

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 026 229**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/24** (2006.01)

**A61P 15/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.10.2019 PCT/EP2019/078170**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2020 WO20079127**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2019 E 19794444 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2025 EP 3866833**

54 Título: **Composiciones que comprenden una FSH recombinante para el tratamiento de la infertilidad**

30 Prioridad:

**17.10.2018 US 201862746812 P**  
**29.10.2018 EP 18203167**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.06.2025**

73 Titular/es:

**FERRING BV (100.00%)**  
**Polaris Avenue 144**  
**2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es:

**ARCE SAEZ, JOAN-CARLES;**  
**HELMGAARD, LISBETH;**  
**KLEIN, BJARKE, MIRNER y**  
**HEISER, PATRICK**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 3 026 229 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden una FSH recombinante para el tratamiento de la infertilidad

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

**Antecedentes**

- 10 Las tecnologías de reproducción asistida (TRA) tal como la fertilización *in vitro* (FIV) y la microinseminación son muy conocidas. En general, las TRA requieren un paso de estimulación ovárica controlada (EOC), en la que se estimula una cohorte de folículos hasta la madurez completa. Las pautas de EOC estándar incluyen la administración de gonadotropinas, tales como la hormona estimulante del folículo (FSH, por sus siglas en inglés), solas o combinadas con la actividad de la hormona luteinizante (LH, por sus siglas en inglés) para estimular el desarrollo folicular múltiple.
- 15 Normalmente, la EOC requiere la administración de un análogo de GnRH, o agonista de GnRH, antes y/o durante la estimulación para prevenir un pico prematuro de LH que pueda inducir la ovulación antes de la recuperación de ovocitos planificada. En general, las composiciones farmacéuticas usadas para la EOC incluyen hormona estimulante de los folículos recombinante (rFSH) incluidas REKOVELLE® y GONAL-F®, FSH procedente de la orina, preparados de LH + FSH recombinante, menopropina procedente de la orina [gonadotropina menopáusica humana (hMG, por sus siglas en inglés)] y gonadotropina menopáusica humana sumamente purificada (HP-hMG, por sus siglas en inglés).

- 25 En caso de una respuesta ovárica demasiado alta, la EOC puede asociarse con un riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que puede ser potencialmente letal 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 SHO en mujeres en la 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 factor predictivo de una respuesta ovárica excesiva y un indicador de riesgo de SHO, mientras que los niveles bajos de AMH predicen una respuesta ovárica deficiente a la EOC.

- 35 La investigación clínica se ha centrado los últimos años en el desarrollo de pautas posológicas individualizadas para la EOC, inicialmente sin usar AMH pero basándose en otros factores predictivos de la respuesta ovárica. Estos predictores incluyen la edad, el índice de masa corporal (IMC), la FSH y el recuento de folículos antrales (RFA).

- 40 Tal como se ha indicado 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 es secretada por la hipófisis 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 las TRA.

- 45 Hasta recientemente, los únicos productos de rFSH aprobados para la estimulación ovárica, tales como folitropina alfa (GONAL-F®, Merck Serono/EMD Serono) y folitropina beta (PUREGON®/FOLLISTIM®, MSD/Schering-Plough), se obtenían de una línea celular de ovario de hámster chino (CHO). Los presentes solicitantes han desarrollado una rFSH procedente 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 de folículos recombinante procedente de una línea celular humana (rFSH humana), para su uso en la estimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres sometidas a tecnologías de reproducción asistida (TRA), tales como un ciclo de fertilización *in vitro* (FIV). REKOVELLE® es el primer rFSH que va a obtenerse de una línea celular humana. El producto REKOVELLE® (folitropina delta) se produce mediante los métodos divulgados en la Solicitud de Patente Internacional n.º
- 55 PCT/GB2009/000978.

- 60 La posología de REKOVELLE® está 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 SHO. REKOVELLE® se administra 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 en función 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.
- 65 Para mujeres con AMH ≥15 pmol/L la dosis diaria de REKOVELLE® es menor, y está comprendida entre 0,19 µg /kg y 0,10 µg /kg para 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 SHO, 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 un 25 % o 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 un 20 % o 33 %, según el grado de respuesta observado. En los pacientes que desarrollaron SHO o estaban en riesgo de SHO en un ciclo anterior, la dosis diaria para el posterior ciclo es un 33 % menor que la dosis del ciclo en el que se produjo el SHO o riesgo de SHO. La dosis máxima diaria de REKOVELLE® es de 24 µg.

Se siguen necesitando protocolos de EOC que proporcionen una respuesta adecuada a la estimulación y/o un menor riesgo de SHO.

El documento WO2013/020996 A1 divulga preparados que incluyen FSH, por ejemplo, FSH recombinante, para su uso en el tratamiento de la infertilidad.

Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento mediante terapia debe interpretarse como referencia a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente invención para su uso en esos métodos.

## SUMARIO

De acuerdo con algunos aspectos, se proporcionan composiciones que comprenden hormona estimulante de folículos recombinante (rFSH) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente con edad  $\geq 35$  años, en donde la composición se administra en una dosis (p. ej., inicial) de, o una dosis (p. ej., inicial) 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  $\geq 35$  años, en donde la composición comprende una dosis (p. ej., inicial) de, o una dosis (p. ej., inicial) equivalente a, 15 µg de rFSH al día. La composición puede administrarse en una dosis (p. ej., inicial) de 15 µg de rFSH al día.

De acuerdo con algunos aspectos, se proporcionan composiciones que comprenden rFSH para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente con edad  $\geq 35$  años, en donde la composición se administra con una dosis inicial de 15 µg de rFSH al día, en donde 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 de 1 a 4 del tratamiento), opcionalmente en donde la dosis se (i) aumenta con un primer aumento de dosis gradual de 3 µg de FSH recombinante en cualquier día posterior del tratamiento; y/o (ii) reduce con una primera disminución de dosis gradual de 3 µg de FSH recombinante en cualquier día posterior del tratamiento. La dosis puede mantenerse en la dosis inicial durante la duración del tratamiento. Como alternativa, un primer aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH puede estar (a) seguido por al menos un aumento de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos dos días después del 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 después del cambio gradual anterior en la dosis. Adicionalmente o como alternativa, una primera disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH puede estar (a) seguida por al menos un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos dos días después del 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 después del cambio en la dosis anterior. La dosis puede aumentarse hasta una dosis diaria máxima de 24 µg o disminuirse hasta una dosis diaria mínima de 6 µg.

La dosis puede mantenerse en la dosis inicial durante la duración del tratamiento. Adicionalmente o como alternativa, un primer aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH puede estar (a) seguido por al menos un aumento de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos dos días después del 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 después del cambio gradual anterior en la dosis. Adicionalmente o como alternativa, una primera disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH puede estar (a) seguida por al menos un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos dos días después del 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 después del cambio en la dosis anterior. La dosis puede aumentarse hasta una dosis diaria máxima de 24 µg o disminuirse hasta una dosis diaria mínima de 6 µg.

De acuerdo con algunos aspectos, se proporcionan métodos de tratamiento de la infertilidad en una paciente de género femenino con edad  $\geq 35$  años, que comprenden administrar hormona estimulante de folículos recombinante (rFSH) en una dosis de, o una dosis equivalente a, 15 µg de rFSH al día empezando el día 1 de tratamiento. La rFSH puede administrarse con una dosis de 15 µg de rFSH al día empezando el día 1 de tratamiento.

De acuerdo con algunos aspectos, el método comprende administrar rFSH con 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 con un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH o (ii) disminuir la dosis de rFSH con 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 el tratamiento. Adicionalmente o como alternativa, un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH puede estar seguido por (a) un aumento de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos dos días después del aumento de dosis gradual anterior o (b) una disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos un día después del aumento de dosis gradual anterior. Adicionalmente o

como alternativa, una disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH puede estar seguida por (a) un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos un día, o al menos dos días, después de la disminución de dosis gradual anterior o (b) una disminución de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos un día después de la disminución de dosis gradual anterior. De acuerdo con 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.

De acuerdo con algunos aspectos, el método comprende administrar rFSH con 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 con un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH o (ii) disminuir la dosis de rFSH con una disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH. La dosis de rFSH puede mantenerse en la dosis inicial de 12 µg al día durante todo el tratamiento. Adicionalmente o como alternativa, un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH está seguido por (a) un aumento de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos dos días después del aumento de dosis gradual anterior o (b) una disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos un día después del aumento de dosis gradual anterior. Adicionalmente o como alternativa, una disminución de dosis gradual de 3 µg de rFSH está seguida por (a) un aumento de dosis gradual de 3 µg de rFSH al menos un día, o al menos dos días, después de la disminución de dosis gradual anterior o (b) una disminución de dosis gradual adicional de 3 µg de rFSH al menos un día después de la disminución de dosis gradual anterior. De acuerdo con 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.

De acuerdo con cualquier reivindicación, el tratamiento de la infertilidad puede comprender un paso de determinación de la edad de la paciente, y un paso de administración de la dosis definida de rFSH a una paciente que tiene la edad definida. De acuerdo con cualquier reivindicación, el tratamiento de la infertilidad puede comprender determinar la edad de la paciente, y después administrar la dosis inicial de rFSH descrita en el presente documento para la edad de la paciente.

De acuerdo con cualquier reivindicación, el tratamiento de la infertilidad consiste en monitorizar a la paciente para detectar una sobrerrespuesta al tratamiento identificando, durante el tratamiento, una paciente con  $\geq 20$  folículos con un diámetro de  $\geq 12$  mm y/o una concentración sérica de estradiol  $\geq 3000$  pg/mL; y opcionalmente administrar una dosis de agonista de GnRH (p. ej., 4,0 mg) a la paciente identificada durante el tratamiento por tener  $\geq 20$  folículos con un diámetro de  $\geq 12$  mm y/o una concentración sérica de estradiol  $\geq 3000$  pg/mL.

De acuerdo con cualquier reivindicación, la paciente puede tener más de 30 años y/o no haber tenido éxito previamente en al menos un ciclo de tratamiento de la infertilidad.

De acuerdo con cualquier reivindicación, la rFSH puede incluir  $\alpha 2,6$ -sialilación y  $\alpha 2,3$ -sialilación, opcionalmente en donde de un 1 % a un 50 % de la sialilación total es  $\alpha 2,6$ -sialilación, y de un 50 % a un 99 % de la sialilación total es  $\alpha 2,3$ -sialilación, opcionalmente en donde de un 5 % a un 20 % de la sialilación total es  $\alpha 2,6$ -sialilación, y de un 80 % a un 95 % de la sialilación total es 2,3-sialilación, opcionalmente en donde de un 50 % a un 80 % de la sialilación total es  $\alpha 2,6$ -sialilación, y de un 20 % a un 50 % de la sialilación total es 2,3-sialilación.

De acuerdo con 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 crioconservados en mujeres ovulatorias que se someten a una tecnología de reproducción asistida (TRA). De acuerdo con cualquier reivindicación, el tratamiento de la infertilidad es para optimizar la eficacia acumulada y/o reducir el riesgo del síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

### Descripción Detallada

Los presentes solicitantes han desarrollado ahora un protocolo de administración con el objetivo de maximizar tanto el rendimiento de ovocitos como las tasas de embarazo acumuladas resultantes a la vez que se mantiene la seguridad. Los solicitantes han diseñado protocolos de EOC en donde se usan dosis específicas de FSH recombinante para tratar a las pacientes basándose en su edad, para aumentar de ese modo la probabilidad de una respuesta adecuada a la estimulación (p. ej., en pacientes que tienen un potencial de respuesta bajo) y/o disminuir el riesgo de SHO (p. ej., en pacientes clasificados como pacientes con una respuesta al tratamiento elevada o excesiva). También se proporcionan protocolos y composiciones para el tratamiento de pacientes con una respuesta ovárica elevada mediante el uso de un agonista de GnRH como desencadenante y ciclos de solo transferencia de embriones crioconservados para esas pacientes.

Con respecto a la eficacia, el criterio de valoración que define el éxito de la TRA ahora va más allá de la transferencia fresca inicial de los embriones/blastocisto. La crioconservación de los embriones excedentes para su posible uso potencial del ciclo en fresco es ahora una práctica estándar en el tratamiento con TRA y sirve para mejorar las posibilidades de embarazo con un solo ciclo de estimulación. El porcentaje de ciclos de transferencia que involucran embriones crioconservados ha aumentado constantemente en los últimos años. Por tanto, los resultados acumulados tanto de los ciclos en fresco como los crioconservados posteriores proporcionan una medida general de la 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 agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como desencadenante mejora la seguridad de la paciente al reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SEO) temprano y grave, que afecta la eficacia en una perspectiva de transferencia en fresco, pero no compromete la eficacia general basándose en una perspectiva de tasa de embarazo acumulada. La implementación de un agonista de GnRH como desencadenante en pacientes con respuesta excesiva para reducir el riesgo de SHO, 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.

Por tanto, se proporcionan en el presente documento pautas posológicas construidas para establecer una tasa acumulada de embarazo en curso elevada mediante una dosis elevada segura a la vez que se minimiza el riesgo de SHO, especialmente SHO moderado y grave, tal como mediante el uso de un agonista de GnRH como desencadenante en caso de respuesta excesiva.

## 15 **Definiciones**

Los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen los significados comúnmente entendidos por un experto ordinario en la técnica de la tecnología de reproducción asistida a la que pertenece la presente invención, a menos que se defina otra cosa. En el presente documento, se hace referencia a diferentes metodologías conocidas por los expertos en la técnica. Cualquier material y/o métodos adecuados conocidos por los expertos ordinarios en la técnica 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.

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

Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa que el número o intervalo no se limita al número o intervalo exactos enunciados, sino que abarca intervalos en torno al número o intervalo citados, como entenderán los expertos ordinarios en la técnica, dependiendo del contexto en que se utilice el número o intervalo. A menos que sea evidente lo contrario a partir del contexto o la convención en la técnica, "aproximadamente" significa hasta más o menos un 10 % del término particular.

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

Un sujeto puede tener un nivel de FSH sérica 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 sérica 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.

Un sujeto puede tener un IMC >1 e IMC < 40 kg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, un IMC >17,5 e IMC < 38 kg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, un IMC >18 e IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, un IMC >20 e IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>. 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 una estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene IMC >1 e IMC < 40 kg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, un sujeto que tiene IMC >17,5 e IMC < 38 kg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, un sujeto que tiene IMC >18 e IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, por ejemplo, un sujeto que tiene IMC >20 e IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>.

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 un paso o etapa de estimulación ovárica controlada (EOC), por ejemplo, fertilización in vitro (FIV), o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IIE). El término "tratamiento de la infertilidad" incluye el tratamiento de la infertilidad en un sujeto que tiene infertilidad tubárica o inexplicable, incluido 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 Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM, por sus siglas en inglés) para las diversas fases de la endometriosis (fase IV la más grave; fase I la menos grave) American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67,817 821.].

65

En el presente documento el término "agonista de GnRH" se refiere a un 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), la diana biológica de la hormona liberadora de gonadotropina.

En el presente documento el término "antagonista de GnRH" se refiere a un antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina. Los antagonistas de GnRH son una clase de medicamentos con un efecto antagonista sobre 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 se refiere a 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) conlleva la recuperación (recogida) en la mujer de varios ovocitos resultantes de un ciclo de estimulación ovárica controlada; fertilización (inseminación de) uno o más ovocitos y cultivo del óvulo (ovocito) fertilizado 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.

De acuerdo con todos los aspectos descritos en el presente documento, se prefiere que el tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento, sea o incluya, un paso 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 (sujeto femenino) la que es tratada por EOC.

Un tratamiento de la infertilidad como se describe en el presente documento puede ser para, y puede ser eficaz para, el desarrollo de múltiples folículos y embarazo después de la transferencia de embriones frescos y/o crioconservados en mujeres ovuladoras que se someten a una tecnología de reproducción asistida (TRA).

Un tratamiento de la infertilidad tal como se describe en el presente documento puede ser para, y puede ser eficaz para, promover blastocistos de buena calidad (p. ej., blastocistos de categoría 3BB o superior, p. ej., 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) y/o para mejorar la implantación de embriones. El 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 (p. ej., 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) (p. ej., en comparación con el tratamiento con GONAL-F®).

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 (p. ej., 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) 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" se refiere a un día o a los días en que se administra FSH a la paciente.

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 de 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 (p. ej., medida por ecografía) es más probable.

De acuerdo con todos los aspectos descritos en el presente documento, la FSH recombinante puede ser FSH recombinante procedente 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, p. ej., inyección subcutánea.

De acuerdo con todos los aspectos descritos en el presente documento, la composición de FSH recombinante (p. ej., composición farmacéutica) o medicamento puede administrarse tras el tratamiento previo de la paciente con una composición farmacéutica (diferente), en el presente documento denominada "composición A", que suprime la producción de gonadotropina endógena antes del día uno del tratamiento con rFSH. En otras palabras, la composición (p. ej., composición farmacéutica) o medicamento puede administrarse después de que el sujeto haya sido (pre)tratado con la composición A, en donde la composición A es un esteroide, un agonista de GnRH, un antagonista de GnRH,

etc. En el presente documento, 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), conforme con el uso de este término en la práctica clínica con protocolos de agonistas de GnRH largos.

Por tanto, la composición (p. ej., composición farmacéutica) o medicamento para su uso descritos en el presente documento pueden ser para la administración de 12 a 16, p. ej., de 13 a 15, p. ej., 14 días, tras la administración de (p. ej., tras el inicio de la administración de, p. ej., tras el inicio de la administración diaria de) un agonista de GnRH (p. ej., SYNAREL<sup>®</sup>, LUPRON<sup>®</sup>, DECAPEPTYL<sup>®</sup>). Adicionalmente o como alternativa, la composición de FSH recombinante para su uso descrita en el presente documento puede administrarse con un agonista de GnRH.

Como alternativa, la composición de FSH recombinante (p. ej., composición farmacéutica) o medicamento puede administrarse, o puede administrarse, antes de la administración de un antagonista de GnRH (p. ej., GANIRELIX<sup>®</sup>, CETRORELIX<sup>®</sup>), por ejemplo, administrarse cinco o seis días antes de la administración de un antagonista de GnRH (es decir, administrarse de tal manera que el día 1 de estimulación sea 5 o 6 días antes de la administración de un antagonista de GnRH). Adicionalmente o como alternativa, la composición de FSH recombinante (p. ej., composición farmacéutica) para su uso descrito en el presente documento puede administrarse con un antagonista de GnRH.

Normalmente, de acuerdo con todos los aspectos descritos en el presente documento, la composición de FSH recombinante (p. ej., composición farmacéutica) o medicamento se administra antes de la administración de una dosis elevada (ovulatoria) de gonadotropina coriónica humana (hCG) (por ejemplo, de 4000 a 11 000 UI de hCG, p. ej., 5000 UI de hCG, 10 000 UI de hCG, etc.; o de 150 a 500  $\mu$ g de hCG recombinante, por ejemplo, 250  $\mu$ g 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 elevada (ovulatoria) de gonadotropina coriónica humana (hCG).

De acuerdo con 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 los blastocistos obtenidos tras la fertilización de los ovocitos recogidos [p. ej., 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.

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

De acuerdo con 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 transferencia posterior).

El tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento puede ser para, y puede ser eficaz para, optimizar la eficacia acumulada (es decir, maximizar la probabilidad de que la paciente tenga un embarazo exitoso después de un ciclo en fresco o crioconservado posterior) y/o reducir el riesgo de SHO (es decir, reducir el riesgo de SHO mediante, p. ej., monitorización y/o control de la respuesta excesiva al tratamiento).

#### **Tratamientos que reducen el riesgo de SHO**

De acuerdo con todos los aspectos descritos en el presente documento, un tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento puede incluir un paso de monitorizar a la paciente para detectar la respuesta excesiva al tratamiento. En el presente documento "la respuesta excesiva al tratamiento" se define como una reacción de la paciente al tratamiento que da como resultado  $\geq 20$  folículos con un diámetro de  $\geq 12$  mm y/o una concentración sérica de estradiol  $\geq 3000$  pg/mL en cualquier momento del tratamiento. Este paso de monitorización de la paciente para determinar la respuesta excesiva al tratamiento puede comprender identificar, durante el tratamiento, una paciente con  $\geq 20$  folículos con un diámetro de  $\geq 12$  mm y/o una concentración sérica de estradiol  $\geq 3000$  pg/mL.

De acuerdo con 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 (p. ej., 4,0 mg) a una paciente identificada durante el tratamiento por tener  $\geq 20$  folículos con un diámetro de  $\geq 12$  mm y/o una concentración sérica de estradiol  $\geq 3000$  pg/mL.

De acuerdo con todos los aspectos descritos en el presente documento, un tratamiento de la infertilidad descrito en el presente documento en donde se identifica durante el tratamiento la paciente con  $\geq 20$  folículos con un diámetro de

≥12 mm y/o una concentración sérica de estradiol ≥3000 pg/mL, puede comprender además recuperar (p. ej., recoger) ovocito(s); fertilizar (p. ej., inseminar) el/los ovocito(s); permitir que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocisto; y crioconservar uno o más blastocistos (p. ej., blastocistos identificados mediante la evaluación de la calidad de los blastocistos, p. ej., para su transferencia posterior). De esta manera, en las pacientes identificadas como pacientes con una respuesta excesiva al tratamiento (por su número excesivo de folículos grandes y/o nivel excesivo de estradiol sérico) se puede descongelar y transferir un blastocisto crioconservado (ciclo congelado, ciclo de transferencia de embriones crioconservados solamente) después de su recuperación de la respuesta excesiva.

Las dosis de FSH recombinante enumeradas en el presente documento pueden ser para el tratamiento de la infertilidad en el primer protocolo de estimulación de la paciente (sujeto) mediante los métodos y protocolos de tratamiento descritos en el presente documento. Se apreciará que para ciclos de estimulación adicionales 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.

### **Tratamientos para pacientes con edad ≥35 años**

En algunos aspectos, la paciente es una paciente de género femenino con edad ≥35 años, tal como edad de 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 de edad, o 41 o más de 41 años de edad, o 42 años de edad.

La paciente puede no haber tenido éxito previamente en al menos un ciclo de tratamiento de la infertilidad (es decir, la paciente puede haber completado previamente un tratamiento de estimulación ovárica controlada pero no haberse 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.

En realizaciones específicas, la composición es para el tratamiento de una paciente con más de 35 años de edad, en donde la paciente no ha tenido éxito previamente en al menos un ciclo de tratamiento de la infertilidad (tal como un tratamiento de la infertilidad previo mediante un protocolo diferente y/o usando agentes terapéuticos diferentes). La paciente puede no haber tenido éxito previamente en hasta tres ciclos de tratamiento de la infertilidad (tal como mediante un protocolo diferente y/o usando agentes terapéuticos diferentes).

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

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

En un aspecto adicional, se proporciona una composición (p. ej., una composición farmacéutica) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de (p. ej., identificada por tener) edad ≥35 años, en donde la composición comprende una dosis de, o una dosis equivalente a, 15 µg de hormona estimulante de folículos (FSH) recombinante al día. Por ejemplo, la composición puede administrarse en una dosis de 15 µg de FSH recombinante al día.

También se proporcionan métodos de tratamiento de la infertilidad en una paciente que lo necesita que tenga (p. ej., identificada por tener) edad ≥ 35 años, que comprenden administrar a la paciente hormona estimulante de folículos recombinante (rFSH) en una dosis de, o una dosis equivalente a, 15 µg de FSH recombinante al día. Tal como se observó anteriormente, la administración de FSH recombinante empieza el día uno de tratamiento y puede continuar durante de 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 (p. ej., medida por ecografía) es más probable.

Tal como se observó anteriormente, la composición de FSH recombinante (p. ej., composición farmacéutica) o medicamento puede administrarse tras el tratamiento previo de la paciente con una composición farmacéutica (diferente), en el presente documento denominada "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 (p. ej., composición farmacéutica) o medicamento se administra antes de la administración de una dosis elevada (ovulatoria) de gonadotropina coriónica humana (hCG) (por ejemplo, de 4000 a 11 000 UI de hCG, p. ej., 5000 UI de hCG, 10 000 UI de hCG, etc.; o de 150 a 500  $\mu$ g de hCG recombinante, por ejemplo, 250  $\mu$ g 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 elevada (ovulatoria) de gonadotropina coriónica humana (hCG).

Tal como se observó anteriormente, el tratamiento puede comprender además monitorizar y/o controlar la respuesta excesiva al tratamiento (p. ej., SHO).

De acuerdo con un aspecto adicional, se proporcionan métodos de tratamiento de la infertilidad en una paciente con edad  $\geq 35$  años, y una composición que comprende hormona estimulante de folículos recombinante (FSH) para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente con edad  $\geq 35$  años, en donde el método comprende, o la composición es para, la administración con una dosis inicial de 15  $\mu$ g de FSH recombinante al día, en 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 en donde la dosis se (i) aumenta con un primer aumento de dosis gradual de 2 a 4  $\mu$ g de rFSH (incluido 3  $\mu$ g de rFSH) en cualquier día posterior del tratamiento; y/o (ii) reduce con una primera disminución de dosis gradual de 2 a 4  $\mu$ g de rFSH (incluido 3  $\mu$ g de rFSH) en cualquier día posterior del tratamiento.

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

El método de tratamiento de la infertilidad puede incluir monitorizar la respuesta ovárica de la paciente a la administración de rFSH (p. ej., monitorizar el crecimiento folicular, p. ej., medido por ecografía). El método de tratamiento de la infertilidad puede incluir monitorizar la respuesta ovárica de la paciente a la administración de rFSH (p. ej., monitorizar el crecimiento folicular, p. ej., medido por ecografía) y, en función del crecimiento folicular, aumentar o disminuir la dosis en de 2 a 4  $\mu$ g de rFSH (incluido 3  $\mu$ g de rFSH). El método de tratamiento de la infertilidad puede incluir monitorizar la respuesta ovárica de la paciente a la administración de rFSH (p. ej., monitorizar el crecimiento folicular, p. ej., 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 del tratamiento. El método de tratamiento de la infertilidad puede incluir monitorizar la respuesta ovárica de la paciente a la administración de rFSH (p. ej., un paso de monitorizar el crecimiento folicular, p. ej., 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 del tratamiento, y, en función del crecimiento folicular, aumentar o disminuir la dosis en de 2 a 4  $\mu$ g de rFSH (incluido 3  $\mu$ g de rFSH). Es decir, la dosis puede aumentarse o disminuirse en función del crecimiento folicular en uno o más días durante 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 del tratamiento.

La dosis puede aumentarse en incrementos durante el tratamiento, disminuirse en incrementos durante el tratamiento, o 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 responsable evaluar la respuesta ovárica a un nivel de dosis dado antes de posiblemente aumentar la dosis. Por ejemplo, el médico responsable puede disminuir la dosis en 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 hasta una frecuencia diaria. La dosis puede aumentarse a una dosis diaria máxima de 24  $\mu$ g de rFSH o disminuirse a una dosis diaria mínima de 6  $\mu$ g de rFSH.

Por tanto, un primer aumento de dosis gradual de 2 a 4  $\mu$ g de rFSH (incluido 3  $\mu$ g de rFSH) puede estar (a) seguido por aumentos de dosis graduales adicionales de 2 a 4  $\mu$ g de rFSH (incluido 3  $\mu$ g de rFSH) al menos dos días después del aumento gradual anterior de la dosis; y/o (b) seguido por una disminución de dosis gradual de 2 a 4  $\mu$ g de rFSH (incluido 3  $\mu$ g de rFSH) al menos un día después del aumento gradual anterior de la dosis. Una primera disminución de dosis gradual de 2 a 4  $\mu$ g de rFSH (incluido 3  $\mu$ g de rFSH) puede estar (a) seguida por un aumento de dosis gradual de 2 a 4  $\mu$ g (incluido 3  $\mu$ g) de rFSH al menos un día, o al menos dos días, después de la disminución gradual anterior de la dosis; y/o (b) seguida por una disminución de dosis gradual adicional de 2 a 4  $\mu$ g de rFSH (incluido 3  $\mu$ g de rFSH) al menos un día después de la disminución gradual anterior en la dosis.

Se apreciará que este aspecto contempla, por ejemplo, una dosis de 15  $\mu$ g 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 incremento de, p. ej., de 3  $\mu$ g de rFSH a 18  $\mu$ g de rFSH (p. ej., el día 5 o 6). Se puede seguir con la dosis de 18  $\mu$ g de rFSH hasta el final del tratamiento, o puede haber uno o dos aumentos de dosis graduales adicionales de, p. ej., 3  $\mu$ g de rFSH a 21  $\mu$ g de rFSH, o a 21  $\mu$ g de rFSH y después a la dosis máxima de 24  $\mu$ g de rFSH, siendo cada aumento de dosis gradual al menos dos días después del aumento de dosis gradual anterior, o variando la dosis 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, p. ej., de 3 µg de rFSH a 12 µg de rFSH (p. ej., el día 5 o 6) puede implementarse y seguir con esa dosis hasta el final del tratamiento, o puede haber una o dos disminuciones de dosis graduales adicionales de, p. ej., de 3 µg de rFSH a 9 µg de rFSH, o a 9 µg de rFSH y después a la dosis mínima de 6 µg de rFSH, siendo cada disminución al menos un día después de la disminución de dosis gradual anterior, o variando la dosis 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 de acuerdo con este aspecto puede comprender además la administración de una dosis elevada (ovulatoria) de gonadotropina coriónica humana (hCG) y, opcionalmente, recuperar (p. ej., recoger) ovocito(s); fertilizar (p. ej., inseminar) el (los) ovocito(s); y permitir que los ovocitos fertilizados se desarrollen hasta la etapa de blastocistos, y evaluar además opcionalmente la calidad de los blastocistos y transferencia fresca de blastocisto(s) o congelación de blastocistos para su transferencia posterior. Adicionalmente o como alternativa, el tratamiento puede comprender además monitorizar y/o controlar la respuesta excesiva al tratamiento (p. ej., SHO).

### **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 subunidad alfa de 92 aminoácidos, también común con 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 portan 2 sitios para la unión de polisacáridos ligados a N, la subunidad alfa en los aminoácidos 52 y 78 y la subunidad beta en los residuos aminoácidos 7 y 24 (Rathnam y Saxena, 1975, Saxena y Rathnam, 1976). Por tanto, la FSH se glicosila hasta aproximadamente un 30 % en masa (Dias y Van Roey. 2001. Fox *et al.* 2001).

Los productos de glucosilación de rFSH reflejan la gama de glucosiltransferasas presentes en la línea celular hospedadora. Los productos de rFSH comercializados obtenidos de células CHO genomodificadas tienen una gama más limitada de modificaciones polisacáridicas que las que se encuentran en los productos naturales. Los ejemplos de la menor heterogeneidad de polisacáridos que se observan en la rFSH obtenida de células CHO incluyen la falta de glucosamina bisectante y un contenido reducido de fucosilación del núcleo y extensiones de acetilactosamina (Hard *et al.*, 1990). Además, las células CHO solo pueden añadir ácido siálico usando el enlace  $\alpha$ 2,3 (Kagawa *et al.*, 1988, Takeuchi *et al.*, 1988, Svensson *et al.*, 1990); la rFSH obtenida de células CHO solo incluye ácido siálico con unión  $\alpha$ 2,3 y no incluye ácido siálico con unión  $\alpha$ 2,6. Por tanto, la rFSH obtenida de células CHO es diferente de la FSH producida de manera natural (p. ej., FSH hipofisaria/sérica/urinaria humana) que contiene polisacáridos con una mezcla de ácido siálico con unión  $\alpha$ 2,3 y  $\alpha$ 2,6, con predominio del primero.

Tal como se observó anteriormente, los presentes solicitantes han desarrollado una rFSH obtenida de una línea celular humana que es el objeto de la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/GB2009/000978, publicada como documento WO2009/127826A, y también aprobada por la CE como REVOKELLE® (folitropina delta, también conocida como FE 999049). Se preparó FSH recombinante con una mezcla de ácido siálico con unión  $\alpha$ 2,3 y  $\alpha$ 2,6 genomodificando una línea celular humana para expresar tanto rFSH como  $\alpha$ 2,3 sialiltransferasa. La secuencia de aminoácidos de la FSH recombinante obtenida de la línea celular humana que es el objeto de la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/GB2009/000978, publicada como documento WO2009/127826A (p. ej., FE 999049), es la secuencia de FSH humana nativa, pero el producto tiene un patrón de glucosilación diferente. El producto expresado es sumamente ácido y porta una mezcla de ácidos siálicos con unión tanto  $\alpha$ 2,3 como  $\alpha$ 2,6; esta última proporcionada por la actividad de sialiltransferasa endógena. Se observó que el tipo de unión al ácido siálico,  $\alpha$ 2,3 o  $\alpha$ 2,6, puede tener una influencia drástica sobre la eliminación biológica de FSH. Por tanto, REVOKELLE® (p. ej., FE 999049) puede ser más apropiado desde un punto de vista biológico en comparación con los productos recombinantes procedentes de células CHO que solo tienen ácido siálico con unión  $\alpha$ 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 de acuerdo con 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 procedente 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 unión  $\alpha$ 2,6 ( $\alpha$ 2,6-sialilación) proporcionados por la actividad sialiltransferasa endógena (de la línea celular) e incluirán algunos ácidos siálicos con unión  $\alpha$ 2,3 ( $\alpha$ 2,3-sialilación) proporcionados por la actividad sialiltransferasa endógena. La línea celular puede modificarse usando  $\alpha$ 2,3-sialiltransferasa. La línea celular puede modificarse usando  $\alpha$ 2,6-sialiltransferasa. Alternativamente o de manera adicional, la FSH recombinante puede incluir ácidos siálicos con unión  $\alpha$ 2,6 ( $\alpha$ 2,6-sialilación) proporcionados por la actividad sialiltransferasa endógena (de la línea celular). En el presente documento, el término "FSH recombinante

obtenida de un ser humano" se refiere a FSH recombinante que se produce o se expresa en una línea celular humana (p. ej., FSH recombinante preparada mediante genomodificación de una línea celular humana).

5 La FSH recombinante usada en los métodos y composiciones descritos en el presente documento puede incluir  $\alpha$ 2,3-sialilación y  $\alpha$ 2,6-sialilación. La FSH recombinante para su uso de acuerdo con la invención puede tener de un 1 % a un 99 % de la sialilación total que es  $\alpha$ 2,3-sialilación. La FSH recombinante para su uso de acuerdo con la invención puede tener de un 1 % a un 99 % de la sialilación total que es  $\alpha$ 2,6-sialilación. La FSH recombinante puede tener de un 1 % a un 50 % de la sialilación total como  $\alpha$ 2, 6-sialilación, y de un 50 % a un 99 % de la sialilación total como 2,3-sialilación. Por ejemplo, de un 80 % a un 95 %, por ejemplo, de un 80 % a un 90 %, por ejemplo, de un 82 % a un 89 %, por ejemplo, de un 85 % a un 89 % de la sialilación total puede ser  $\alpha$ 2,3-sialilación. Por ejemplo, de un 5 % a un 20 %, por ejemplo, de un 10 % a un 20 %, por ejemplo, de un 11 % a un 18 %, por ejemplo, de un 11 % a un 15 %, de la sialilación total puede ser  $\alpha$ 2,6- sialilación. En un ejemplo, la FSH recombinante tiene de un 5 % a un 20 % de la sialilación total como  $\alpha$ 2, 6-sialilación, y de un 80 % a un 95 % de la sialilación total como 2,3-sialilación. En otro ejemplo, la FSH recombinante tiene de un 50 % a un 80 % de la sialilación total como  $\alpha$ 2, 6-sialilación, y de un 20 % a un 50 % de la sialilación total como 2,3-sialilación.

En el presente documento, "sialilación" se refiere a la cantidad de residuos siálicos presentes en las estructuras de carbohidratos de la FSH recombinante. Conforme con el uso en la técnica,  $\alpha$ 2,3-sialilación significa sialilación en la posición 2,3 y sialilación  $\alpha$ 2,6 significa sialilación en la posición 2,6. Por tanto, un "% 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  $\alpha$ 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.

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 una TRA. La composición farmacéutica puede usarse, por ejemplo, en indicaciones médicas donde se usan preparados conocidos de FSH, de acuerdo con los métodos y protocolos de tratamiento divulgados 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, p. ej., oral, rectal, parenteral, transdérmica (p. ej., tecnología de parches), intravenosa, intramuscular, subcutánea (p. ej., por inyección subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, local (polvos, pomadas o gotas) o como una pulverización yugal o nasal. Una composición típica comprende un portador farmacéuticamente aceptable, tal como una solución acuosa, excipientes atóxicos, incluidas 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.

45 Los 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 estos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo.

50 Las composiciones de la presente invención también pueden comprender aditivos tales como pero sin carácter limitante conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, tensioactivos y agentes dispersantes. Pueden incluirse agentes antibacterianos y antifúngicos para prevenir el crecimiento de microbios y estos incluyen, 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 resultar deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio, aminoácidos y similares.

55 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).

65 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, p. ej., vial, jeringa precargada, cartuchos para inyección y similares.

5 La FSH recombinante, composición o medicamento puede formularse para un solo uso o para uso múltiple (dosis múltiples). Si la 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 o medicamento formulado de un solo uso o múltiples usos 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, composición o medicamento pueden incluirse en un recipiente tal como un vial, un cartucho precargado (p. ej., para una sola administración o uso múltiple) o un dispositivo de inyección tal como una "pluma" para, p. ej., la administración de múltiples dosis.

15 La FSH recombinante, composición o composición farmacéutica puede ser una formulación (p. ej., formulación inyectable) que incluye rFSH.

20 La FSH recombinante, composición o medicamento puede suministrarse en cualquier envase apropiado. Por ejemplo, una composición o medicamento puede incluir varios recipientes (p. ej., viales o jeringas precargadas) que contienen FSH. Las jeringas o viales pueden envasarse en un envase alveolado u otros medios para mantener la esterilidad. Cualquier composición o medicamento puede incluir opcionalmente instrucciones para usar la formulación de FSH.

25 El pH y la concentración exacta de los diversos componentes de la composición farmacéutica se ajustan de acuerdo con la práctica habitual en este campo. Véase GOODMAN y GILMAN's THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS, 7.<sup>a</sup> ed. En una realización típica, la FSH recombinante, composición o medicamento se suministran como composiciones para la administración parenteral. En la técnica se conocen métodos generales para la preparación de las formulaciones parenterales y estos 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 una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosis.

30

35 En un aspecto adicional se proporciona el uso de hormona estimulante de folículos (FSH) recombinante en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de (p. ej., identificada como de) edad  $\geq 35$  años tal como se describe en el presente documento.

Se ilustran aspectos adicionales en los siguientes ejemplos, que no son limitantes de ningún modo.

### Ejemplos

40 **Ejemplo 1: Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de grupos paralelos que investiga la eficacia y seguridad de FE 999049 (Rekovel®) en la estimulación ovárica controlada en mujeres con edad de 35-42 años que se someten a una tecnología de reproducción asistida**

#### Selección de la dosis

45 La selección de la dosis se fundamentó en un ensayo clínico anterior de los solicitantes que no consideraron la edad 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/IIIE de hasta 37 años de edad. Se evaluó la respuesta ovárica con cinco dosis diferentes de FE 999049 (5,2, 6,9, 8,6, 10,3 y 12,1  $\mu$ g; 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 intervalo de dosis estudiado de 5,2 a 12,1  $\mu$ g. 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  $\geq 15$  ovocitos recuperados aumentó con el aumento de la dosis de FE 999049. El nivel de dosis de FE 999049 de 12,1  $\mu$ g de FE 999049 produjo el mayor número medio de ovocitos, proporción de mujeres con  $\geq 15$  ovocitos recuperados, la menor proporción de pacientes con  $< 3$  ovocitos recuperados y el mayor número de ovocitos fertilizados.

50

55

60 El modelado del riesgo de SHO no fue factible basándose en los datos de la fase 2 debido a la tasa de eventos relativamente baja. Sin embargo, la incidencia de SHO se correlaciona con el grado de respuesta ovárica y, por tanto, se aborda indirectamente en estos análisis. En el ensayo de fase 2, el SHO moderado temprano se produjo solo en las dosis de 10,3 y 12,1  $\mu$ g de FE 999049 (un sujeto en cada grupo). En cuanto a otros aspectos de seguridad, la incidencia global de eventos adversos con 12,1  $\mu$ g de FE 999049 no fue superior a la observada con 10,3  $\mu$ g en el ensayo de fase 2. Basándose en el razonamiento anterior, los presentes solicitantes proponen una dosis inicial de 12  $\mu$ g de FE 999049 para el grupo de edad de  $< 35$  años (p. ej., edad  $\leq 34$  años) de pacientes de TRA, p. ej., pacientes de FIV/IIIE (véase el Ejemplo 2 más adelante).

65

En un análisis interno retrospectivo de datos no publicados para sujetos con edad  $\geq 35$  años en los que después de la estimulación con 12  $\mu\text{g}$  de FE 999049 en el ensayo descrito anteriormente se recuperaron 4-7 ovocitos, se asignó un aumento de dosis de un 25 % en un ensayo de segundo ciclo. Tal como se muestra en la siguiente tabla, se asoció el aumento de dosis de 12  $\mu\text{g}$  a 15  $\mu\text{g}$  de FE 999049 con un aumento promedio de 1,2 ovocitos y 1,2 ovocitos fertilizados, sin un aumento en la incidencia de SHO moderado/grave. Estos datos sugieren a los solicitantes que algunas mujeres  $\geq 35$  años de edad pueden beneficiarse de recibir 15  $\mu\text{g}$  en lugar de 12  $\mu\text{g}$  de FE 999049 sin problemas de seguridad. En estas mujeres mayores tratadas con una dosis inicial moderadamente más alta de 15  $\mu\text{g}$ , la respuesta excesiva puede controlarse mediante un agonista de GnRH como desencadenante sin comprometer el resultado de eficacia acumulada.

**Respuesta Ovárica en Sujetos  $\geq 35$  Años**

**Tratados con 12  $\mu\text{g}$  de FE 999049 en el Ciclo 1 y 15  $\mu\text{g}$  de FE 999049 en el Ciclo 2**

	Ciclo 1	Ciclo 2
	12 $\mu\text{g}$ de FE 999049	15 $\mu\text{g}$ de FE 999049
Ovocitos recuperados	5,5 (1,0)	6,7 (4,0)
Ovocitos fertilizados	2,6 (1,3)	3,8 (2,5)
SHO moderado/grave	0 %	0 %

**Los datos son media (DE) o porcentaje. N=34**

En conclusión, el primer ensayo analizado anteriormente confirma a los solicitantes que una dosis inicial de 12  $\mu\text{g}$  de FE 999049 es segura y eficaz para mujeres  $< 35$  años (p. ej., edad  $\leq 34$  años), y el análisis retrospectivo analizado anteriormente sugiere a los solicitantes que una dosis inicial de 15  $\mu\text{g}$  de FE 999049 es segura y eficaz para mujeres mayores, p. ej., de 35 a 42 años.

En el tratamiento de mujeres  $\geq 35$  años descrito en el presente documento, se permiten aumentos de dosis de manera gradual, fijándose la dosis inicial de 15  $\mu\text{g}$  durante los primeros cuatro días, y realizando los aumentos de dosis posteriores 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 muestre que el protocolo de administración maximizará tanto el rendimiento de ovocitos como las tasas de embarazo acumuladas resultantes a la vez que se mantiene la seguridad.

El protocolo también proporciona una composición para el tratamiento de pacientes con respuesta elevada mediante el uso de un agonista de GnRH como desencadenante y ciclos solo de transferencia de embriones crioconservados para esos pacientes.

**METODOLOGÍA**

Este será un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de grupos paralelos que evaluará la eficacia y seguridad del preparado de FSH recombinante FE 999049 en sujetos con edad de 35-42 años que se someten a estimulación ovárica controlada para FIV/IIIE 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 crioconservados iniciados en un plazo de 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 controlada de una manera más completa siguiendo los resultados de los ciclos en fresco y crioconservados posteriores. 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 ciclos crioconservados posteriores.

**Estimulación Ovárica Controlada y Ciclo en Fresco**

Los sujetos serán evaluados en los 90 días anteriores a la aleatorización para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión (véanse más adelante). En el día 2-3 del ciclo menstrual, los sujetos serán aleatorizados en una proporción de 10:1 para 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 aplazamiento de las gonadotropias, el uso de un agonista de dopamina o cualquier otro fármaco, para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) temprana con la excepción de agonista de GnRH para desencadenar la maduración folicular final.

Durante la estimulación, se monitorizarán 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  $\geq 14$  mm, se realizará una ecografía transvaginal diaria. Para prevenir un pico prematuro de la hormona luteinizante (LH), se iniciarán 250 µg de antagonista de GnRH (acetato de ganirelix, GANIRELIX<sup>®</sup>, Merck Sharp & Dohme) el día 5 de estimulación para sujetos con  $\geq 3$  folículos con un diámetro de  $\geq 10$  mm. Los sujetos que no satisfagan este criterio de antagonista de GnRH en el día 5 de estimulación continuarán siendo monitorizados al menos cada dos días, y se iniciará el tratamiento con antagonista de GnRH cuando se cumpla/si se cumple el criterio. Se continuará con el antagonista de GnRH durante todo el período de estimulación. El desencadenamiento de la maduración folicular final se realizará tan pronto como se observen  $\geq 2$  folículos con un diámetro  $\geq 17$  mm. Si hay  $< 20$  folículos con un diámetro  $\geq 12$  mm, se administrarán 10 000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG; NOVAREL<sup>®</sup>, Ferring Pharmaceuticals). Si hay  $\geq 20$  folículos con un diámetro de  $\geq 12$  mm o la concentración sérica de estradiol es  $\geq 3000$  pg/mL (análisis de sangre muy conocido en la técnica), se administrarán 4,0 mg de agonista de GnRH (acetato de leuprolida, LEUPROLIDE ACETATE<sup>®</sup>, 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 cumpla el criterio de desencadenamiento antes del día 20, el ciclo será cancelado. Si no se cumple el criterio de desencadenamiento después de 20 días de estimulación, el ciclo será cancelado.

La recuperación de los ovocitos tendrá lugar 36 h ( $\pm 2$  h) después de desencadenar la maduración folicular final, y se inseminarán los ovocitos por FIV o IIE 4 h ( $\pm 1$  h) después de la recuperación. No se permite el rescate de IIE (inyección intracitoplasmática de espermatozoides). Se evaluarán la fertilización y el desarrollo embrionario. Para los sujetos que se someten a desencadenamiento de la maduración folicular final con hCG y en los que se recuperen  $< 20$  ovocitos, 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 según tres parámetros: expansión del blastocisto y estado de eclosión (grado 1-6), clasificación de la masa celular interna del blastocisto (grado A'D) y clasificación del trofotodermo (grado A-D), como es bien sabido en la técnica. A los blastocistos se les dará una puntuación numérica usando el sistema de Gardner y Schoolcraft, como es bien sabido en la técnica, con la adición de las categorías D para la masa celular interna y el trofotodermo. Se transferirá un blastocisto a los sujetos si se dispone de al menos un blastocisto de buena calidad (es decir, grado 3BB o superior), o se transferirán uno o dos blastocistos si no se dispone de un blastocisto de buena calidad. Los blastocistos restantes se crioconservarán mediante vitrificación. Para los sujetos en los que se hayan recuperado  $\geq 20$  ovocitos después de la administración de hCG y para los sujetos que se sometan al desencadenamiento de la maduración folicular final con un agonista de GnRH, no se realizará ninguna transferencia en el ciclo en fresco y en su lugar se crioconservarán los blastocistos.

A un sujeto que no cumpla el criterio de desencadenamiento por mala respuesta ovárica o en el que se recuperen  $\leq 3$  ovocitos se le ofrecerá medicación y apoyo económico para un ciclo de TRA con una preparación de gonadotropina aprobada fuera del ensayo.

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

Se realizará una prueba de  $\beta$ hCG sérica 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 Crioconservados

El ensayo cubre ciclos crioconservados iniciados en un plazo de 12 meses desde el inicio de la estimulación ovárica controlada. Se puede seleccionar el ciclo programado o natural para cualquier ciclo crioconservado.

Cualquier ciclo crioconservado programado se iniciará en un plazo de 3 días desde el inicio de la menstruación con administración de estradiol (comprimidos de ESTRADIOL 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 mostrado ser insuficiente en un ciclo anterior). Si después de 10-12 días de tratamiento con estradiol el grosor del endometrio es  $\geq 8$  mm, el sujeto iniciará inyecciones intramusculares (IM) diarias de 50 mg de progesterona (inyección

de PROGESTERONA USP, West-ward Pharmaceutical Corp o Watson Pharma, Inc.) en los siguientes 5 días junto con el tratamiento con estradiol. La evaluación ecográfica puede repetirse en un plazo de 7 días si no se cumple el criterio de grosor endometrial. En los ciclos crioconservados 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 de los blastocistos. Se transferirá un blastocito a los sujetos si se dispone de al menos un blastocisto de buena calidad (es decir, grado 3BB o superior), o se transferirán uno o dos blastocistos si no se dispone de un blastocisto de buena calidad. El refuerzo de la fase lútea (estradiol y progesterona IM) continuará administrándose hasta la menstruación, la prueba de  $\beta$ hCG negativa, la pérdida del embarazo o hasta que se haya documentado el embarazo en curso.

Cualquier ciclo crioconservado natural se iniciará 7 días después del inicio de la menstruación con la monitorización diaria de la LH urinaria por parte del sujeto. El día después de la confirmación del pico de LH por LH sérica (laboratorio local) y un grosor del endometrio de  $\geq 8$  mm, el sujeto comenzará el refuerzo de la fase lútea con óvulos vaginales de progesterona (progesterona, ENDOMETRIN<sup>®</sup>, Ferring Pharmaceuticals) 100 mg tres veces al día. En un ciclo crioconservado natural, la transferencia de uno o dos blastocistos se producirá el día del pico de LH +7 después del calentamiento y la evaluación de la supervivencia y reexpansión de los blastocistos. Se transferirá un blastocito a los sujetos si se dispone de al menos un blastocisto de buena calidad (es decir, grado 3BB o superior), o se transferirán uno o dos blastocistos si no se dispone de un blastocisto de buena calidad. El refuerzo de la fase lútea (progesterona vaginal) continuará administrándose hasta la menstruación, la prueba de  $\beta$ hCG negativa, la pérdida del embarazo o hasta que se haya documentado el embarazo en curso.

Si no se logra un grosor del endometrio  $\geq 8$  mm en el primer ciclo crioconservado, se cancelará el ciclo y, en los ciclos programados, se administrarán 100 mg de progesterona IM (inyección de PROGESTERONA USP, West-ward Pharmaceutical Corp o Watson Pharma, Inc.) para inducir hemorragia por abstinencia. En ciclos posteriores de crioconservación, la transferencia de blastocistos puede tener lugar independientemente del grosor del endometrio a discreción del investigador.

Tanto en ciclos programados como crioconservados naturales, se realiza una prueba de  $\beta$ hCG sérica 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, se permitirá que el sujeto use blastocistos crioconservados de acuerdo con las directrices y/o regulaciones locales.

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

### **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.
3. Mujeres premenopáusicas con edades entre 35 y 42 años. Los sujetos deben tener al menos 35 años (incluido el cumpleaños 35) cuando firmen el consentimiento informado y no más de 42 años (hasta el día anterior al cumpleaños 43) en el momento de la aleatorización.
4. Índice de masa corporal (IMC) entre 17,5 y 38,0 kg/m<sup>2</sup> (ambos incluidos) en la selección.
5. Mujeres infértiles diagnosticadas con infertilidad tubárica, infertilidad idiopática, endometriosis de fase I/II o con parejas diagnosticadas con infertilidad por factor masculino, aptas para fertilización in vitro (FIV) y/o inyección intracitoplasmática de esperma (IIE) usando esperma eyaculado fresco o congelado de la pareja masculina o donante de esperma.
6. Antecedentes documentados de infertilidad durante al menos 6 meses antes de la aleatorización (no aplicable en caso de infertilidad tubárica o por 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 documente un útero compatible con la función normal esperada (p. ej., sin evidencia de fibromas uterinos interferentes desde el punto de vista clínico).

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.

- 5 9. Ecografía transvaginal que documente la presencia y visualización adecuada de ambos ovarios, sin evidencia de anomalías significativas (p. ej., agrandamiento de los ovarios que contraindicaría el uso de gonadotropinas) y anexos normales (p. ej., sin hidrosalpinge) en la selección. Ambos ovarios deben ser accesibles para la extracción de ovocitos.
- 10 10. Niveles séricos de la hormona estimulante de folículos (FSH) en la fase folicular temprana (día del ciclo 2-4) entre 1 y 15 UI/L (resultados obtenidos en los 3 meses anteriores a la aleatorización).
- 15 11. Pruebas séricas 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 la selección o en los 6 meses anteriores a la selección.
- 20 12. Dispuesta a aceptar la política de transferencia de blastocistos para el ciclo en fresco y los ciclos crioconservados iniciados en un plazo de 12 meses desde el inicio de la estimulación ovárica controlada usando blastocistos obtenidos en este ensayo, es decir, transferencia de un blastocisto (si se dispone de un blastocisto de buena calidad) o transferencia de uno o dos blastocistos (si no se dispone de blastocisto de buena calidad).
- 25 13. Dispuesta y capaz de cumplir con los procedimientos del ensayo, que incluyen completar el diario y asistir a las visitas programadas, así como a proporcionar los datos de salud neonatal hasta 1 año después del nacimiento.

**Criterios de Exclusión**

- 30 1. Más de un ciclo previo de estimulación ovárica controlada para FIV/IIIE.
- 35 2. Endometriosis conocida en fase III-IV (definida por la clasificación revisada de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM), 2012).
- 40 3. Antecedentes conocidos de anovulación.
- 45 4. Uno o más folículos  $\geq 10$  mm (incluidos los quistes) observados en la ecografía transvaginal antes de la aleatorización el día 1 de estimulación.
- 50 5. Antecedentes conocidos de aborto espontáneo recurrente (definido como tres pérdidas consecutivas después de la confirmación ecográfica del embarazo [excl. el embarazo ectópico] y antes de la semana 24 de embarazo).
- 55 6. Cariotipo anormal conocido del sujeto o de su pareja/donante de esperma, según corresponda, en función de 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, incluida la ausencia de microdeleción del cromosoma Y.
- 60 7. Cualquier enfermedad sistémica conocida significativa desde un punto de vista clínico (p. ej., diabetes insulino dependiente).
- 65 8. Trombofilia hereditaria o adquirida conocida.
9. Tromboembolismo arterial o venoso activo o tromboflebitis grave, o antecedentes de estos eventos.
10. Cualquier anomalía endocrina o metabólica conocida (hipofisaria, suprarrenal, pancreática, hepática o renal) con la excepción del hipotiroidismo subclínico controlado farmacológicamente.
11. Tumores conocidos de ovario, mama, útero, glándula suprarrenal, hipófisis o hipotálamo que contraindiquen el uso de gonadotropinas.
12. Deterioro conocido moderado o grave de la función renal o hepática.
13. Cualquier hallazgo anómalo de química clínica, hematología, hormona estimulante de la tiroides (TSH) o prolactina, o signos vitales en la selección, que el investigador considere clínicamente significativos.
14. Amamantando en la actualidad.

15. Sangrado vaginal no diagnosticado.
- 5 16. Citología cervicouterina anómala conocida de importancia clínica observada en los tres años anteriores a la aleatorización (a menos que se haya resuelto la importancia clínica).
- 10 17. Hallazgos en el examen ginecológico en la selección que impidan la estimulación con gonadotropinas o están asociados con una probabilidad reducida de embarazo, p. ej., anomalías uterinas congénitas o dispositivo intrauterino retenido.
- 15 18. Embarazo (deben documentarse pruebas de embarazo en orina negativas en la selección y antes de la aleatorización) o contraindicación al embarazo.
- 20 19. Enfermedad inflamatoria pélvica activa actual conocida.
- 25 20. Uso de modificadores de la fertilidad durante el último ciclo menstrual antes de la aleatorización, incluida la deshidroepiandrosterona (DHEA), metformina o programación de ciclos con anticonceptivos orales, preparados de progestágeno o estrógeno.
- 30 21. Uso de preparados hormonales (excepto medicación tiroidea) durante el último ciclo menstrual antes de la aleatorización.
- 35 22. Antecedentes conocidos de quimioterapia (excepto por estados gestacionales) o radioterapia.
- 40 23. Abuso actual o pasado (1 año antes de la aleatorización) de alcohol o drogas.
- 45 24. Ingesta actual (último mes) de más de 14 unidades de alcohol a la 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 bebidas espirituosas destiladas de 40º (40 % de alcohol).
- 50 25. Tabaquismo actual o pasado (3 meses antes de la aleatorización) de más de 10 cigarrillos al día.
- 55 26. Hipersensibilidad conocida a cualquier principio activo o excipiente de los medicamentos usados en este ensayo.
- 60 27. Cualquier afección clínica conocida que impida el uso de compuestos de estrógeno o progestina.
- 65 28. Participación anterior en este ensayo.
29. Uso de cualquier fármaco en investigación no registrado durante los últimos 3 meses antes de la aleatorización.

**Ejemplo comparativo 2: Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de grupos paralelos que investiga la eficacia y seguridad de FE 999049 en la estimulación ovárica controlada en mujeres con edad de 18-34 años que se someten a una tecnología de reproducción asistida**

#### **Selección de la dosis**

El fundamento detrás de la selección de 12 µg de FSH para esta población de pacientes se explica en la parte de "selección de la dosis" del Ejemplo 1. Los solicitantes esperan que el ensayo muestre que el protocolo de administración maximizará tanto el rendimiento de ovocitos como las tasas de embarazo acumuladas resultantes a la vez que se mantiene la seguridad. El protocolo también proporciona una composición para el tratamiento de pacientes con respuesta elevada mediante el uso de un agonista de GnRH como desencadenante y ciclos solo de transferencia de embriones crioconservados para esos pacientes.

#### **METODOLOGÍA**

Este será un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, de grupos paralelos que evaluará la eficacia y seguridad de la preparación de rFSH FE 999049 en sujetos de 18-34 años que se someten a estimulación ovárica controlada para FIV/IIIE 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 crioconservados iniciados en un plazo de 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 controlada de una manera más completa siguiendo los resultados de los ciclos en frescos y crioconservados posteriores. 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 ciclos crioconservados posteriores.

### Estimulación Ovárica Controlada y Ciclo en Fresco

5 Los sujetos serán evaluados en los 90 días previos a 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 con edades entre 18 y 34 años. Los sujetos deben tener al menos 18 años (incluido 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 para 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.

15 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 con una frecuencia no superior a 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 un agonista de dopamina o cualquier otro fármaco para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) temprana con la excepción de agonista de GnRH para desencadenar la maduración folicular final.

25 Durante la estimulación, se monitorizarán los sujetos mediante ecografía transvaginal en los días de estimulación 1 y 5 y en adelante al menos cada segundo día. Cuando el folículo mayor alcance un diámetro de  $\geq 14$  mm, se realizará una ecografía transvaginal diaria. Para prevenir un pico 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  $\geq 3$  folículos con un diámetro de  $\geq 10$  mm. Los sujetos que no satisfagan este criterio de antagonista de GnRH en el día 5 de estimulación continuarán siendo monitorizados al menos cada dos días, y se iniciará el tratamiento con antagonista de GnRH cuando se cumpla/si se cumple el criterio. Se continuará con el antagonista de GnRH durante todo el período de estimulación. El desencadenamiento de la maduración folicular final se realizará tan pronto como se observen  $\geq 2$  folículos con un diámetro  $\geq 17$  mm. Si hay  $< 20$  folículos con un diámetro  $\geq 12$  mm, se administrarán 10 000 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG; NOVAREL®, Ferring Pharmaceuticals). Si hay  $\geq 20$  folículos con un diámetro de  $\geq 12$  mm o la concentración sérica de estradiol es  $\geq 3000$  pg/ml (laboratorio local), se administrarán 4,0 mg de un agonista de GnRH (acetato de leuprolida, ACETATO DE LEUPROLIDA, 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 cumpla el criterio de desencadenamiento antes del día 20, el ciclo será cancelado. Si no se cumple el criterio de desencadenamiento después de 20 días de estimulación, el ciclo será cancelado.

40 La recuperación de los ovocitos tendrá lugar 36 h ( $\pm 2$  h) después de desencadenar la maduración folicular final, y se inseminarán los ovocitos por FIV o IIE 4 h ( $\pm 1$  h) después de la recuperación. No se permite IIE de rescate. Se evaluarán la fertilización y el desarrollo embrionario. Para los sujetos que se someten a desencadenamiento de la maduración folicular final con hCG y en los que se recuperen  $< 20$  ovocitos, la transferencia se realizará el día 5 (etapa de blastocisto) después de la recuperación de ovocitos. A todos los sujetos se les transferirá un blastocisto de la más alta calidad disponible y los blastocistos restantes serán crioconservados por vitrificación. Para los sujetos en los que se hayan recuperado  $\geq 20$  ovocitos después de la administración de hCG y para los sujetos que se sometan al desencadenamiento de la maduración folicular final con un agonista de GnRH, no se realizará ninguna transferencia en el ciclo en fresco y en su lugar se crioconservarán los blastocistos.

50 A un sujeto que no cumpla el criterio de desencadenamiento por mala respuesta ovárica o en el que se recuperen  $\leq 3$  ovocitos se le ofrecerá medicación y apoyo económico para un ciclo de TRA con una preparación de gonadotropina aprobada fuera del ensayo.

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

60 Se realizará una prueba de  $\beta$ hCG sérica 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 Crioconservados

65 El ensayo cubre ciclos crioconservados iniciados en un plazo de 12 meses desde el inicio de la estimulación ovárica controlada. Se puede seleccionar el ciclo programado o natural para cualquier ciclo crioconservado.

Cualquier ciclo crioconservado programado se iniciará en un plazo de 3 días desde el inicio de la menstruación con administración de estradiol (comprimidos de ESTRADIOL 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 mostrado ser insuficiente en un ciclo anterior). Si después de 10-12 días de tratamiento con estradiol el grosor del endometrio es  $\geq 8$  mm, el sujeto iniciará inyecciones intramusculares (IM) diarias de 50 mg de progesterona (inyección de PROGESTERONA USP, West-ward Pharmaceutical Corp o Watson Pharma, Inc.) en los siguientes 5 días junto con el tratamiento con estradiol. La evaluación ecográfica puede repetirse en un plazo de 7 días si no se cumple el criterio de grosor endometrial. En los ciclos crioconservados 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 de blastocistos. El refuerzo de la fase lútea (estradiol y progesterona IM) continuará administrándose hasta la menstruación, la prueba de  $\beta$ hCG negativa, la pérdida del embarazo o hasta que se haya documentado el embarazo en curso.

Cualquier ciclo crioconservado natural se iniciará 7 días después del inicio de la menstruación con la monitorización diaria de la LH urinaria por parte del sujeto. El día después de la confirmación del pico de LH por LH sérica (laboratorio local) y un grosor del endometrio de  $\geq 8$  mm, el sujeto comenzará el refuerzo de la fase lútea con óvulos vaginales de progesterona (progesterona, ENDOMETRIN, Ferring Pharmaceuticals) 100 mg tres veces al día. En un ciclo natural crioconservado, 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 blastocistos. El refuerzo de la fase lútea (progesterona vaginal) continuará administrándose hasta la menstruación, la prueba de  $\beta$ hCG negativa, la pérdida del embarazo o hasta que se haya documentado el embarazo en curso.

Si no se logra un grosor del endometrio  $\geq 8$  mm en el primer ciclo crioconservado, se cancelará el ciclo y, en los ciclos programados, se administrarán 100 mg de progesterona IM (inyección de PROGESTERONA USP, West-ward Pharmaceutical Corp o Watson Pharma, Inc.) para inducir hemorragia por abstinencia. En ciclos posteriores de crioconservación, la transferencia de blastocistos puede tener lugar independientemente del grosor del endometrio a discreción del investigador.

Tanto en ciclos programados como crioconservados naturales, se realiza una prueba de  $\beta$ hCG sérica 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, se permitirá que el sujeto use blastocistos crioconservados de acuerdo con las directrices y/o regulaciones locales.

Todos los sujetos con un embarazo en curso obtenido en el ciclo en fresco o en ciclos crioconservados iniciados en un plazo de 12 meses desde el inicio de la estimulación ovárica controlada serán seguidos hasta el parto para recopilar información sobre la tasa de nacimientos vivos. Además, se recopilarán datos sobre la salud neonatal, incluidas anomalías congénitas menores/importantes, 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® genomodificada mediante los métodos divulgados 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 de Drayton Hall, Church Road, West Drayton, UB7 7PS, Reino Unido. El principio activo en REKOVELLE® es folitropina delta (FE999049). REKOVELLE® está sumamente sialilado e incluye  $\alpha$ 2,3-sialilación y  $\alpha$ 2,6-sialilación, siendo aproximadamente de un 85 % a un 90 % de la sialilación total  $\alpha$ 2,3-sialilación y siendo aproximadamente de un 10 % a un 15 % de la sialilación total  $\alpha$ 2,6-sialilación. REKOVELLE® es una solución 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.

### **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.

Dalpathado DS, Irungu J, Go EP, Butnev VY, Norton K, Bousfield GR y 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.
- 5 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 y Van Roey P. (2001). Three-dimensional structure of human follicle-stimulating hormone. *Mol Endocrinol.* 15(3), 378-89
- 10 Kagawa Y, Takasaki S, Utsumi J, Hosoi K, Shimizu H, Kochibe N y 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.
- 15 Pierce JG y Parsons TF (1981) Glycoprotein hormones: structure and function *Annu Rev Biochem.* 50, 465-495.
- Rathnam P y 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.
- 20 Ryan RJ, Keutmann HT, Charlesworth MC, McCormick DJ, Milius RP, Calvo FO y Vutyavanich T. (1987). Structure-function relationships of gonadotropins. *Recent Prog Horm Res.*;43:383-429.
- 25 Saxena BB y 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 y 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición que comprende hormona estimulante de folículos (FSH) recombinante para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente de  $\geq 35$  años de edad, en donde la composición se administra a una dosis (p. ej., inicial) de, o una dosis (p. ej., inicial) equivalente a, 15  $\mu\text{g}$  de FSH recombinante al día y en donde la FSH recombinante tiene de un 5 % a un 20 % de la sialilación total que es  $\alpha 2,6$ -sialilación, y de un 80 % a un 95 % de la sialilación total que es  $\alpha 2,3$ -sialilación.
- 10 2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se administra en una dosis (p. ej., inicial) de 15  $\mu\text{g}$  de FSH recombinante al día.
- 15 3. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la composición se administra en una dosis (p. ej., inicial) de 15  $\mu\text{g}$  de FSH recombinante al día, en donde la FSH recombinante es el único principio activo farmacéutico en la composición.
- 20 4. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde la composición se administra en una dosis inicial de 15  $\mu\text{g}$  de FSH recombinante al día, en donde 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).
- 25 5. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el tratamiento de la infertilidad comprende un paso de determinar la edad de la paciente, y un paso de administrar la dosis definida de FSH recombinante a una paciente que tenga la edad definida.
- 30 6. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde el tratamiento incluye un paso de monitorizar a la paciente para detectar una respuesta excesiva al tratamiento identificando, durante el tratamiento, una paciente con  $\geq 20$  folículos con un diámetro de  $\geq 12$  mm y/o una concentración sérica de estradiol  $\geq 3000$  pg/mL; y opcionalmente administrar una dosis de un agonista de GnRH (p. ej., 4,0 mg) a la paciente identificada durante el tratamiento por tener  $\geq 20$  folículos con un diámetro de  $\geq 12$  mm y/o una concentración sérica de estradiol  $\geq 3000$  pg/mL; y/o en donde el tratamiento de la infertilidad es para el desarrollo de múltiples folículos y embarazo después de la transferencia de embriones frescos y/o crioconservados en mujeres ovuladoras que se someten a una tecnología de reproducción asistida (TRA); y/o en donde el tratamiento de la infertilidad es para optimizar la eficacia acumulada y/o reducir el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).
- 35 7. La composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en donde la FSH recombinante es el único principio activo farmacéutico en la composición; y/o una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que no ha recibido tratamiento previamente para la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada; para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que no ha completado previamente un tratamiento para la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada; o para su uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que no ha recibido tratamiento para la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada en los seis meses anteriores.
- 40