gradual de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) al menos un día tras el aumento gradual anterior en la dosis. Una primera disminución de dosis gradual de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) puede ser (a) seguida por un aumento de dosis gradual de 2 a 4 µg (incluyendo 3 µg) de rFSH al menos un día, o al menos dos días, tras la disminución gradual anterior en la dosis; y/o (b) seguida por una disminución de dosis gradual adicional de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) al menos un día tras la disminución gradual anterior en la dosis.

Se apreciará que este aspecto contempla, por ejemplo, una dosis de 15 µg de FSH recombinante al día desde el día 1 de tratamiento hasta el día 4 de tratamiento, aumentando la dosis en los días posteriores de tratamiento en al menos un aumento de, por ejemplo, de 3 µg de rFSH a 18 µg de rFSH (por ejemplo, el día 5 o 6). La dosis de 18 µg de rFSH puede continuarse hasta el final del tratamiento, o puede haber uno o dos aumentos de dosis adicionales de, por ejemplo, 3 µg de rFSH a 21 µg de rFSH, o a 21 µg de rFSH y luego a la dosis máxima de 24 µg de rFSH, siendo cada aumento de dosis gradual al menos dos días después del aumento de dosis gradual anterior, o la dosis variando tanto mediante incrementos de dosis graduales como disminuciones de dosis graduales, cada uno en el intervalo apropiado después del cambio de dosis gradual anterior, tal como puede estar justificado en vista de la respuesta ovárica de la paciente, tal como se discutió anteriormente. De manera similar, una reducción de dosis inicial de, por ejemplo, 3 µg de rFSH a 12 µg de rFSH (por ejemplo, el día 5 o 6) puede implementarse y esa dosis continuar hasta el final del tratamiento, o puede haber una o dos disminuciones adicionales de la dosis de, por ejemplo, 3 µg de rFSH a 9 µg de rFSH,

o a 9 µg de rFSH y luego a la dosis mínima de 6 µg de rFSH, siendo cada disminución al menos un día después de la disminución de la dosis gradual anterior, o la dosis variando tanto mediante incrementos de dosis graduales como disminuciones de dosis graduales, cada uno en el intervalo apropiado después del cambio de dosis gradual anterior, tal como puede estar justificado en vista de la respuesta ovárica de la paciente, tal como se discutió anteriormente. Este aspecto proporciona un medio para variar la dosis de FSH de una manera segura en función de la respuesta de la paciente.

Como con el primer aspecto discutido anteriormente, el tratamiento según este aspecto puede comprender además la administración de una dosis alta (ovulatoria) de gonadotropina coriónica humana (hCG) y, opcionalmente, recuperar (por ejemplo, recolectar) ovocito(s); fertilizar (por ejemplo, inseminar) el o los ovocitos; permitiendo que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocistos, evaluando además opcionalmente la calidad de los blastocistos y la transferencia fresca de blastocistos o la congelación de blastocistos para su posterior transferencia. Adicional o alternativamente, el tratamiento puede comprender además monitorear y/o controlar la sobrerrespuesta al tratamiento (por ejemplo, OHSS).

Tratamientos para pacientes con edad ≤34 años

En algunos aspectos, la paciente es una paciente hembra de edad ≤34 años, tal como de 18-34 años de edad. La paciente puede tener 34 o menos de 34 años de edad, por ejemplo, 33 o menos de 33 años de edad, por ejemplo, 30 o menos de 30 años de edad, por ejemplo, 28 o menos de 28 años de edad.

La paciente puede haber fallado previamente al menos un ciclo de tratamiento de la infertilidad, tal como un tratamiento de la infertilidad anterior por un protocolo diferente y/o usando diferentes agentes terapéuticos, tal como se discutió anteriormente. En un ejemplo específico, la composición es para el tratamiento de una paciente ≤34 años de edad, la paciente ha fallado previamente al menos un ciclo de tratamiento de infertilidad (tal como un tratamiento de infertilidad previo mediante un protocolo diferente y/o usando diferentes agentes terapéuticos). En un ejemplo específico, la composición es para el tratamiento de una paciente de 30 a 34 años de edad, la paciente ha fallado previamente al menos un ciclo de tratamiento de infertilidad (tal como un tratamiento de infertilidad previo mediante un protocolo diferente y/o usando diferentes agentes terapéuticos). La paciente puede haber fallado previamente hasta tres ciclos de tratamiento de infertilidad (tal como por un protocolo diferente y/o usando diferentes agentes terapéuticos).

El tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar la

edad de la paciente, y una etapa de administrar la dosis de FSH recombinante a una paciente que tiene edad ≤ 34 años de edad. La etapa de identificar la paciente (antes del tratamiento) basándose en la edad de la paciente puede tener lugar justo antes (por ejemplo, 0 a 2 días antes) de que se administre la primera dosis de rFSH al paciente, por ejemplo, para determinar o confirmar la dosis inicial adecuada de rFSH.

En un aspecto adicional, se proporciona una composición (por ejemplo, composición farmacéutica) que comprende hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente identificada como de edad ≤ 34 años, en la que la composición es para la administración a una dosis de, o una dosis equivalente a, 12 μg de FSH recombinante al día. Por ejemplo, la composición es para la administración a una dosis de 12 μg de FSH recombinante al día.

En un aspecto adicional, se proporciona una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente identificada como de edad ≤ 34 años, en la que la composición comprende una dosis de, o una dosis equivalente a, 12 μg de hormona estimuladora del folículo recombinante (FSH) al día. Por ejemplo, la composición puede ser para la administración a dosis de 12 μg de FSH recombinante todos los días, o menos típicamente a un equivalente de 36 μg de FSH recombinante cada tres días (por ejemplo, para administración los días 1, 4, 7 y así sucesivamente). Por ejemplo, la composición es para la administración a una dosis de 12 μg de FSH recombinante al día.

También se proporcionan métodos de tratamiento de la infertilidad en una paciente que lo necesita de (por ejemplo, identificada como de) edad ≤ 35 años, que comprenden administrar a la paciente hormona estimulante del folículo recombinante (rFSH) a una dosis de, o una dosis equivalente a, 12 μg de FSH recombinante por día.

Tal como se observó anteriormente, la administración de FSH recombinante empieza el día uno de tratamiento y puede continuar durante dos a veinte días. Tal como se observó anteriormente, la dosis puede ser la misma todos los días. Sin embargo, una variación de la dosis, por ejemplo, en función de la respuesta ovárica de la paciente (por ejemplo, en función del crecimiento folicular, por ejemplo, medida por ecografía) es más probable.

Tal como se observó anteriormente, la composición de FSH recombinante (por ejemplo, composición farmacéutica) o medicamento puede administrarse tras el tratamiento previo de la paciente con una composición farmacéutica (diferente), en el

presente documento denominado "composición A", que suprime la producción de gonadotropina endógena antes del día uno del tratamiento con FSH, tal como un esteroide, un agonista de GnRH, un antagonista de GnRH, etc.

5 Tal como se observó anteriormente, normalmente, la composición de FSH recombinante (por ejemplo, composición farmacéutica) o medicamento es para la administración, antes de la administración de una dosis alta (ovulatoria) de hCG (por ejemplo, de 4,000 a 11,000 IU de hCG, por ejemplo, 5,000 IU de hCG, 10,000 IU de hCG, etc.; o de 150 a 500 µg de hCG recombinante, por ejemplo, 250 µg de hCG recombinante); para inducir la maduración folicular final. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden además la administración de
10 una dosis alta (ovulatoria) de gonadotropina coriónica humana (hCG). Tal como se observó anteriormente, el tratamiento de la infertilidad puede comprender además: recuperar (por ejemplo, recolectar) ovocito(s); fertilizar (por ejemplo, inseminar) el/los ovocito(s); y permitir que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocisto. Tal como se observó anteriormente, el tratamiento de la infertilidad puede
15 comprender además evaluar la calidad de los blastocistos y la transferencia reciente de blastocistos o la congelación de blastocistos para su posterior transferencia.

Tal como se observó anteriormente, el tratamiento puede comprender además monitorear y/o controlar la sobrerrespuesta al tratamiento (por ejemplo, OHSS).

20 En un aspecto adicional, se proporcionan métodos de tratamiento de la infertilidad en una paciente de edad ≤ 34 años, y una composición que comprende hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de edad ≤ 34 años, donde el método comprende, y composición es para, la administración a una dosis inicial de 12 µg de FSH recombinante al día, donde la dosis inicial se administra en al menos el día 1 de tratamiento (incluyendo, en al menos el día 1 y día 2 de tratamiento, incluyendo, en cada uno de los
25 días 1 a 4 de tratamiento), opcionalmente donde la dosis se (i) aumenta por un primer aumento de dosis gradual de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) en cualquier día posterior del tratamiento; y/o (ii) disminuye por una primera disminución de dosis gradual de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) en cualquier día posterior del tratamiento.

30 La dosis puede mantenerse a la dosis inicial durante la duración del tratamiento. Sin embargo, una variación de la dosis, por ejemplo, en función de la respuesta ovárica de la paciente (por ejemplo, en función del crecimiento folicular, por ejemplo, medida por ecografía) es más probable.

El método de tratamiento de la infertilidad puede incluir monitorear la respuesta ovárica de la paciente a la administración de rFSH (por ejemplo, monitorear el crecimiento folicular, por ejemplo, medido por ecografía). El método de tratamiento de la infertilidad puede incluir monitorear la respuesta ovárica de la paciente a la administración de rFSH (por ejemplo, una etapa de monitorear el crecimiento folicular, por ejemplo, medido por ecografía) y, en función del crecimiento folicular (por ejemplo, tal como se mide por ecografía), aumentar o disminuir la dosis en 2 a 4 μg de rFSH (incluyendo 3 μg de rFSH). El método de tratamiento de la infertilidad puede incluir monitorear la respuesta ovárica de la paciente a la administración de rFSH (por ejemplo, una etapa de monitorear el crecimiento folicular, por ejemplo, medido por ecografía) en uno o más días durante todo el curso del tratamiento, tal como en uno o más del día 5, día 7, día 9, día 11, día 13, día 15, día 17 y día 19 de tratamiento. El método de tratamiento de la infertilidad puede incluir monitorear la respuesta ovárica de la paciente a la administración de rFSH (por ejemplo, monitorear el crecimiento folicular, por ejemplo, medido por ecografía) en uno o más días durante todo el transcurso del tratamiento, tal como en uno o más del día 5, día 7, día 9, día 11, día 13, día 15, día 17 y día 19 de tratamiento, en función del crecimiento folicular (por ejemplo, tal como se mide por ecografía), aumentar o disminuir la dosis de 2 a 4 μg de rFSH (incluyendo 3 μg de rFSH). Es decir, la dosis puede aumentarse o disminuirse dependiendo del crecimiento folicular en uno o más días durante el curso del tratamiento, como en uno o más del día 5, día 7, día 9, día 11, día 13, día 15, día 17 y día 19 de tratamiento.

La dosis puede aumentarse en incrementos durante el tratamiento, disminuir en incrementos durante el tratamiento, o puede variarse durante el tratamiento tanto en incrementos de dosis graduales como en disminuciones de dosis graduales. Normalmente, los aumentos de dosis no se implementan con más frecuencia que una vez cada 2 días; es decir, no se implementa un segundo aumento de dosis gradual hasta al menos dos días después de un primer aumento de dosis gradual. Este aumento gradual constituye un enfoque seguro, y permite al médico tratante evaluar la respuesta ovárica a un nivel de dosis dado antes de posiblemente aumentar la dosis. Las reducciones de dosis pueden implementarse con una frecuencia diaria. Por ejemplo, el médico tratante puede disminuir la dosis para sujetos con crecimiento folicular, lo que indica que una reducción de la dosis sería un curso de acción apropiado. La dosis puede aumentarse a una dosis diaria máxima de 24 μg de rFSH o disminuirse a una dosis diaria mínima de 6 μg de rFSH.

Por tanto, un primer aumento de dosis gradual de 2 a 4 μg de FSH (incluyendo

3 µg de rFSH) puede ser (a) seguido por aumento de dosis graduales adicional de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) al menos dos días tras el aumento gradual anterior en la dosis; y/o (b) seguido por al menos una disminución de dosis gradual de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de FSH) al menos un día tras el aumento gradual anterior en la dosis. Una primera disminución de dosis gradual de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) puede ser (a) seguido por un aumento de dosis gradual de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) al menos un día o al menos dos días tras la disminución gradual anterior en la dosis; y/o (b) seguido por una disminución de dosis gradual adicional de 2 a 4 µg de rFSH (incluyendo 3 µg de rFSH) al menos un día tras la disminución anterior en la dosis.

Se apreciará que este aspecto contempla, por ejemplo, una dosis inicial de 12 µg de FSH recombinante al día desde el día 1 de tratamiento hasta el día 4 de tratamiento, aumentando la dosis en los días posteriores de tratamiento en al menos un aumento de, por ejemplo, 3 µg de rFSH a 15 µg de rFSH (por ejemplo, el día 5 o 6). La dosis de 15 µg de rFSH puede continuarse hasta el final del tratamiento, o puede haber 1-3 aumentos de dosis graduales adicionales de, por ejemplo, 3 µg de rFSH (por ejemplo, a 18 µg; a 18 µg y luego a 21 µg de rFSH; o a 18 µg, a 21 µg y luego a la dosis máxima de 24 µg de rFSH) siendo cada aumento de dosis gradual al menos dos días después del aumento de dosis gradual anterior, o la dosis variando tanto mediante incrementos de dosis graduales como disminuciones de dosis graduales, cada uno en el intervalo apropiado después del cambio de dosis gradual anterior, tal como puede estar justificado en vista de la respuesta ovárica de la paciente, tal como se discutió anteriormente. De manera similar, una reducción de dosis inicial de, por ejemplo, 3 µg de rFSH a 9 µg de rFSH (por ejemplo, el día 5 o 6) puede continuarse hasta el final del tratamiento, o puede haber una disminución de dosis gradual adicional de, por ejemplo, 3 µg de FSH (por ejemplo, a la dosis mínima de 6 µg de rFSH), siendo cada disminución al menos un día después de la disminución de la dosis gradual anterior, o la dosis variando tanto mediante incrementos de dosis graduales como disminuciones de dosis graduales, cada uno en el intervalo apropiado después del cambio de dosis gradual anterior, tal como puede estar justificado en vista de la respuesta ovárica de la paciente, tal como se discutió anteriormente. Este aspecto de la invención proporciona un medio para variar la dosis de FSH de una manera segura en función de la respuesta de la paciente.

Como con el primer aspecto discutido anteriormente, el tratamiento según este aspecto puede comprender además la administración de una dosis alta (ovulatoria) de

gonadotropina coriónica humana (hCG) y, opcionalmente, recuperar (por ejemplo, recolectar) ovocito(s); fertilizar (por ejemplo, inseminar) el o los ovocitos; permitiendo que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocistos, evaluando además opcionalmente la calidad de los blastocistos y la transferencia fresca de blastocistos o la congelación de blastocistos para su posterior transferencia. Adicional o
5 alternativamente, el tratamiento puede comprender además monitorear y/o controlar la sobrerrespuesta al tratamiento (por ejemplo, OHSS).

Composiciones de rFSH y FSH recombinante

Tal como se observó anteriormente, los métodos y composiciones descritos en el presente documento usan FSH recombinante (rFSH). La FSH comprende una
10 subunidad alfa de 92 aminoácidos, también común a las otras hormonas glucoproteicas LH y gonadotropina coriónica (CG), y una subunidad beta de 111 aminoácidos exclusiva de la FSH que confiere la especificidad biológica de la hormona (Pierce y Parsons, 1981). Cada subunidad se modifica postraduccionalmente mediante la adición de residuos de hidratos de carbono complejos. Ambas subunidades llevan 2 sitios para la
15 unión de glicanos ligados a 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). Por tanto, la FSH se glicosila hasta aproximadamente el 30% en masa (Dias y Van Roey. 2001. Fox *et al.* 2001).

Los productos de glicosilación de rFSH reflejan el rango de glicosiltransferasas presentes en la línea celular huésped. Los productos de rFSH disponibles
20 comercialmente derivados de células CHO modificadas por ingeniería tienen una gama más limitada de modificaciones de glicanos que las que se encuentran en los productos naturales. Ejemplos de la heterogeneidad reducida de glicanos que se encuentra en la rFSH derivada de células CHO incluyen la falta de glucosamina bisectante y un contenido reducido de fucosilación del núcleo y extensiones de acetil lactosamina (Hard
25 *et al.*, 1990). Además, las células CHO sólo pueden añadir ácido siálico usando el enlace $\alpha 2,3$ (Kagawa et al, 1988, Takeuchi et al, 1988, Svensson et al., 1990); la rFSH derivada de células CHO solo incluye ácido siálico unido a $\alpha 2,3$ y no incluye ácido siálico unido a $\alpha 2,6$. Por tanto, la rFSH derivada de células CHO es diferente de la FSH producida naturalmente (por ejemplo, FSH pituitaria/sérica/urinaria humana) que contiene glicanos
30 con una mezcla de ácido siálico $\alpha 2,3$ y $\alpha 2,6$, con predominio del primero.

Tal como se observó anteriormente, los presentes solicitantes han desarrollado una rFSH derivada de una línea celular humana que es objeto de la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/GB2009/000978, publicada como el documento

WO2009/127826A, y también aprobada por la EC como REVOKELLE® (folitropina delta, también conocida como FE 999049). Se preparó FSH recombinante con una mezcla de ácido siálico unido a $\alpha 2,3$ y $\alpha 2,6$ mediante modificación por ingeniería de una línea celular humana para expresar tanto rFSH como $\alpha 2,3$ sialiltransferasa. La secuencia de aminoácidos de la FSH recombinante derivada de la línea celular humana que es el tema de la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/GB2009/000978, publicada como el documento WO2009/127826A (por ejemplo, FE 999049), es la secuencia de FSH humana nativa, pero el producto tiene un patrón de glicosilación diferente. El producto expresado es altamente ácido y porta una mezcla de ácidos siálicos unidos tanto a $\alpha 2,3$ como $\alpha 2,6$; esta última proporcionada por la actividad de sialil transferasa endógena. Se encontró que el tipo de unión a ácido siálico, $\alpha 2,3$ o $\alpha 2,6$, puede tener una influencia dramática sobre la eliminación biológica de FSH. Por tanto, REVOKELLE® (por ejemplo, FE 999049) puede ser más apropiado biológicamente en comparación con los productos recombinantes derivados de células CHO que solo tienen ácido siálico unido a $\alpha 2,3$ (Kagawa et al, 1988, Takeuchi et al, 1988, Svensson et al., 1990) y tienen un contenido de ácido siálico reducido (Ulloa-Aguirre et al. 1995., Andersen et al. 2004).

Por tanto, la FSH recombinante usada según los métodos y composiciones descritos en el presente documento puede producirse o expresarse en una línea celular humana, tal como una línea celular PER.C6®. La FSH recombinante puede producirse o expresarse en una línea celular PER.C6®, una línea celular derivada de PER.C6® o una línea celular PER.C6® modificada. La FSH recombinante que se produce o se expresa en una línea celular PER.C6® incluirá algunos ácidos siálicos con enlaces $\alpha 2,6$ (sialilación $\alpha 2,6$) proporcionados por la actividad sialil transferasa endógena (de la línea celular) e incluirán algunos ácidos siálicos unidos a $\alpha 2,3$ (sialilación $\alpha 2,3$) proporcionados por la actividad sialil transferasa endógena. La línea celular puede modificarse usando $\alpha 2,3$ -sialiltransferasa. La línea celular puede modificarse usando $\alpha 2,6$ -sialiltransferasa. Alternativa o adicionalmente, la FSH recombinante puede incluir ácidos siálicos unidos a $\alpha 2,6$ ($\alpha 2,6$ sialilación) proporcionados por la actividad de sialil transferasa endógena (de la línea celular). En el presente documento, el término "FSH recombinante derivada de ser humano" significa FSH recombinante que se produce o se expresa en una línea celular humana (por ejemplo, FSH recombinante preparada mediante ingeniería de una línea celular humana).

La FSH recombinante usada en los métodos y composiciones descrita en el presente documento puede incluir $\alpha 2,3$ - y $\alpha 2,6$ -sialilación. La FSH recombinante para

5 su uso según la invención puede tener del 1% al 99% de la sialilación total que es α 2,3-sialilación. La FSH recombinante para su uso según la invención puede tener del 1% al 99% de la sialilación total que es α 2,6-sialilación. La FSH recombinante puede tener del 1% al 50% de la sialilación total como α 2, 6-sialilación, y del 50% al 99% de la sialilación total como 2,3-sialilación. Por ejemplo, del 80% al 95%, por ejemplo, del 80% al 90%, por ejemplo, del 82% al 89%, por ejemplo del 85% al 89% de la sialilación total puede ser α 2,3-sialilación. Por ejemplo, del 5% al 20%, por ejemplo, del 10% al 20%, por ejemplo del 11% al 18%, por ejemplo del 11% al 15%, de la sialilación total puede ser α 2,6- sialilación. En un ejemplo, la FSH recombinante tiene del 5% al 20% de la sialilación total como α 2, 6-sialilación, y del 80% al 95% de la sialilación total como 2,3-sialilación. En otro ejemplo, la FSH recombinante tiene del 50% al 80% de la sialilación total como α 2, 6-sialilación, y del 20% al 50% de la sialilación total como 2,3-sialilación.

10 En el presente documento, por "sialilación", significa la cantidad de residuos siálicos presentes en las estructuras de hidratos de carbono de FSH recombinante. De acuerdo con el uso en la técnica, α 2,3-sialilación significa sialilación en la posición 2,3 y sialilación α 2,6 significa sialilación en la posición 2,6. Por tanto, el "% de la sialilación total puede ser una sialilación 2,3" se refiere al % del número total de residuos de ácido siálico presentes en la FSH (o hCG) que se sialilan en la posición 2,3. El término "% de la sialilación total que es α 2,6-sialilación" se refiere al % del número total de residuos de ácido siálico presentes en la FSH (o hCG) que se sialilan en la posición 2,6.

20 En todos los aspectos, la rFSH puede estar presente como una sola isoforma o como una mezcla de isoformas.

25 La composición puede ser una composición farmacéutica. La composición farmacéutica es para el tratamiento de la infertilidad. El tratamiento de la infertilidad puede comprender EOC antes de TRA. La composición farmacéutica puede usarse, por ejemplo, en indicaciones médicas donde se usan preparaciones conocidas de FSH, según los métodos y protocolos de tratamiento dados a conocer en el presente documento.

30 La FSH recombinante, la composición o la composición farmacéutica pueden formularse en composiciones bien conocidas para cualquier vía de administración de fármacos, por ejemplo, oral, rectal, parenteral, transdérmica (por ejemplo, tecnología de parches), intravenosa, intramuscular, subcutánea (por ejemplo, por inyección subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, local (polvos, ungüentos o gotas) o como una pulverización bucal o nasal. Una composición típica comprende un portador farmacéuticamente aceptable, tal como una disolución acuosa, excipientes no

tóxicos, incluyendo sales y conservantes, tampones y similares, tal como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, decimoquinta edición (Matt Publishing Company, 1975), en las páginas 1405 a 1412 y 1461 - 87, y el formulario nacional XIV decimocuarta edición (American Pharmaceutical Association, 1975), entre otros. Por ejemplo, la FSH recombinante, la composición o la composición farmacéutica puede formularse para inyección, tal como para inyección subcutánea.

Ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos farmacéuticos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo.

Las composiciones de la presente invención también pueden comprender aditivos tales como pero no se limitan a conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, tensioactivos y dispersantes. Pueden incluirse agentes antibacterianos y antifúngicos para prevenir el crecimiento de microbios e incluye, por ejemplo, m-cresol, alcohol bencílico, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Si se incluye un conservante, se prefieren alcohol bencílico, fenol y/o m-cresol; sin embargo, el conservante no se limita en modo alguno a estos ejemplos. Además, puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, aminoácidos y similares.

Por ejemplo, la composición o medicamento puede comprender FSH recombinante y uno o más de polisorbato 20, L-metionina, fenol, y clorhidrato de arginina. Una composición de ese tipo puede formularse para inyección, tal como para inyección subcutánea. Por ejemplo, la composición o medicamento puede ser la formulación REKOVELLE® (rFSH con excipientes fenol, polisorbato 20, L-metionina, sulfato de sodio decahidratado, fosfato de disodio dodecahidratado, ácido fosfórico [concentrado, para ajuste del pH], hidróxido de sodio [para ajuste del pH], y agua para inyección).

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes de esterilización en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso. Las formulaciones inyectables pueden suministrarse en cualquier recipiente adecuado, por ejemplo, vial, jeringa precargada, cartuchos de inyección y similares.

El medicamento de FSH recombinante, composición o medicamento puede

5 formularse para un solo uso o para uso múltiple (dosis múltiples). Si el medicamento de FSH recombinante, composición o medicamento está formulado para usos múltiples, normalmente se incluyen uno o más conservantes. Si se incluye un conservante, se prefieren alcohol bencílico, fenol o m-cresol; sin embargo, el conservante no se limita en modo alguno a estos ejemplos. La composición de medicamento de un solo uso o de uso múltiple formulado puede comprender además un aminoácido o una combinación de aminoácidos. Normalmente, el aminoácido es arginina, por ejemplo añadida como arginina o más normalmente clorhidrato de arginina.

10 La FSH recombinante, la composición o el medicamento pueden incluirse en un recipiente tal como un vial, un cartucho precargado (por ejemplo, para una sola administración o uso múltiple) o un dispositivo de inyección como una "pluma" para, por ejemplo, la administración de múltiples dosis.

La FSH recombinante, composición o composición farmacéutica puede ser una formulación (por ejemplo, formulación inyectable) incluyendo rFSH.

15 La FSH recombinante, composición o medicamento puede suministrarse en cualquier paquete apropiado. Por ejemplo, una composición o medicamento puede incluir varios recipientes (por ejemplo, viales o jeringas pre-cargadas) que contienen FSH. Las jeringas o viales pueden empaquetarse en un paquete de blíster u otros medios para mantener la esterilidad. Cualquier composición o medicamento puede incluir opcionalmente instrucciones para usar la formulación de FSH.

20 El pH y la concentración exacta de los diversos componentes de la composición farmacéutica se ajustan según la práctica habitual en este campo. Véase GOODMAN y GILMAN's THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS, 7^a ed. En una realización típica, la FSH recombinante, composición o medicamento se suministran como composiciones para la administración parenteral. Los métodos generales para la preparación de las formulaciones parenterales se conocen en la técnica y se describen en REMINGTON; THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, citado anteriormente, en las páginas 780-820. Las composiciones parenterales pueden suministrarse en formulación líquida o como un sólido que se mezclará con un medio inyectable estéril justo antes de la administración. Las composiciones parenterales pueden suministrarse en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación.

30 En un aspecto adicional se proporciona el uso de hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de (por ejemplo, identificada como de) edad

≥35 años tal como se describe en el presente documento.

En un aspecto adicional se proporciona el uso de hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente identificada como de edad ≤34 años tal como se describe en el presente documento.

Se ilustran aspectos adicionales en los siguientes ejemplos, que no son limitativos en ningún aspecto.

Ejemplos

Ejemplo 1: Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos que investiga la eficacia y seguridad de FE 999049 (Rekovel®) en la estimulación ovárica controlada en mujeres de 35-42 años que experimentan tecnología de reproducción asistida.

Selección de la dosis

Se informó la selección de la dosis por un ensayo clínico previo por parte de los solicitantes que no consideró la edad como un factor para la selección de la dosis. En particular, se realizó un ensayo de dosis-respuesta de fase 2 para FE 999049 en 265 pacientes de FIV/ICSI de hasta 37 años de edad. Se evaluó la respuesta ovárica a cinco dosis diferentes de FE 999049 (5.2, 6.9, 8.6, 10.3 y 12.1 µg; dosis fija) junto con 150 UI de GONAL-F que se incluyó como tratamiento de referencia. El criterio de valoración principal fue el número de ovocitos recuperados. Se estableció una dosis-respuesta estadísticamente significativa ($p < 0.001$) para FE 999049 con respecto al número de ovocitos recuperados para el rango de dosis probado de 5.2 a 12.1 µg. También se observó una relación dosis-respuesta para el volumen folicular, estradiol, inhibina B e inhibina A al final de la estimulación (todos $p < 0.001$). A nivel de sujetos, la proporción de mujeres con ≥15 ovocitos recuperados aumentó con el aumento de la dosis de FE 999049. El nivel de dosis de FE 999049 de 12.1 µg produjo el mayor número medio de ovocitos, la proporción de mujeres con ≥15 ovocitos recuperados, la menor proporción de pacientes con <3 ovocitos recuperados y el mayor número de ovocitos fertilizados.

El modelado del riesgo de OHSS no fue factible basándose en los datos de la fase 2 debido a la tasa de eventos relativamente baja. Sin embargo, la incidencia de OHSS se correlaciona con el grado de respuesta ovárica y, por tanto, se aborda indirectamente en estos análisis. En el ensayo de fase 2, el OHSS moderado temprano se produjo solo en las dosis de 10.3 y 12.1 µg de FE 999049 (un sujeto en cada grupo). En cuanto a otros aspectos de seguridad, la incidencia global de acontecimientos

adversos con 12.1 µg de FE 999049 no fue superior a la observada con 10.3 µg en el ensayo de fase 2.

Basándose en el razonamiento anterior, los presentes solicitantes proponen una dosis inicial de 12 µg de FE 999049 para el grupo de edad de <35 años (por ejemplo, edad ≤34 años) pacientes de TRA, por ejemplo, pacientes de FIV/ICSI (véase el Ejemplo 2 a continuación).

En un análisis interno retrospectivo de datos no publicados para sujetos con edad ≥35 años que después de la estimulación con 12 µg de FE 999049 en el ensayo descrito anteriormente se recuperaron 4-7 ovocitos, se les asignó un aumento de dosis del 25% en un ensayo de segundo ciclo. Tal como se muestra en la tabla a continuación, se asoció el aumento de dosis de 12 µg a 15 µg de FE 999049 con un aumento promedio de 1.2 ovocitos y 1.2 ovocitos fertilizados, sin un aumento en la incidencia de OHSS moderado/grave. Estos datos sugieren a los solicitantes que algunas mujeres ≥35 años de edad pueden beneficiarse de recibir 15 µg en lugar de 12 µg de FE 999049 sin problemas de seguridad. En estas mujeres mayores tratadas con una dosis inicial moderadamente más alta de 15 µg, la respuesta excesiva puede controlarse mediante la activación del agonista de GnRH sin comprometer el resultado de eficacia acumulada.

Respuesta Ovárica en Sujetos ≥35 Años

Tratado con 12 µg de FE 999049 en el Ciclo 1 y 15 µg de FE 999049 en el Ciclo 2

	Ciclo 1	Ciclo 2
	12 µg de FE 999049	15 µg de FE 999049
Ovocitos recuperados	5.5 (1.0)	6.7 (4.0)
Ovocitos fertilizados	2.6 (1.3)	3.8 (2.5)
OHSS moderado/grave	0%	0%
Los datos son media (DE) o porcentaje. N=34		

En conclusión, el primer ensayo discutido anteriormente establece a los solicitantes que una dosis inicial segura y efectiva es de 12 µg de FE 999049 para mujeres <35 años (por ejemplo, edad ≤34 años), y el análisis retrospectivo discutido anteriormente sugiere a los solicitantes que una dosis inicial segura y eficaz es de 15 µg de FE 999049 para mujeres mayores, por ejemplo, de 35 a 42 años.

En el tratamiento de mujeres ≥35 años descrito en el presente documento, se permiten aumentos de dosis de manera gradual, fijándose la dosis inicial de 15 µg durante los primeros cuatro días, y los aumentos posteriores de dosis no más de una vez cada 2 días. Este aumento gradual constituye un enfoque seguro en el que el

investigador juzga la respuesta ovárica a un nivel de dosis antes de posiblemente aumentar la dosis. Las disminuciones en la dosis diaria de FE 999049 durante el período de estimulación se implementarán según el criterio del investigador, por ejemplo, para sujetos con crecimiento folicular que indique que una reducción de la dosis sería un curso de acción apropiado.

Los solicitantes esperan que el ensayo demuestre que el protocolo de dosificación maximizará tanto el rendimiento de ovocitos como las tasas de embarazo acumuladas resultantes mientras se mantiene la seguridad.

El protocolo también proporciona una composición para el tratamiento de pacientes con alta respuesta mediante el uso de un agonista de GnRH y ciclos de transferencia de embriones criopreservados para esos pacientes.

METODOLOGÍA

Este será un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos que evaluará la eficacia y seguridad de la preparación de FSH recombinante FE 999049 en sujetos de 35-42 años que experimentan estimulación ovárica controlada para FIV/ICSI después de un protocolo de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El criterio de valoración principal es la tasa de embarazo en curso acumulada después del ciclo en fresco y los ciclos criopreservados iniciados dentro de los 12 meses desde el inicio de la estimulación ovárica controlada. Por lo tanto, el ensayo está diseñado para capturar la eficacia clínica de un único ciclo de estimulación ovárica controlado de una manera más completa siguiendo los resultados de los ciclos en frescos y posteriores criopreservados. Los criterios de valoración secundarios incluyen parámetros farmacodinámicos de acción de FSH, así como parámetros de eficacia y seguridad relacionados con la estimulación ovárica controlada del ciclo en fresco y posteriores ciclos criopreservados.

Estimulación Ovárica Controlada y Ciclo en Fresco

Los sujetos serán evaluados dentro de los 90 días antes de la aleatorización para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión (véase a continuación). En el día 2-3 del ciclo menstrual, los sujetos serán aleatorizados en una proporción de 10: 1 a FE 999049 o placebo, y se iniciará la estimulación ovárica controlada. FE 999049 y el placebo se autoadministrarán por vía subcutánea con una pluma de inyección precargada.

Los sujetos asignados al tratamiento con FE 999049 recibirán una dosis inicial

de 15 µg al día que se fija durante los primeros cuatro días de estimulación. Basándose en la respuesta ovárica, la dosis puede ajustarse en 3 µg, con aumentos de dosis implementados no más de una vez cada 2 días y/o disminuciones de dosis implementadas según el criterio del investigador. La dosis diaria mínima es de 6 µg, y la dosis diaria máxima es de 24 µg. A los sujetos asignados al placebo se les marcará la pluma de inyección con el mismo valor (dosis) que si se les administrara FE 999049. Los sujetos pueden tratarse con FE 999049 o placebo durante un máximo de 20 días. No se permite el uso de agonista de dopamina o cualquier otro fármaco para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica temprana (OHSS) con la excepción de agonista de GnRH para desencadenar la maduración folicular final.

Durante la estimulación, se monitorearán los sujetos mediante ecografía transvaginal en los días de estimulación 1 y 5 y en adelante al menos cada segundo día. Cuando el folículo delantero alcance un diámetro de ≥ 14 mm, se realizará una ecografía transvaginal diaria. Para prevenir un aumento prematuro de la hormona luteinizante (LH), se iniciarán 250 µg de antagonista de GnRH (acetato de ganirelix, GANIRELIX®, Merck Sharp & Dohme) el día 5 de estimulación para sujetos con ≥ 3 folículos con un diámetro de ≥ 10 mm. Los sujetos que no satisfagan este criterio de antagonista de GnRH en el día 5 de estimulación continuarán siendo monitoreados al menos cada dos días, y se iniciará el tratamiento con antagonista de GnRH cuando/si se cumple el criterio. El antagonista de GnRH continuará durante todo el período de estimulación. El desencadenamiento de la maduración folicular final se realizará tan pronto como se observen ≥ 2 folículos con un diámetro ≥ 17 mm. Si hay < 20 folículos con un diámetro ≥ 12 mm, se administrarán 10,000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG; NOVAREL®, Ferring Pharmaceuticals). Si hay ≥ 20 folículos con un diámetro de ≥ 12 mm o la concentración sérica de estradiol es $\geq 3,000$ pg/ml (análisis de sangre bien conocido en la técnica), se administrarán 4.0 mg de agonista de GnRH (acetato de leuprolida, LEUPROLIDE ACETATE®, Sandoz), y se cancelará la transferencia de blastocisto fresco. Si después de 8 días de estimulación, el investigador estima que no es probable que se alcance el criterio de activación antes del día 20, el ciclo será cancelado. Si no se cumple el criterio de activación después de 20 días de estimulación, el ciclo se cancelará.

La recuperación de los ovocitos tendrá lugar 36 h (± 2 h) después del desencadenamiento de la maduración folicular final, y se inseminarán los ovocitos por FIV o ICSI 4 h (± 1 h) después de la recuperación. No se permite el rescate de ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides). Se evaluará la fertilización y el

desarrollo embrionario. Para los sujetos que experimentan desencadenamiento de la maduración folicular final con hCG y tienen <20 ovocitos recuperados, la transferencia se realizará el día 5 (etapa de blastocisto) después de la recuperación de ovocitos. La evaluación de la calidad del blastocisto el día 5 después de la recuperación de los ovocitos se evaluará de tres parámetros de tres parámetros: expansión del blastocisto y estado de eclosión (grado 1-6), clasificación de la masa celular interna del blastocisto (grado AD) y clasificación del trofotodermo (grado AD), como se conoce bien en la técnica. A los blastocistos se les dará una puntuación numérica usando el sistema de Gardner y Schoolcraft, como se conoce bien en la técnica, con la adición de las categorías D para la masa celular interna y el trofotodermo. Los sujetos tendrán un blastocisto transferido si hay al menos un blastocisto de buena calidad (es decir, grado 3BB o superior) disponible, o uno o dos blastocistos transferidos si no hay disponible un blastocisto de buena calidad. Los blastocistos restantes se criopreservarán mediante vitrificación. Para los sujetos con ≥ 20 ovocitos recuperados después de la administración de hCG y para los sujetos que se someten al desencadenamiento de la maduración folicular final con agonista de GnRH, no se realizará ninguna transferencia en el ciclo en fresco y los blastocistos se criopreservarán en su lugar.

A un sujeto que no alcance el criterio desencadenante por mala respuesta ovárica o que tenga ≤ 3 ovocitos recuperados se le ofrecerá medicación y apoyo económico para un ciclo de TAR con una preparación de gonadotropina aprobada fuera del ensayo.

Se proporcionarán insertos vaginales de progesterona (progesterona, ENDOMETRIN®, Ferring Pharmaceuticals) 100 mg tres veces al día (TID) para el apoyo de la fase lútea desde el día después de la recuperación de los ovocitos y hasta la menstruación, gonadotropina coriónica humana β negativa (prueba de β hCG), pérdida del embarazo o hasta que se haya documentado un embarazo en curso.

Se realizará una prueba de β hCG en suero 10-14 días después de la transferencia, el embarazo clínico y vital se confirmará mediante ecografía transvaginal 5-6 semanas después de la transferencia, y el embarazo en curso se confirmará mediante ecografía transvaginal o abdominal 8-9 semanas después de la transferencia.

Ciclos Criopreservados

El ensayo cubre ciclos criopreservados iniciados dentro de los 12 meses desde el inicio de la estimulación ovárica controlada. Se puede seleccionar el ciclo o bien programado o bien natural para cualquier ciclo criopreservado.

Cualquier ciclo criopreservado programado se iniciará dentro de los 3 días

posteriores al inicio de la menstruación con administración de estradiol (ESTRADIOL Tablets USP, Teva Pharmaceuticals USA, Inc.) 2 mg tres veces al día o 3 mg dos veces al día (BID) (o 3 mg tres veces al día a discreción del investigador, si una dosis diaria de 6 mg ha demostrado ser insuficiente en un ciclo anterior). Si después de 10-12 días de tratamiento con estradiol el grosor del endometrio es ≥ 8 mm, el sujeto iniciará inyecciones intramusculares (IM) diarias de 50 mg de progesterona (PROGESTERONE Injection USP, West-ward Pharmaceutical Corp o Watson Pharma, Inc.) en el plazo de los próximos 5 días junto con el tratamiento con estradiol. La evaluación ecográfica puede repetirse dentro de los 7 días si no se cumple el criterio de grosor endometrial. En los ciclos criopreservados programados, la transferencia de uno o dos blastocistos se producirá el día 6 desde el inicio de la progesterona después del calentamiento y la evaluación de la supervivencia y la reexpansión del blastocisto. Los sujetos tendrán un blastocisto transferido si hay al menos un blastocisto de buena calidad (es decir, grado 3BB o superior) disponible, o uno o dos blastocistos transferidos si no hay disponible un blastocisto de buena calidad. El soporte de la fase lútea (estradiol y progesterona IM) continuará administrándose hasta la menstruación, la prueba de β hCG negativa, la pérdida del embarazo o hasta que se haya documentado el embarazo en curso.

Cualquier ciclo criopreservado natural se iniciará 7 días después del inicio de la menstruación con la monitorización diaria de la LH urinaria por el sujeto. El día después de la confirmación del pico de LH por LH sérica (laboratorio local) y un espesor endometrial de ≥ 8 mm, el sujeto comenzará el soporte de la fase lútea con insertos vaginales de progesterona (progesterona, ENDOMETRIN®, Ferring Pharmaceuticals) 100 mg tres veces al día. En un ciclo criopreservado natural, la transferencia de uno o dos blastocistos se producirá el día de aumento de LH +7 después del calentamiento y la evaluación de la supervivencia y reexpansión de los blastocistos. Los sujetos tendrán un blastocisto transferido si hay al menos un blastocisto de buena calidad (es decir, grado 3BB o superior) disponible, o uno o dos blastocistos transferidos si no hay disponible un blastocisto de buena calidad. El soporte de la fase lútea (progesterona vaginal) continuará administrándose hasta la menstruación, la prueba de β hCG negativa, la pérdida del embarazo o hasta que se haya documentado el embarazo en curso.

Si no se logra un grosor endometrial ≥ 8 mm en el primer ciclo criopreservado, se cancelará el ciclo y, en los ciclos programados, se administrará 100 mg de progesterona IM (PROGESTERONE Injection USP, West-ward Pharmaceutical Corp o Watson Pharma, Inc.) para inducir hemorragia por abstinencia. En ciclos posteriores de

criopreservación, la transferencia de blastocisto puede tener lugar independientemente del grosor del endometrio a discreción del investigador.

5 Tanto en ciclos programados como criopreservados naturales, se realiza una prueba de β hCG en suero 10-14 días después de la transferencia, el embarazo clínico y vital se confirmará mediante ecografía transvaginal 5-6 semanas después de la transferencia, y el embarazo en curso se confirmará mediante ecografía transvaginal o abdominal 8-9 semanas después de la transferencia.

Una vez finalizado el ensayo, el sujeto puede usar blastocistos criopreservados de acuerdo con las directrices y/o regulaciones locales.

10 Todos los sujetos con un embarazo en curso obtenido en el ciclo fresco o en ciclos criopreservados iniciados en el plazo de los 12 meses desde el inicio de la estimulación ovárica controlada serán seguidos hasta el parto para recopilar información sobre la tasa de nacidos vivos. Además, se recopilarán datos sobre la salud neonatal, incluyendo las anomalías congénitas menores/mayores, al nacer, 4 semanas y 1 año después del nacimiento.

15 **Criterios de Inclusión**

1. Documentos de consentimiento informado firmados antes de cualquier procedimiento relacionado con el ensayo.

2. En buen estado de salud física y mental a juicio del investigador.

20 3. Mujeres premenopáusicas entre las edades de 35 y 42 años. Los sujetos deben tener al menos 35 años (incluyendo el cumpleaños 35) cuando firman el consentimiento informado y no más de 42 años (hasta el día anterior al 43 cumpleaños) en el momento de la aleatorización.

4. Índice de masa corporal (IMC) entre 17.5 y 38.0 kg/m² (ambos incluidos) en la selección.

25 5. Mujeres infértiles diagnosticadas con infertilidad tubárica, infertilidad inexplicable, endometriosis de fase I/II o con parejas diagnosticadas con infertilidad por factor masculino, elegibles para fertilización in vitro (FIV) y/o inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) usando esperma eyaculado fresco o congelado de pareja masculina o donante de esperma.

30 6. Historia documentada de infertilidad durante al menos 6 meses antes de la aleatorización (no aplicable en caso de infertilidad tubárica o factor masculino grave, o cuando está indicado el uso de esperma de donante).

7. Ciclos menstruales regulares de 24 a 35 días (ambos incluidos).

8. Histerosalpingografía, histeroscopia o ecografía con infusión salina, que

documento un útero compatible con la función normal esperada (por ejemplo, sin evidencia de fibromas uterinos clínicamente interferentes definidos como fibromas submucosos de cualquier tamaño o fibromas intramurales de más de 3 cm de diámetro, sin pólipos y sin anomalías estructurales congénitas que están asociados con una probabilidad reducida de embarazo) en la selección o en el año anterior a la selección.

9. Ecografía transvaginal que documente la presencia y visualización adecuada de ambos ovarios, sin evidencia de anomalías significativas (por ejemplo, agrandamiento de los ovarios que contraindicaría el uso de gonadotropinas) y anexos normales (por ejemplo, sin hidrosalpinx) en la selección. Ambos ovarios deben ser accesibles para la extracción de ovocitos.

10. Niveles séricos de la hormona estimulante del folículo (FSH) en la fase folicular temprana (día del ciclo 2-4) entre 1 y 15 UI/L (resultados obtenidos en el plazo de los 3 meses anteriores a la aleatorización).

11. Pruebas de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativas en suero en la detección o en el plazo de 6 meses anteriores a la selección.

12. Dispuesto a aceptar la política de transferencia de blastocistos para el ciclo fresco y los ciclos criopreservados iniciados en el plazo de los 12 meses desde el inicio de la estimulación ovárica controlada usando blastocistos obtenidos en este ensayo, es decir, transferencia de un blastocisto (si hay un blastocisto de buena calidad disponible) o transferencia de uno o dos blastocistos (si no se dispone de blastocisto de buena calidad).

13. Dispuesto y capaz de cumplir con los procedimientos del ensayo, que incluyen completar el diario y asistir a las visitas programadas, así como proporcionar los datos de salud neonatal hasta 1 año después del nacimiento.

Criterios de Exclusión

1. Más de un ciclo previo de estimulación ovárica controlada para FIV/ICSI.

2. Endometriosis conocida en fase III-IV (definida por la clasificación revisada de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM), 2012).

3. Historia conocida de anovulación.

4. Uno o más folículos ≥ 10 mm (incluyendo los quistes) observados en la ecografía transvaginal antes de la aleatorización el día 1 de estimulación.

5. Historia conocida de aborto espontáneo recurrente (definido como tres pérdidas consecutivas después de la confirmación ecográfica del embarazo [excluyendo el embarazo ectópico] y antes de la semana 24 de embarazo).

- 5 6. Cariotipo anormal conocido del sujeto o de su pareja/donante de esperma, según corresponda, según la fuente de esperma usada para la inseminación en este ensayo. En caso de que se use el esperma de la pareja y la producción de esperma esté gravemente afectada (concentración <1 millón/ml), se debe documentar el cariotipo normal, incluyendo la ausencia de microdeleción del cromosoma Y.
7. Cualquier enfermedad sistémica conocida clínicamente significativa (por ejemplo, diabetes insulino dependiente).
8. Trombofilia hereditaria o adquirida conocida.
9. Tromboembolismo arterial o venoso activo o tromboflebitis grave, o una historia de estos acontecimientos.
- 10 10. Cualquier anomalía endocrina o metabólica conocida (pituitaria, suprarrenal, páncreas, hígado o riñón) con la excepción del hipotiroidismo subclínico controlado farmacológicamente.
11. Tumores conocidos de ovario, mama, útero, glándula suprarrenal, pituitaria o hipotálamo que contraindiquen el uso de gonadotropinas.
- 15 12. Deterioro conocido moderado o grave de la función renal o hepática.
13. Cualquier hallazgo anormal de química clínica, hematología, hormona estimulante de la tiroides (TSH) o prolactina, o signos vitales en la selección, que el investigador considere clínicamente significativo.
14. Actualmente amamantando.
- 20 15. Sangrado vaginal no diagnosticado.
16. Citología cervical anormal conocida de importancia clínica observada en los tres años anteriores a la aleatorización (a menos que se haya resuelto la importancia clínica).
17. Hallazgos en el examen ginecológico en la selección que impiden la estimulación con gonadotropinas o están asociados con una probabilidad reducida de embarazo, por ejemplo, anomalías uterinas congénitas o dispositivo intrauterino retenido.
- 25 18. Embarazo (pruebas de embarazo en orina negativas deben documentarse en la selección y antes de la aleatorización) o contraindicación al embarazo.
- 30 19. Enfermedad inflamatoria pélvica activa actual conocida.
20. Uso de modificadores de la fertilidad durante el último ciclo menstrual antes de la aleatorización, incluyendo la dehidroepiandrosterona (DHEA), metformina o programación de ciclos con anticonceptivos orales, preparaciones de progestágeno o

estrógeno.

21. Uso de preparaciones hormonales (excepto medicación tiroidea) durante el último ciclo menstrual antes de la aleatorización.

5 22. Historia conocida de quimioterapia (excepto por estados gestacionales) o radioterapia.

23. Abuso actual o pasado (1 año antes de la aleatorización) de alcohol o drogas.

10 24. Ingestión actual (último mes) de más de 14 unidades de alcohol por semana (una unidad es equivalente a 12 onzas líquidas de cerveza normal (5% de alcohol), 5 onzas líquidas de vino (12% de alcohol) o 1.5 onzas líquidas de 80 alcoholes destilados de prueba (40% de alcohol).

25. Tabaquismo actual o pasado (3 meses antes de la aleatorización) de más de 10 cigarrillos al día.

26. Hipersensibilidad conocida a cualquier principio activo o excipiente de los medicamentos usados en este ensayo.

15 27. Cualquier estado clínico conocido que impida el uso de compuestos de estrógeno o progestina.

28. Participación anterior en este ensayo.

29. Uso de cualquier fármaco en investigación no registrado durante los últimos 3 meses antes de la aleatorización.

20 **Ejemplo 2: Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos que investiga la eficacia y seguridad de FE 999049 en estimulación ovárica controlada en mujeres de 18-34 años que experimentan tecnología de reproducción asistida**

Selección de la dosis

25 El fundamento detrás de la selección de 12 µg de FSH para esta población de pacientes se explica en la parte de "selección de dosis" del Ejemplo 1. Los solicitantes esperan que el ensayo demuestre que el protocolo de dosificación maximizará tanto el rendimiento de ovocitos como las tasas de embarazo acumuladas resultantes mientras se mantiene la seguridad. El protocolo también proporciona una composición para el
30 tratamiento de pacientes con alta respuesta mediante el uso de un agonista de GnRH y ciclos de transferencia de embriones criopreservados para esos pacientes.

METODOLOGÍA

Este será un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con

5 placebo, de grupos paralelos que evaluará la eficacia y seguridad de la preparación de rFSH FE 999049 en sujetos de 18-34 años que experimentan estimulación ovárica controlada para FIV/ICSI después de un protocolo de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El criterio de valoración principal es la tasa de embarazo en curso acumulada después del ciclo en fresco y los ciclos criopreservados iniciados dentro de los 12 meses desde el inicio de la estimulación ovárica controlada. Por lo tanto, el ensayo está diseñado para capturar la eficacia clínica de un único ciclo de estimulación ovárica controlado de una manera más completa siguiendo los resultados de los ciclos en frescos y posteriores criopreservados. Los criterios de valoración secundarios incluyen parámetros farmacodinámicos de acción de FSH, así como parámetros de eficacia y seguridad relacionados con la estimulación ovárica controlada del ciclo en fresco y posteriores ciclos criopreservados.

Estimulación Ovárica Controlada y Ciclo en Fresco

15 Los sujetos serán evaluados dentro de los 90 días antes de la aleatorización para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. Estos criterios son similares al Ejemplo 1, con la excepción del criterio de inclusión 3: en este ensayo del Ejemplo 2 las pacientes son mujeres premenopáusicas entre las edades de 18 y 34 años. Los sujetos deben tener al menos 18 años (incluyendo el cumpleaños 18) cuando firman el consentimiento informado y no más de 34 años (hasta el día anterior al 35 cumpleaños) en el momento de la aleatorización. En el día 2-3 del ciclo menstrual, los sujetos serán aleatorizados en una proporción de 10: 1 a FE 999049 o placebo, y se iniciará la estimulación ovárica controlada. FE 999049 y el placebo se autoadministrarán por vía subcutánea con una pluma de inyección precargada.

20 Los sujetos asignados al tratamiento con FE 999049 recibirán una dosis inicial de 12 µg al día que se fija durante los primeros cuatro días de estimulación. Basándose en la respuesta ovárica, la dosis puede ajustarse en 3 µg, con aumentos de dosis implementados no más de una vez cada 2 días y/o disminuciones de dosis implementadas según el criterio del investigador. La dosis diaria mínima es de 6 µg, y la dosis diaria máxima es de 24 µg. A los sujetos asignados al placebo se les marcará la pluma de inyección con el mismo valor (dosis) que si se les administrara FE 999049. Los sujetos pueden tratarse con FE 999049 o placebo durante un máximo de 20 días. No se permite el uso de agonista de dopamina o cualquier otro fármaco para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica temprana (OHSS) con la excepción de agonista de GnRH para desencadenar la maduración folicular final.

30 Durante la estimulación, se monitorearán los sujetos mediante ecografía

transvaginal en los días de estimulación 1 y 5 y en adelante al menos cada segundo día. Cuando el folículo delantero alcance un diámetro de ≥ 14 mm, se realizará una ecografía transvaginal diaria. Para prevenir un aumento prematuro de la hormona luteinizante (LH), se iniciarán 250 μg de antagonista de GnRH (acetato de ganirelix, GANIRELIX®, Merck Sharp & Dohme) el día 5 de estimulación para sujetos con ≥ 3 folículos con un diámetro de ≥ 10 mm. Los sujetos que no satisfagan este criterio de antagonista de GnRH en el día 5 de estimulación continuarán siendo monitoreados al menos cada dos días, y se iniciará el tratamiento con antagonista de GnRH cuando/si se cumple el criterio. El antagonista de GnRH continuará durante todo el período de estimulación. El desencadenamiento de la maduración folicular final se realizará tan pronto como se observen ≥ 2 folículos con un diámetro ≥ 17 mm. Si hay < 20 folículos con un diámetro ≥ 12 mm, se administrarán 10,000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG; NOVAREL®, Ferring Pharmaceuticals). Si hay ≥ 20 folículos con un diámetro de ≥ 12 mm o la concentración sérica de estradiol es $\geq 3,000$ pg/ml (laboratorio local), se administrarán 4.0 mg de agonista de GnRH (acetato de leuprolida, LEUPROLIDE ACETATE, Sandoz), y se cancelará la transferencia de blastocisto fresco. Si después de 8 días de estimulación, el investigador estima que no es probable que se alcance el criterio de activación antes del día 20, el ciclo será cancelado. Si no se cumple el criterio de activación después de 20 días de estimulación, el ciclo se cancelará.

La recuperación de los ovocitos tendrá lugar 36 h (± 2 h) después del desencadenamiento de la maduración folicular final, y se inseminarán los ovocitos por FIV o ICSI 4 h (± 1 h) después de la recuperación. No se permite el rescate de ICSI. Se evaluará la fertilización y el desarrollo embrionario. Para los sujetos que experimentan desencadenamiento de la maduración folicular final con hCG y tienen < 20 ovocitos recuperados, la transferencia se realizará el día 5 (etapa de blastocisto) después de la recuperación de ovocitos. Todos los sujetos tendrán transferencia de un blastocisto de la más alta calidad disponible y los blastocistos restantes serán criopreservados por vitrificación. Para los sujetos con ≥ 20 ovocitos recuperados después de la administración de hCG y para los sujetos que se someten al desencadenamiento de la maduración folicular final con agonista de GnRH, no se realizará ninguna transferencia en el ciclo en fresco y los blastocistos se criopreservarán en su lugar.

A un sujeto que no alcance el criterio desencadenante por mala respuesta ovárica o que tenga ≤ 3 ovocitos recuperados se le ofrecerá medicación y apoyo económico para un ciclo de TAR con una preparación de gonadotropina aprobada fuera del ensayo.

Se proporcionarán insertos vaginales de progesterona (progesterona, ENDOMETRIN®, Ferring Pharmaceuticals) 100 mg tres veces al día (TID) para el apoyo de la fase lútea desde el día después de la recuperación de los ovocitos y hasta la menstruación, gonadotropina coriónica humana β negativa (prueba de β hCG), pérdida del embarazo o hasta que se haya documentado un embarazo en curso.

Se realizará una prueba de β hCG en suero 10-14 días después de la transferencia, el embarazo clínico y vital se confirmará mediante ecografía transvaginal 5-6 semanas después de la transferencia, y el embarazo en curso se confirmará mediante ecografía transvaginal o abdominal 8-9 semanas después de la transferencia.

Ciclos Criopreservados

El ensayo cubre ciclos criopreservados iniciados dentro de los 12 meses desde el inicio de la estimulación ovárica controlada. Se puede seleccionar el ciclo o bien programado o bien natural para cualquier ciclo criopreservado.

Cualquier ciclo criopreservado programado se iniciará dentro de los 3 días posteriores al inicio de la menstruación con administración de estradiol (ESTRADIOL Tablets USP, Teva Pharmaceuticals USA, Inc.) 2 mg tres veces al día o 3 mg dos veces al día (BID) (o 3 mg tres veces al día a discreción del investigador, si una dosis diaria de 6 mg ha demostrado ser insuficiente en un ciclo anterior). Si después de 10-12 días de tratamiento con estradiol el grosor del endometrio es ≥ 8 mm, el sujeto iniciará inyecciones intramusculares (IM) diarias de 50 mg de progesterona (PROGESTERONE Injection USP, West-ward Pharmaceutical Corp o Watson Pharma, Inc.) en el plazo de los próximos 5 días junto con el tratamiento con estradiol. La evaluación ecográfica puede repetirse dentro de los 7 días si no se cumple el criterio de grosor endometrial. En los ciclos criopreservados programados, la transferencia de un blastocisto de la más alta calidad disponible se producirá el sexto día desde el inicio de la progesterona después del calentamiento y la evaluación de la supervivencia y reexpansión del blastocisto. El soporte de la fase lútea (estradiol y progesterona IM) continuará administrándose hasta la menstruación, la prueba de β hCG negativa, la pérdida del embarazo o hasta que se haya documentado el embarazo en curso.

Cualquier ciclo criopreservado natural se iniciará 7 días después del inicio de la menstruación con la monitorización diaria de la LH urinaria por el sujeto. El día después de la confirmación del pico de LH por LH sérica (laboratorio local) y un espesor endometrial de ≥ 8 mm, el sujeto comenzará el soporte de la fase lútea con insertos vaginales de progesterona (progesterona, ENDOMETRIN, Ferring Pharmaceuticals) 100 mg tres veces al día. En un ciclo natural criopreservado, la transferencia de un

blastocisto de la más alta calidad disponible se producirá el día de aumento de LH +7 después del calentamiento y la evaluación de la supervivencia y reexpansión de los blastocistos. El soporte de la fase lútea (progesterona vaginal) continuará administrándose hasta la menstruación, la prueba de β hCG negativa, la pérdida del embarazo o hasta que se haya documentado el embarazo en curso.

Si no se logra un grosor endometrial ≥ 8 mm en el primer ciclo criopreservado, se cancelará el ciclo y, en los ciclos programados, se administrará 100 mg de progesterona IM (PROGESTERONE Injection USP, West-ward Pharmaceutical Corp o Watson Pharma, Inc.) para inducir hemorragia por abstinencia. En ciclos posteriores de criopreservación, la transferencia de blastocisto puede tener lugar independientemente del grosor del endometrio a discreción del investigador.

Tanto en ciclos programados como criopreservados naturales, se realiza una prueba de β hCG en suero 10-14 días después de la transferencia, el embarazo clínico y vital se confirmará mediante ecografía transvaginal 5-6 semanas después de la transferencia, y el embarazo en curso se confirmará mediante ecografía transvaginal o abdominal 8-9 semanas después de la transferencia.

Una vez finalizado el ensayo, el sujeto puede usar blastocistos criopreservados de acuerdo con las directrices y/o regulaciones locales.

Todos los sujetos con un embarazo en curso obtenido en el ciclo fresco o en ciclos criopreservados iniciados en el plazo de los 12 meses desde el inicio de la estimulación ovárica controlada serán seguidos hasta el parto para recopilar información sobre la tasa de nacidos vivos. Además, se recopilarán datos sobre la salud neonatal, incluyendo las anomalías congénitas menores/mayores, al nacer, 4 semanas y 1 año después del nacimiento.

EJEMPLO 3 – REKOVELLE®

REKOVELLE® es una FSH recombinante expresada en una línea celular PER.C6® diseñada por los métodos descritos en los documentos 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 of Drayton Hall, Church Road, West Drayton, UB7 7PS, Reino Unido. El principio activo en REKOVELLE® es folitropina delta (FE999049). REKOVELLE® está altamente sialilado e incluye α 2,3- y α 2,6- sialilación, con aproximadamente del 85% al 90% de la sialilación total que es α 2,3-sialilación y aproximadamente del 10% al 15% de la sialilación total que es α 2,6-sialilación. REKOVELLE® es una disolución inyectable transparente e incolora. Un

mililitro de disolución contiene 33.3 microgramos de folitropina delta en cada mililitro de disolución. Los demás componentes son fenol, polisorbato 20, L-metionina, sulfato de sodio decahidratado, fosfato de disodio dodecahidratado, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sodio y agua para inyecciones.

5

10

15

20

25

30

Referencias

Baenziger JU y Green ED. (1988). Pituitary glycoprotein hormone oligosaccharides: structure, synthesis and function of the asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin and thyrotropin. *Biochim Biophys Acta*. **947(2)**, 287-306.

5

Dalpathado DS, Irungu J, Go EP, Butnev VY, Norton K, Bousfield GR, and Desaire H. (2006). Comparative glycomics of the glycoprotein follicle stimulating hormone: glycopeptide analysis of isolates from two mammalian species. *Biochemistry*. **45(28)**, 8665-8673.

Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C *et al*. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;**20**:370-385.

10

Dias JA, Van Roey P. (2001). Structural biology of human follitropin and its receptor. *Arch Med Res*. **32(6)**, 510-519

Fox KM, Dias JA, and Van Roey P. (2001). Three-dimensional structure of human follicle-stimulating hormone. *Mol Endocrinol*. **15(3)**, 378-89

15

Kagawa Y, Takasaki S, Utsumi J, Hosoi K, Shimizu H, Kochibe N, and Kobata A. (1988). Comparative study of the asparagine-linked sugar chains of natural human interferon-beta 1 and recombinant human interferon-beta 1 produced by three different mammalian cells. *J Biol Chem*. **263(33)**, 17508-17515.

Olivennes F, Howles CM, Borini A, Germond M, Trew G, Wikland M, Zegers-Hochschild F, Saunders H (2009) Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. *Reprod Biomed Online*. Feb de 2009;**18(2)**:195-204.

20

Pierce JG, and Parsons TF (1981) Glycoprotein hormones: structure and function *Annu Rev Biochem*. **50**, 465-495.

25

Rathnam P, and Saxena BB. (1975). Primary amino acid sequence of follicle-stimulating hormone from human pituitary glands. I. alpha subunit. *J Biol Chem*.;**250(17)**:6735-6746.

Ryan RJ, Keutmann HT, Charlesworth MC, McCormick DJ, Milius RP, Calvo FO and Vutyavanich T. (1987). Structure-function relationships of gonadotropins. *Recent Prog Horm Res*.;**43**,:383-429.

30

Saxena BB and Rathnam P. (1976) Amino acid sequence of the beta subunit of follicle-stimulating hormone from human pituitary glands. *J Biol Chem*. **251(4)**, 993-1005

Takeuchi M, Takasaki S, Miyazaki H, Kato T, Hoshi S, Kochibe N, and Kobata A (1988). Comparative study of the asparagine-linked sugar chains of human erythropoietins purified from urine and the culture medium of recombinant Chinese hamster ovary cells. J Biol Chem. **263(8)**, 3657-3663.

5 Ulloa-Aguirre A, Midgley AR Jr, Beitins IZ, y Padmanabhan V. (1995). Follicle-stimulating isohormones: characterization and physiological relevance. Endocr Rev. **16(6)**, 765-787.

Wide L, Naessén T, Sundström-Poromaa I, Eriksson K. (2007) Sulfonation and sialylation of gonadotropins in women during the menstrual cycle, after menopause, and with polycystic ovarian syndrome and in men. J Clin Endocrinol Metab.; **92(11)**, 4410-4417.

Yding Andersen C, Westergaard LG, y van Wely M. (2004). FSH isoform composition of commercial gonadotrophin preparations: a neglected aspect? Reprod Biomed Online. **9(2)**, 231-236.

Se han descrito anteriormente en el presente documento las composiciones, composiciones para uso, usos y métodos (por ejemplo, métodos de tratamiento) definidos por los siguientes párrafos numerados:

1. Una composición que comprende hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de edad ≥ 35 años, en la que la composición es para su administración a una dosis (por ejemplo, de inicio) de, o una dosis (por ejemplo, de inicio) equivalente a, 15 μg de FSH recombinante al día.

2. Una composición para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de edad ≥ 35 años, en la que la composición comprende una dosis (por ejemplo, de inicio) de, o una dosis (por ejemplo, de inicio) equivalente a, 15 μg de hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) al día.

25 3. Una composición para su uso según el párrafo 1 o el párrafo 2, en la que la composición es para su administración a una dosis (por ejemplo, de inicio) de 15 μg de FSH recombinante al día.

30 4. Una composición que comprende hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de edad ≥ 35 años, en la que la composición es para su administración a una dosis inicial de 15 μg de FSH recombinante al día, en la que la dosis inicial se administra en al menos el día 1 del tratamiento (preferentemente en al menos el día 1 y día 2 del tratamiento, más preferentemente en cada uno de los días 1 a 4 del tratamiento), opcionalmente en

la que la dosis se (i) aumenta por un primer aumento de dosis gradual de 3 µg de FSH recombinante en cualquier día posterior del tratamiento; y/o (ii) disminuye por una primera disminución de dosis gradual de 3 µg de FSH recombinante en cualquier día posterior del tratamiento.

5 5. Una composición para su uso según el párrafo 4, en la que la dosis se mantiene a la dosis inicial durante la duración del tratamiento.

10 6. Una composición para su uso según el párrafo 4, en la que el primer aumento de dosis gradual de 3 µg de FSH recombinante es (a) seguido por al menos un aumento de dosis gradual adicional de 3 µg de FSH recombinante al menos dos días tras el cambio gradual anterior en la dosis; y/o (b) seguido por al menos una disminución de dosis gradual de 3 µg de FSH recombinante al menos un día tras el cambio gradual anterior en la dosis.

15 7. Una composición para su uso según el párrafo 4, en la que la primera disminución de dosis gradual de 3 µg de FSH recombinante es (a) seguida por al menos un aumento de dosis gradual de 3 µg de FSH recombinante al menos dos días tras el cambio de dosis gradual anterior en la dosis; y/o (b) seguida por al menos una disminución de dosis gradual adicional de 3 µg de FSH recombinante al menos un día tras el cambio en la dosis anterior.

20 8. Una composición para su uso según el párrafo 4, 6 o 7, en la que la dosis se aumenta a una dosis diaria máxima de 24 µg o disminuye a una dosis diaria mínima de 6 µg.

25 9. Una composición que comprende hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente identificada como de edad ≤34 años, en la que la composición es para su administración a una dosis (por ejemplo, de inicio) de, o una dosis (por ejemplo, de inicio) equivalente a, 12 µg de FSH recombinante al día.

30 10. Una composición para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente identificada como de edad ≤34 años, en la que la composición comprende una dosis (por ejemplo, de inicio) de, o una dosis (por ejemplo, de inicio) equivalente a, 12 µg de hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) al día.

30 11. Una composición para su uso según el párrafo 9 o el párrafo 10, en la que la composición es para su administración a una dosis (por ejemplo, de inicio) de 12 µg de FSH recombinante al día.

12. Una composición que comprende hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de

edad ≤ 34 años, en la que la composición es para su administración a una dosis inicial de 12 μg de FSH recombinante al día, en la que la dosis inicial se administra en al menos el día 1 del tratamiento (preferentemente en al menos el día 1 y día 2 del tratamiento, más preferentemente en cada uno de los días 1 a 4 del tratamiento), opcionalmente en la que la dosis se

(i) aumenta por un primer aumento de dosis gradual de 3 μg de FSH recombinante en cualquier día posterior del tratamiento; y/o

(ii) disminuye por una primera disminución de dosis gradual de 3 μg de FSH recombinante en cualquier día posterior del tratamiento.

13. Una composición para su uso según el párrafo 12, en la que la dosis se mantiene a la dosis inicial durante la duración del tratamiento.

14. Una composición para su uso según el párrafo 12, en la que el primer aumento de dosis gradual de 3 μg de FSH recombinante es (a) seguido por al menos un aumento de dosis gradual adicional de 3 μg de FSH recombinante al menos dos días tras el cambio gradual anterior en la dosis; y/o (b) seguido por al menos una disminución de dosis gradual de 3 μg de FSH recombinante al menos un día tras el cambio gradual anterior en la dosis.

15. Una composición para su uso según el párrafo 12, en la que la primera disminución de dosis gradual de 3 μg de FSH recombinante es (a) seguida por al menos un aumento de dosis gradual de 3 μg de FSH recombinante al menos dos días tras el cambio de dosis gradual anterior en la dosis; y/o (b) seguida por al menos una disminución de dosis gradual adicional de 3 μg de FSH recombinante al menos un día tras el cambio en la dosis anterior.

16. Una composición para su uso según el párrafo 12, 14 o 15, en la que la dosis se aumenta a una dosis diaria máxima de 24 μg o disminuye a una dosis diaria mínima de 6 μg .

17. Una composición para su uso según cualquiera de los párrafos 1 a 16, en la que el tratamiento de la infertilidad comprende una etapa de determinar la edad de la paciente, y una etapa de administrar la dosis definida de FSH recombinante a una paciente que tiene la edad definida.

18. Una composición para su uso según cualquier párrafo anterior, en la que la FSH recombinante incluye $\alpha 2,6$ -sialilación y $\alpha 2,3$ -sialilación, opcionalmente en la que del 1% al 50% de la sialilación total es $\alpha 2,6$ -sialilación, y del 50% al 99% de la sialilación total es $\alpha 2,3$ -sialilación.

19. Una composición para su uso según cualquier párrafo anterior, en la que

la paciente tiene más de 30 años de edad y/o ha fallado previamente en al menos un ciclo de tratamiento de la infertilidad.

5 20. Una composición para su uso según cualquier párrafo anterior, en la que el tratamiento de la infertilidad comprende además: recuperar (por ejemplo, recolectar) ovocito(s); fertilizar (por ejemplo, inseminar) el/los ovocito(s); y permitir que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocisto.

21. Una composición para su uso según el párrafo 20, en la que el tratamiento de la infertilidad comprende además evaluar la calidad de blastocistos obtenidos tras la fertilización de los ovocitos colectados.

10 22. Una composición para su uso según cualquier párrafo anterior, en la que el tratamiento incluye una etapa de monitorear a la paciente para determinar la sobrerrespuesta al tratamiento identificando, durante el tratamiento, una paciente con ≥ 20 folículos con un diámetro de $\geq 12\text{mm}$ y/o una concentración sérica de estradiol $\geq 3,000\text{ pg/mL}$; y opcionalmente administrar una dosis del agonista GnRH (por ejemplo, 4.0 mg) a la paciente identificada durante el tratamiento como que tiene ≥ 20 folículos
15 con un diámetro de $\geq 12\text{mm}$ y/o una concentración sérica de estradiol $\geq 3,000\text{ pg/mL}$.

23. Una composición para su uso según cualquier párrafo anterior, en la que el tratamiento de la infertilidad es para el desarrollo de múltiples folículos y embarazo después de la transferencia de embriones frescos y/o criopreservados en mujeres ovuladoras que experimentan tecnología de reproducción asistida (TRA).

20 24. Una composición para su uso según cualquier párrafo anterior, en la que el tratamiento de la infertilidad es para optimizar la eficiencia acumulativa y/o reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS).

25 25. Un método de tratamiento de la infertilidad en una paciente hembra de edad ≥ 35 años, que comprenden administrar hormona estimulante del folículo recombinante (rFSH) a una dosis de, o una dosis equivalente a, 15 μg de rFSH al día empezando el día 1 de tratamiento.

26. El método del párrafo 25, en el que la rFSH se administra a una dosis de 15 μg de rFSH al día empezando el día 1 del tratamiento.

27. El método del párrafo 25, en el que el método comprende:
administrar rFSH a una dosis inicial de 15 μg al día durante al menos 1-4 días,
30 opcionalmente, en cualquier día posterior, (i) aumentar la dosis de rFSH por un aumento de dosis gradual de 3 μg de rFSH o (ii) disminuir la dosis de rFSH por una disminución de dosis gradual de 3 μg de rFSH,

28. El método del párrafo 27, en el que la dosis de rFSH se mantiene a la

dosis inicial de 15 µg al día durante todo el tratamiento.

29. El método del párrafo 27, en el que un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH es seguido por (a) un aumento de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos dos días tras el aumento de dosis gradual anterior o (b) una disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos un día tras el aumento de dosis gradual anterior.

30. El método del párrafo 27, en el que una disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH es seguida por (a) un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos dos días tras la disminución de dosis gradual anterior o (b) una disminución de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos un día tras la disminución de dosis gradual anterior.

31. El método del párrafo 27, en el que, durante todo el tratamiento, la dosis diaria máxima de rFSH es de 24 µg y la dosis diaria mínima es de 6 µg.

32. El método del párrafo 25, en el que la rFSH incluye α2,6-sialilación y α2,3-sialilación.

33. El método del párrafo 32, en el que del 1% al 50% de la sialilación total es α2, 6-sialilación, y del 50% al 99% de la sialilación total es α2,3-sialilación.

34. El método del párrafo 32, en el que del 5% al 20% de la sialilación total es α2, 6-sialilación, y del 80% al 95% de la sialilación total es 2,3-sialilación.

35. El método del párrafo 32, en el que del 50% al 80% de la sialilación total es α2, 6-sialilación, y del 20% al 50% de la sialilación total es 2,3-sialilación.

36. El método del párrafo 25, que comprende además, antes de administrar la rFSH, determinar la edad de la paciente.

37. El método del párrafo 25, que comprende además: recuperar ovocito(s); fertilizar ovocito(s); permitir que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocisto, y, opcionalmente, evaluar la calidad del/de los blastocisto(s).

38. El método del párrafo 25, que comprende además monitorear a la paciente para determinar la sobrerespuesta al tratamiento, y, opcionalmente administrar una dosis de agonista de GnRH a una paciente identificada como que tiene ≥20 folículos con un diámetro de ≥12 mm y/o una concentración sérica de estradiol ≥3,000 pg/mL.

39. El método del párrafo 25, en el que la paciente ha fallado previamente en al menos un ciclo de tratamiento de la infertilidad.

40. El método del párrafo 25, en el que el método es eficaz para optimizar la eficiencia acumulativa y/o reducir el riesgo de OHSS.

41. El método del párrafo 25, en el que el tratamiento de la infertilidad es para

el desarrollo de múltiples folículos y embarazo después de la transferencia de embriones frescos y/o criopreservados en mujeres ovuladoras que experimentan tecnología de reproducción asistida (TRA).

5 42. Un método de tratamiento de la infertilidad en una paciente hembra identificada como de edad ≤ 34 años, que comprenden administrar hormona estimulante del folículo recombinante (rFSH) a una dosis de, o una dosis equivalente a, 12 μg de rFSH al día empezando el día 1 de tratamiento.

43. El método del párrafo 42, en el que la rFSH se administra a una dosis de 12 μg de rFSH al día empezando el día 1 del tratamiento.

10 44. El método del párrafo 42, en el que el método comprende:
administrar rFSH a una dosis inicial de 12 μg al día durante al menos 1-4 días,
opcionalmente, en cualquier día posterior, (i) aumentar la dosis de rFSH por un
aumento de dosis gradual de 3 μg de rFSH o (ii) disminuir la dosis de rFSH por una
disminución de dosis gradual de 3 μg de rFSH,

15 45. El método del párrafo 44, en el que la dosis de rFSH se mantiene a la
dosis inicial de 12 μg al día durante todo el tratamiento.

46. El método del párrafo 44, en el que un aumento de dosis gradual de 3 μg de rFSH es seguido por (a) un aumento de dosis gradual adicional de 3 μg de rFSH al menos dos días tras el aumento de dosis gradual anterior o (b) una disminución de dosis gradual de 3 μg de rFSH al menos un día tras el aumento de dosis gradual anterior.

20 47. El método del párrafo 44, en el que una disminución de dosis gradual de 3 μg de rFSH es seguida por (a) un aumento de dosis gradual de 3 μg de rFSH al menos dos días tras la disminución de dosis gradual anterior o (b) una disminución de dosis gradual adicional de 3 μg de rFSH al menos un día tras la disminución de dosis gradual anterior.

25 48. El método del párrafo 44, en el que, durante todo el tratamiento, la dosis diaria máxima de rFSH es de 24 μg y la dosis diaria mínima es de 6 μg .

49. El método del párrafo 42, en el que la rFSH incluye $\alpha 2,6$ -sialilación y $\alpha 2,3$ -sialilación.

30 50. El método del párrafo 49, en el que la rFSH incluye $\alpha 2,6$ -sialilación y $\alpha 2,3$ -sialilación, en el que del 1% al 50% de la sialilación total es $\alpha 2, 6$ -sialilación, y del 50% al 99% de la sialilación total es $\alpha 2,3$ -sialilación.

51. El método del párrafo 49, en el que del 5% al 20% de la sialilación total es $\alpha 2, 6$ -sialilación, y del 80% al 95% de la sialilación total es 2,3-sialilación.

52. El método del párrafo 49, en el que del 50% al 80% de la sialilación total

es $\alpha 2$, 6-sialilación, y del 20% al 50% de la sialilación total es 2,3-sialilación.

53. El método del párrafo 42, que comprende además, antes de administrar la rFSH, determinar la edad de la paciente.

5 54. El método del párrafo 42, que comprende además: recuperar ovocito(s); fertilizar ovocito(s); permitir que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocisto, y, opcionalmente, evaluar la calidad del/de los blastocisto(s).

10 55. El método del párrafo 42, que comprende además monitorear a la paciente para determinar la sobrerespuesta al tratamiento, y, opcionalmente administrar una dosis de agonista de GnRH a una paciente identificada como que tiene ≥ 20 folículos con un diámetro de ≥ 12 mm y/o una concentración sérica de estradiol $\geq 3,000$ pg/mL.

56. El método del párrafo 42, en el que la paciente tiene más de 30 años de edad y/o ha fallado previamente en al menos un ciclo de tratamiento de la infertilidad.

57. El método del párrafo 42, en el que el método es eficaz para optimizar la eficiencia acumulativa y/o reducir el riesgo de OHSS.

15 58. El método del párrafo 42, en el que el tratamiento de la infertilidad es para el desarrollo de múltiples folículos y embarazo después de la transferencia de embriones frescos y/o criopreservados en mujeres ovuladoras que experimentan tecnología de reproducción asistida (TRA).

20 59. Un método de tratamiento de la infertilidad en una paciente hembra, que comprende:

determinar la edad de la paciente;

si la paciente tiene edad ≥ 35 años, administrar hormona estimulante del folículo recombinante (rFSH) a una dosis inicial de 15 μ g de rFSH al día durante al menos 1-4 días;

25 si la paciente tiene edad ≤ 34 años, administrar hormona estimulante del folículo recombinante (rFSH) a una dosis inicial de 12 μ g de rFSH al día durante al menos 1-4 días;

opcionalmente, en cualquier día posterior, (i) aumentar la dosis de rFSH por un aumento de dosis gradual de 3 μ g de rFSH o (ii) disminuir la dosis de rFSH por una disminución de dosis gradual de 3 μ g de rFSH,

30 en la que, durante todo el tratamiento, la dosis diaria máxima de rFSH es de 24 μ g y la dosis diaria mínima es de 6 μ g.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la

presente descripción de la invención.

5

10

15

20

25

30

Resumen

Se describen métodos que usan y composiciones que incluyen FSH para su uso en el tratamiento de la infertilidad, en los que la dosis se selecciona basándose en la edad de la paciente para optimizar la eficacia acumulativa y/o reducir el riesgo de OHSS.

5

10

15

20

25

30