

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 029 733**

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: **25.04.2019** **PCT/EP2019/060577**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.11.2019** **WO19211153**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2019** **E 19722535 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2025** **EP 3787667**

54 Título: **Composición para la estimulación ovárica controlada**

30 Prioridad:

30.04.2018 EP 18170138

16.05.2018 EP 18172725

18.01.2019 EP 19152465

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.06.2025

73 Titular/es:

FERRING B.V. (100.00%)

Polaris Avenue, 144

2132 JX Hoofddorp, NL

72 Inventor/es:

COTTINGHAM, IAN

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 3 029 733 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

Composición para la estimulación ovárica controlada

5 Antecedentes

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

En el caso de una respuesta ovárica demasiado alta, la EOC puede asociarse con un riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO), que puede ser potencialmente mortal en casos graves. La capacidad para predecir la potencial respuesta ovárica de las mujeres a EOC puede permitir el desarrollo de protocolos de EOC personalizados o individualizados. Tales protocolos individualizados podrían, por ejemplo, reducir el riesgo de desarrollar SHO en mujeres en las que se ha predicho que tendrán una respuesta ovárica excesiva a EOC, y/o mejorar los resultados de embarazo en mujeres clasificadas como malas respondedoras. La concentración en suero de hormona antimülleriana (AMH) se establece ahora como un marcador fiable de la reserva ovárica (Dewailly et al, 2014). Los niveles decrecientes de AMH se correlacionan con una respuesta ovárica reducida a las gonadotropinas durante la EOC. Por lo tanto, niveles altos de AMH son un buen predictor de una respuesta ovárica excesiva y un indicador de riesgo de SHO, mientras que niveles bajos de AMH predicen una respuesta ovárica deficiente a la EOC.

La investigación clínica se ha centrado en los últimos años en el desarrollo de regímenes de dosificación individualizados para EOC, inicialmente sin utilizar AMH pero basados en otros predictores de la respuesta ovárica. Estos predictores incluyen la edad, el índice de masa corporal (IMC), la FSH y el recuento de folículos antrales (AFC). Como ejemplo típico, el estudio CONSORT aplicó un algoritmo de dosificación que incorpora FSH basal, IMC, edad y AFC para predecir la dosis inicial óptima de rFSH para EOC (Olivennes et. al., 2009). El algoritmo de dosificación CONSORT individualiza las dosis de rFSH (GONAL-F®) para TRA, asignando incrementos de 37,5 UI según las características de la paciente de: FSH basal, IMC y AFC. CONSORT fue un estudio piloto prospectivo, no controlado, internacional, de 18 centros, de mujeres normoovulatorias de

18-34 años inclusive sometidas a estimulación bajo protocolo de tratamiento con agonistas prolongado. La dosis de FSH recombinante fue asignada por el algoritmo, y estaba destinada a ser modificada únicamente por el riesgo de SHO. El criterio de valoración principal fue el número de ovocitos recuperados. Se analizaron cinco grupos de dosis que comprendían un total de 161 pacientes: 75 UI (n = 48), 112,5 UI (n = 45), 150 UI (n = 34), 187,5 UI (n = 24), 225 UI (n = 10). Las cancelaciones por respuesta inadecuada fueron mayores de lo esperado en el grupo de 75 UI (12/48). En total, se recuperaron una mediana de 9,0 ovocitos (8,5, 8,0, 10,0, 12,0 y 8,0 en los grupos de 75, 112,5, 150, 187,5 y 225 UI respectivamente). Las tasas de embarazo clínico/ciclo iniciado fueron 31,3, 31,1, 35,3, 50,0 y 20,0%, respectivamente (en general, 34,2%). Dos pacientes presentaron SHO grave. Se concluyó que el algoritmo CONSORT logró una producción adecuada de ovocitos y buenas tasas de embarazo en este estudio preliminar. Sin embargo, sería necesario ajustar el algoritmo para reducir las tasas de cancelación. Por lo tanto, existe la necesidad de protocolos de EOC individualizados más fiables que proporcionen una respuesta adecuada a la estimulación, y/o un riesgo reducido de SHO.

Como se indica anteriormente, los protocolos de EOC requieren la administración diaria de FSH para inducir crecimiento folicular múltiple para obtener suficientes ovocitos para FIV. La FSH es una hormona natural que segrega la glándula pituitaria anterior. En las mujeres, la FSH induce mensualmente el crecimiento de un único folículo dominante que ovula durante cada ciclo natural. La FSH comprende una subunidad alfa de 92 aminoácidos, también común a las otras hormonas glicoproteicas LH y CG, y una subunidad beta de 111 aminoácidos única para la FSH que confiere la especificidad biológica de la hormona (Pierce y Parsons, 1981). Cada subunidad se modifica traduccionalmente mediante la adición de restos de hidratos de carbono complejos. Ambas subunidades portan 2 sitios para la unión de glicanos unidos en N, la subunidad alfa en los aminoácidos 52 y 78 y la subunidad beta en los restos de aminoácidos 7 y 24 (Rathnam y Saxena, 1975, Saxena y Rathnam, 1976). Por lo tanto, la FSH está glicosilada en alrededor del 30 % en la masa (Dias y Van Roey, 2001. Fox et al. 2001).

La FSH purificada de la orina de mujeres postmenopáusicas se ha utilizado 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 la TRA. Hasta hace poco, 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), derivan de una línea celular de ovario de hámster chino (CHO).

Existe una heterogeneidad considerable asociada a los preparados de FSH que se refiere a diferencias en las cantidades de las diversas isoformas presentes. Las isoformas individuales de FSH exhiben secuencias de aminoácidos idénticas pero difieren en el grado de su glicosilación. Estas isoformas particulares pueden caracterizarse por su heterogeneidad en las estructuras de las ramas de hidratos de carbono y las diferentes cantidades de incorporación de ácido siálico (un azúcar terminal), las cuales parecen influir en la bioactividad de la isoforma específica.

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

La glicosilación de productos de rFSH refleja el intervalo de glicosil-transferasas presentes en el estirpe de células hospedadoras. Los productos de rFSH disponibles comercialmente derivados de células CHO modificadas tienen una gama más limitada de modificaciones de glicanos que las que se encuentran en los productos naturales. Algunos ejemplos de la menor heterogeneidad del glicano que se encuentra en rFSH derivada de células CHO incluyen una carencia de glucosamina entrelazada y un menor contenido de fucosilación del núcleo y extensiones de acetil lactosamina (Hard *et al.*, 1990). Además, las células CHO son solo capaces de añadir ácido siálico utilizando el enlace $\alpha 2,3$ (Kagawa *et al.*, 1988, Takeuchi *et al.*, 1988, Svensson *et al.*, 1990); la rFSH derivada de células CHO incluye ácido siálico con enlace $\alpha 2,3$ y no incluye ácido siálico con enlace $\alpha 2,6$.

Por lo tanto, la FSH derivada de células CHO es diferente de la FSH producida de forma natural (por ejemplo, la FSH hipofisaria/sérica/urinaria humana) que contiene glicanos con una mezcla de ácido siálico unido en $\alpha 2,3$ y en $\alpha 2,6$, con predominio del primero.

Los presentes solicitantes han desarrollado una rFSH derivada de línea celular humana que es el objeto de la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/GB2009/000978, publicada como WO2009/127826A. Se preparó FSH recombinante con una mezcla de ácido siálico unido tanto en $\alpha 2,3$ como en $\alpha 2,6$ genomanipulando una línea celular humana para expresar tanto rFSH como $\alpha 2,3$ -sialiltransferasa. El producto expresado es muy ácido, y porta una mezcla de ácidos siálicos unidos tanto en $\alpha 2,3$ como en $\alpha 2,6$; estos últimos vienen proporcionados por la actividad de sialiltransferasa endógena. Se encontró que el tipo de enlace de ácido siálico, $\alpha 2,3$ o $\alpha 2,6$, puede tener una influencia drástica sobre el aclaramiento biológico de FSH. La FSH recombinante con una mezcla de ácido siálico unido tanto en $\alpha 2,3$ como en $\alpha 2,6$ tiene dos ventajas sobre la rFSH expresada en células CHO convencionales: en primer lugar, el material está más altamente sialilado debido a las actividades combinadas de las dos sialiltransferasas; y en segundo lugar, el material se parece más a la FSH natural. Es probable que esto sea biológicamente más apropiado en comparación con los productos recombinantes derivados de células CHO que sólo tienen ácido siálico unido en $\alpha 2,3$ (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).

La secuencia de aminoácidos de la FSH recombinante derivada de una línea celular humana que es objeto de la solicitud de patente internacional n.º PCT/GB2009/000978, publicada como WO2009/127826A, es la secuencia nativa, y es idéntica a la FSH humana natural y a los productos de rFSH derivados de CHO existentes. Sin embargo, los presentes solicitantes han descubierto que los productos de FSH recombinante derivada de ser humano (es decir, FSH recombinante producida o expresada en una línea celular humana, por ejemplo genomanipulando una línea celular humana), que tienen una mezcla de ácido siálico unido tanto en $\alpha 2,3$ como en $\alpha 2,6$, pueden ser particularmente eficaces cuando se utilizan en protocolos de EOC (por ejemplo, individualizados).

El 13 de diciembre de 2016, la Comisión Europea (CE) concedió la autorización de comercialización a REKOVELLE® (folitropina delta, también conocida como FE 999049), una hormona folículo estimulante recombinante derivada de una línea celular humana (rFSH humana), para uso en la estimulación ovárica controlada para el desarrollo de múltiples folículos en mujeres sometidas a tecnologías de reproducción asistida (TRA), tal como un ciclo de fertilización *in vitro* (FIV). REKOVELLE® es la primera rFSH derivada de una línea celular humana. El producto REKOVELLE® (folitropina delta) se produce mediante los métodos descritos en la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/GB2009/000978.

Se llevaron a cabo dos ensayos de fase 2, aleatorizados, controlados, enmascarados para el evaluador, de grupos paralelos, multicéntricos, estratificados por hormona antimülleriana (AMH), en pacientes de FIV/ICSI, uno en Europa y otro en Japón, con el fin de determinar la relación dosis-respuesta de FE 999049 y el número de ovocitos recuperados. En ambos ensayos, la aleatorización se estratificó según los niveles de AMH en el momento de la

selección: AMH baja (5,0-14,9 pmol/l) o AMH alta (15,0-44,9 pmol/l). En el ensayo europeo de dosis-respuesta de fase 2, se investigaron cinco dosis de FE 999049 que oscilaban de 5,2 µg/día a 12,1 µg/día, y también se incluyó un grupo de referencia de un producto de rFSH aprobado (GONAL-F®, 150 UI/día). En el ensayo de fase 2 de dosis-respuesta japonés, se investigaron tres dosis de FE 999049 (6 µg/día, 9 µg/día y 12 µg/día), y también se incluyó una terapia estándar del producto de rFSH aprobado (FOLLISTIM®, 150 UI/día). Actualmente, la folitropina beta (FOLLISTIM®) es el único medicamento aprobado en Japón para la estimulación ovárica controlada en ciclos de FIV/ICSI.

En los ensayos de fase 2 europeo y japonés, la dosis diaria se fijó durante todo el período de estimulación. En ambos ensayos, se observó una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa para FE 999049 con respecto al número de ovocitos recuperados para la población general y para cada estrato de aleatorización de AMH. Se lograron tasas de embarazo aceptables con todas las dosis de FE 999049. Además, el perfil dosis-respuesta observado de FE 999049 fue similar en el ensayo europeo y en el ensayo japonés.

Este trabajo permitió el desarrollo de protocolos de EOC individualizados para la dosificación del producto REKOVELLE® (folitropina delta, FE 999049).

Los solicitantes han descubierto que generalmente es necesaria la recuperación de aproximadamente nueve ovocitos con el fin de permitir la selección de dos ovocitos de alta calidad para la transferencia.

Los solicitantes han descubierto que para sujetos que presentan un nivel bajo de AMH (AMH <15 pmol/l por litro) se requiere una dosis razonablemente alta de folitropina delta (por ejemplo 12 µg) para lograr esto. A esta dosis, se recuperarán 8 a 14 ovocitos del 60% de los sujetos con nivel bajo de AMH. Esta es una mejora inesperada y significativa con respecto al tratamiento de sujetos con nivel bajo de AMH tratados con 150 UI GONAL-F®, en el que se recuperan 8 a 14 ovocitos de sólo el 33% de los sujetos. Los solicitantes han descubierto que no es necesario ajustar esta dosis según el peso corporal de la paciente.

Sin embargo, el 60% de la población (y el 80% de las mujeres menores de 30 años tratadas por esterilidad) tienen un nivel alto de AMH (es decir, AMH ≥ 15 pmol/l). Para estos sujetos, generalmente es bastante sencillo recuperar una media de 9 a 11 ovocitos; el problema con los protocolos de estimulación es el riesgo de desarrollar SHO. Los solicitantes han descubierto que en pacientes que reciben bajas dosis de folitropina delta existe una relación entre los ovocitos recuperados y el peso corporal del sujeto. Esto significa que puede haber un riesgo asociado con el tratamiento con una dosis fija de FSH (lo que es habitual en la técnica). Los presentes solicitantes han establecido una relación entre la dosis de FSH y el nivel de AMH y el peso del sujeto que proporciona un perfil de seguridad mejorado (riesgo reducido de desarrollar SHO) con una recuperación de ovocitos aceptable o mejorada en comparación con los protocolos de tratamiento conocidos.

La posología de REKOVELLE® es individualizada para cada paciente, y tiene como objetivo obtener una respuesta ovárica asociada a un perfil de seguridad/eficacia favorable, es decir, conseguir un número adecuado de ovocitos recuperados y reducir las intervenciones para prevenir SHO. REKOVELLE® se dosifica en microgramos.

Para el primer ciclo de tratamiento, la dosis diaria individual se determinará en función de la concentración sérica de AMH de la mujer y de su peso corporal. La dosis debe basarse en una determinación reciente de AMH (es decir, dentro de los últimos 12 meses) medida mediante la siguiente prueba de diagnóstico de Roche: Inmunoensayo ELECSYS® AMH Plus. La dosis diaria individual debe mantenerse durante todo el período de estimulación.

Para las mujeres con AMH <15 pmol/l, la dosis diaria de REKOVELLE® es 12 microgramos, independientemente del peso corporal.

Para las mujeres con AMH ≥15 pmol/l, la dosis diaria de REKOVELLE® disminuye de 0,19 a 0,10 microgramos/kg al aumentar la concentración de AMH (Tabla A, a continuación).

La dosis debe redondearse a los 0,33 microgramos más cercanos para que coincida con la escala de dosificación de la pluma inyectora. La dosis máxima diaria para el primer ciclo de tratamiento es 12 microgramos. Para calcular la dosis de REKOVELLE®, se debe medir el peso corporal sin zapatos ni abrigo justo antes de comenzar la estimulación.

Tabla A Régimen de dosificación

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

mcg: microgramos

La concentración de AMH debe expresarse en pmol/l y redondearse al número entero más cercano. Si la concentración de AMH está en ng/ml, la concentración debe convertirse a pmol/l multiplicando por 7,14 ($\text{ng/ml} \times 7,14 = \text{pmol/l}$) antes de su uso.

El tratamiento con REKOVELLE® debe iniciarse el día 2 o 3 después del inicio del sangrado menstrual. El tratamiento continuará hasta lograr un desarrollo folicular adecuado (≥ 3 folículos ≥ 17 mm), lo que en promedio ocurre al noveno día de tratamiento (intervalo de 5 a 20 días). Se administra una única inyección de 250 microgramos de gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) o 5000 UI de hCG para inducir la maduración folicular final. En pacientes con un desarrollo folicular excesivo (de ≥ 25 folículos ≥ 12 mm), el tratamiento con REKOVELLE® se debe suspender, y no se debe realizar la activación de la maduración folicular final con hCG.

Para los ciclos de tratamiento posteriores, la dosis diaria de REKOVELLE® debe mantenerse o modificarse 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 debe utilizar la misma dosis diaria. En caso de hiporrespuesta ovárica en el ciclo anterior, se deberá aumentar la dosis diaria en el ciclo posterior en un 25% o 50%, según el grado de respuesta observado. En caso de hiperrespuesta ovárica en el ciclo anterior, se deberá disminuir la dosis diaria en el ciclo posterior en un 20% o 33%, según el grado de respuesta observado. En pacientes que desarrollaron SHO o estuvieron en riesgo de SHO en un ciclo anterior, la dosis diaria para el ciclo posterior es 33% menor que la dosis del ciclo en el que se presentó SHO o riesgo de SHO. La dosis máxima diaria es 24 microgramos.

La eficacia y seguridad del régimen de dosificación individualizado de REKOVELLE® basado en la AMH sérica y el peso corporal de la mujer se ha confirmado en un gran ensayo de fase 3, ESTHER-1 (ensayo de estimulación basado en evidencia con rFSH humana en Europa y el resto del mundo), realizado en 11 países, incluidos Europa, América del Norte y América Latina. El ensayo ESTHER-1 se llevó a cabo en 1.326 pacientes de FIV/ICSI que fueron asignadas aleatoriamente 1:1 a estimulación ovárica controlada con uno de los siguientes tratamientos: 1) FE 999049 en su régimen de dosificación individualizado con la dosis diaria fija durante toda la simulación, o 2) un producto de rFSH derivado de CHO aprobado (folitropina alfa, GONAL-F®) en una dosis inicial estándar de 150 UI/día, seguida de ajustes de dosis basados en la respuesta folicular del sujeto durante la estimulación. Se demostró que FE 999049 en su régimen de dosificación individualizado no es inferior a la folitropina alfa con respecto a la tasa de embarazo en curso (30,7 % frente a 31,6 %) y la tasa de implantación en curso (35,2 % frente a 35,8 %). Para la población general, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en términos de número de ovocitos recuperados, con un promedio de 10,0 para FE 999049 y 10,4 para folitropina alfa. Sin embargo, el régimen de dosificación individualizado de FE 999049 en comparación con folitropina alfa condujo a una cantidad estadísticamente significativa mayor de ovocitos recuperados entre pacientes con AMH <15 pmol/l (población en riesgo de hiporrespuesta), con un promedio de 8,0 frente a 7,0, y a una cantidad estadísticamente significativa menor de ovocitos entre pacientes con AMH ≥ 15 pmol/l (población en riesgo de hiperrespuesta), con un promedio de 11,6 frente a 13,3. La relevancia clínica inmediata de este cambio en la respuesta ovárica con la terapia con FE 999049 se hizo evidente cuando hubo significativamente menos pacientes con respuesta ovárica extrema en comparación con la folitropina alfa, es decir, <4 ovocitos entre pacientes con AMH <15 pmol/l (12 % frente a 18 %) y ≥ 15 o ≥ 20 ovocitos entre pacientes con AMH ≥ 15 pmol/l (28 % frente a 35 %, y 10 % frente a 16 %). El porcentaje de pacientes con una respuesta ovárica adecuada, definida para FE 999049 como 8-14 ovocitos, se alcanzó en más pacientes tratadas con FE 999049 en comparación con folitropina alfa, es decir, 43 % frente a 38 %, a pesar de la implementación de ajustes de dosis durante la estimulación para el 37 % de las pacientes en el grupo de folitropina alfa en contraste con el régimen de dosificación individualizado de dosis fija para FE 999049. Se observó una dosis total de gonadotropina estadísticamente significativamente menor en el grupo FE 999049 en comparación con el grupo del producto de rFSH derivado de CHO, con un promedio de 90 μg y 104 μg , respectivamente.

El riesgo más grave asociado con el tratamiento con gonadotropina es el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). En general, en los ensayos de fase 3 ESTHER-1, se observó SHO y/o intervenciones preventivas del SHO temprano en el 4,4 % de los ciclos de FE 999049 y en el 6,5 % de los ciclos de folitropina alfa. Se observaron SHO moderado/grave y/o intervenciones preventivas para SHO temprano con una incidencia del 3,3 % y 5,6 % de los ciclos de tratamiento con FE 999049 y folitropina alfa, respectivamente.

Como se explicó anteriormente, los protocolos de EOC también pueden utilizar la actividad de FSH y LH, y esta última puede estar en forma de gonadotropina coriónica humana (hCG). La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una glicoproteína natural producida por la placenta humana. Durante un embarazo normal, la hCG segregada por la placenta mantiene el cuerpo lúteo después de que disminuye la secreción de LH, lo que favorece la secreción continua de estrógeno y progesterona para asegurar la implantación del embrión y el desarrollo del embarazo temprano. Durante el ciclo menstrual normal, la LH apoya a la FSH en el desarrollo y la maduración del folículo dominante, y puesto que la hCG también es un agonista del receptor de LH, puede sustituir a la LH en esta función.

La hCG está compuesta por una subunidad alfa de 92 aminoácidos, también común a las otras hormonas glicoproteicas LH y FSH, y una subunidad beta de 145 aminoácidos exclusiva de la hCG, que determina la

especificidad de la hormona. Cada subunidad se modifica traduccionalmente mediante la adición de restos de hidratos de carbono complejos. La subunidad alfa contiene sitios de glicosilación unidos en 2-N en los aminoácidos 52 y 78, y la subunidad beta contiene sitios de glicosilación unidos en 2-N en los aminoácidos 13 y 30, y cuatro sitios de glicosilación unidos en O en los aminoácidos 121, 127, 132 y 138.

La hCG extraída de la orina de mujeres embarazadas [CHORAGON® (Ferring)] se ha utilizado durante muchos años en el tratamiento de la infertilidad. La producción de hCG extraída de la orina implica la recolección y el procesamiento de grandes cantidades de orina. También está disponible una versión recombinante de hCG, OVITRELLE® (Merck Serono), que se expresa en células CHO.

Los presentes solicitantes han desarrollado una hCG recombinante derivada de línea celular humana que es el objeto de la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/GB2010/001854, publicada como WO2011/042688A. hCG recombinante con una mezcla de ácido siálico unido tanto en $\alpha 2,3$ como en $\alpha 2,6$ se preparó genomaniplando una línea celular humana para expresar tanto rhCG como $\alpha 2,3$ -sialiltransferasa. El producto expresado es muy ácido, y porta una mezcla de ácidos siálicos unidos tanto en $\alpha 2,3$ como en $\alpha 2,6$; estos últimos vienen proporcionados por la actividad de sialiltransferasa endógena. La hCG recombinante con una mezcla de ácido siálico unido tanto en $\alpha 2,3$ como en $\alpha 2,6$ tiene dos ventajas sobre la rhCG expresada en células CHO convencionales: en primer lugar, el material está más altamente sialilado debido a las actividades combinadas de las dos sialiltransferasas; y en segundo lugar, el material se parece más a la hCG natural.

FE 999302 es una hCG recombinante derivada de una línea celular humana producida mediante el método descrito en la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/GB2010/001854. FE 999302 está siendo desarrollada por Ferring Pharmaceuticals, y está destinada al tratamiento de la infertilidad administrada en administraciones diarias, por ejemplo en combinación con rFSH. FE 999302 se produce en la misma línea celular humana que FE999049 (folitropina delta, REKOVELLE®). Se trata de una línea celular derivada de ser humano, PER.C6®, que la diferencia de OVITRELLE®, una hCG recombinante producida a partir de células CHO. La línea celular PER.C6® está disponible comercialmente desde hace muchos años. Además, la célula Per.C6 se depositó con el número de acceso 96022940 en la Colección Europea de Cultivos Celulares ECACC, Reino Unido. La solicitud de patente europea que se refiere al material biológico depositado es EP 1 445 332 A1, presentada por Crucell Holland BV el 14 de junio de 1996. La línea celular estaba disponible mediante solicitud según la Regla 33 del CPE en la fecha de presentación actual, así como también disponible comercialmente.

Las dosis de FE 999302 administradas se especifican por masa, ya que ésta es la prevista para el producto final. Un ensayo de fase I demostró que la administración subcutánea única de 4-256 µg de FE 999302, y la administración repetida de 8 µg/día y 16 µg/día de FE 999302, fueron seguras y bien toleradas, y no causaron ningún problema de seguridad. FE 999302 demostró una farmacocinética mejorada (AUC) en comparación con un producto de hCG derivado de células CHO.

Tras el exitoso desarrollo del tratamiento individualizado con folitropina delta (REKOVELLE®) descrito anteriormente, los solicitantes desarrollaron una formulación combinada que incluye tanto rFSH (REKOVELLE®, FE 999049, folitropina delta) como rhCG (FE 999302) en una relación de tratamiento óptima. En los protocolos en los que se administran FSH y hCG juntas es ventajoso tener los dos ingredientes activos en la misma preparación, para minimizar el número de inyecciones para la paciente. Sin embargo, cuando la dosificación es individualizada (es decir, la dosis de un medicamento está adaptada específicamente a cada paciente, por lo que diferentes pacientes pueden recibir dosis marcadamente diferentes), puede ser difícil proporcionar una única formulación que incluya tanto FSH como hCG que sea adecuada para todos y cada uno de los pacientes. Por ejemplo, la cantidad de FSH puede individualizarse según el protocolo anterior, pero la inclusión de hCG en la misma preparación con una relación fija de FSH:hCG puede significar, dependiendo de la cantidad de FSH administrada, que la cantidad de hCG sea demasiado baja (ineficaz) o demasiado alta (ineficaz y/o susceptible de provocar efectos secundarios potencialmente graves).

Los presentes solicitantes han desarrollado composiciones únicas que incluyen tanto FSH como hCG con una relación de FSH y hCG que proporciona una dosificación efectiva y segura de FSH y hCG independientemente del nivel de AMH y el peso corporal de la paciente. Las composiciones reivindicadas permiten, por ejemplo, una dosificación individualizada de FSH en función de la AMH y, en función del nivel de AMH de los pacientes, de su peso corporal, junto con una dosis de hCG farmacéuticamente eficaz. Se cree que el ensayo clínico de fase II propuesto en el Ejemplo 1 demostrará que la administración de FSH y hCG en las dosis y relaciones especificadas es particularmente eficaz, por ejemplo en términos de mejora de la calidad del blastocisto y/o del embrión (por ejemplo, desarrollo mejorado de blastocistos de categoría 3BB o mejores). Más blastocistos de buena calidad permiten más transferencias de embriones congelados, y por tanto una mayor tasa de embarazo acumulativa (es decir, combinado de embriones recientes y congelados). La calidad de los blastocistos se considera el mejor indicador para diseñar un ensayo de fase 3 en el que el resultado deseado es un aumento en las tasas de embarazo y/o tasas de embarazo acumulativas. Se cree que la administración de FSH y hCG en las dosis y relaciones especificadas también puede mejorar la implantación del embrión. Las composiciones reivindicadas también pueden ser eficaces (por ejemplo, en dosis más altas) para tratar pacientes que tuvieron una respuesta ovárica insuficiente en un tratamiento previo (por ejemplo, un ciclo de EOC anterior), por ejemplo con riesgo reducido de SHO.

Actualmente se prefiere que la composición incluya FE999302, una hCG recombinante derivada de la línea celular humana (PERC6®) producida mediante el método descrito en la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/GB2010/001854. Sin embargo, se apreciará que se pueden utilizar en la composición otros productos de hCG tales como OVITRELLE® y CHORAGON®.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la presente invención, en un primer aspecto se proporciona una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un nivel sérico de AMH < 15 pmol/l, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de, o equivalente a, 11 a 13 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1, por ejemplo 3:1 o 1,5:1. La relación (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) puede ser, por ejemplo, 12:1, 6:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, etc.

Preferiblemente, la composición es una composición única (por ejemplo, una composición farmacéutica única) que comprende FSH y hCG.

La composición puede ser para uso en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de 11 a 13 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1, por ejemplo 3:1 o 1,5:1. La relación (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) puede ser, por ejemplo, 12:1, 6:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, etc.

La composición puede ser para uso en el que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) es 3:1 o 1,5:1.

Según la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un nivel sérico de AMH <15 pmol/l, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de 11 a 13 µg, por ejemplo 12 µg, por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea 3:1 o 1,5:1 [por ejemplo, una dosis diaria de 12 µg de rFSH con una dosis diaria de rhCG de 4 µg (3:1), o una dosis diaria de 12 µg de rFSH con una dosis diaria de rhCG de 8 µg (1,5:1)].

La FSH recombinante y la hCG recombinante pueden administrarse en dosis diarias de 12 µg de FSH recombinante con 4 µg de hCG recombinante; o 12 µg de FSH recombinante con 8 µg de hCG recombinante.

El tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tiene un nivel sérico de AMH < 15 pmol/l. La etapa de identificar a la paciente (antes del tratamiento) en base al nivel sérico de AMH de la paciente puede tener lugar justo antes (por ejemplo 0 a 2 días antes) de que se administren primero las dosis de FSH y hCG a la paciente. La etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente puede tener lugar hasta doce meses antes de que se administre la primera dosis a la paciente. Preferiblemente, el nivel sérico de AMH de la paciente se determina (mide) mediante el inmunoensayo ELECSYS® AMH Plus (disponible en Roche, Suiza, véase www.roche.com).

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un nivel sérico de AMH de ≥15 pmol/l, en el que la composición se va a administrar en una dosis de, o equivalente a, 0,09 a 0,19 µg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1, por ejemplo 12:1, 6:1, 3:1 o 1,5:1. La relación (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) puede ser, por ejemplo, 12:1, 6:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, etc.

Preferiblemente, la composición es una composición única (por ejemplo, una composición farmacéutica única) que comprende FSH y hCG.

La composición puede ser para uso en el que la composición se va a administrar en una dosis de 0,09 a 0,19 µg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1, por ejemplo 3:1

o 1,5:1. La relación (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) puede ser, por ejemplo, 12:1, 6:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, etc.

La composición puede ser para uso en el que la dosis por día de FSH recombinante es desde una dosis mínima de 6 μg hasta una dosis máxima de 12 μg .

La composición puede ser para uso en el que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) es 3:1 o 1,5:1.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto se proporciona una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un nivel sérico de AMH de ≥ 15 pmol/l, en el que la composición se va a administrar en una dosis de 0,09 a 0,19 μg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea 3:1 o 1,5:1.

La composición puede ser para uso en (i) el tratamiento de una paciente que tiene un nivel sérico de AMH de 15 a 24,9 pmol/l, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de 0,14 a 0,19 μg por kg de peso corporal de la paciente por día; o (ii) para uso en el tratamiento de una paciente que tiene un nivel sérico de AMH de 25 a 34,9 pmol/l, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de 0,11 a 0,14 μg por kg de peso corporal de la paciente por día; o (iii) para uso de acuerdo con el tratamiento de una paciente que tiene un nivel sérico de AMH de ≥ 35 pmol/l, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de 0,10 a 0,11 μg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día.

El tratamiento de la infertilidad puede incluir una etapa de identificar la paciente (antes del tratamiento) según el nivel sérico de AMH. El tratamiento de la infertilidad puede incluir una etapa de administrar las dosis definidas de FSH y hCG a la paciente identificada con el nivel sérico de AMH definido. Por ejemplo, el tratamiento de la infertilidad puede incluir una etapa de identificar la paciente (antes del tratamiento) en función del nivel sérico de AMH y el peso corporal de la paciente, y una etapa de administrar la dosis a la paciente identificada (antes del tratamiento) que tiene AMH ≥ 15 pmol/l (por ejemplo AMH ≥ 16 pmol/l, por ejemplo AMH ≥ 19 pmol/l, por ejemplo AMH ≥ 26 pmol/l, por ejemplo AMH ≥ 28 pmol/l, por ejemplo AMH ≥ 40 pmol/l).

La etapa de identificar la paciente (antes del tratamiento) en función del nivel sérico de AMH y el peso corporal de la paciente puede tener lugar justo antes (por ejemplo, 0 a 2 días antes) de que se administre la primera dosis a la paciente. La etapa de identificar la paciente puede basarse en un nivel sérico de AMH determinado previamente (por ejemplo, un nivel sérico de AMH determinado hasta doce meses antes de que se administre la primera dosis a la paciente). Preferiblemente, el nivel sérico de AMH de la paciente se determina (mide) mediante el inmunoensayo ELECSYS® AMH Plus (disponible en Roche, Suiza, véase www.roche.com). El peso corporal de la paciente puede determinarse justo antes (por ejemplo, 0 a 2 días antes) de que se administre la primera dosis a la paciente. La etapa de determinar el peso corporal de la paciente puede realizarse mediante básculas, como es bien conocido.

Preferentemente, la rFSH (por ejemplo, FSH recombinante derivada de una línea celular humana) incluye la sialilación $\alpha 2,3$ y $\alpha 2,6$. La rFSH para uso según la invención puede tener 1 % a 99 % de la sialilación total, que es la $\alpha 2,3$ -sialilación. La rFSH para uso según la invención puede tener 1 % a 99 % de la sialilación total, que es la $\alpha 2,6$ -sialilación. La FSH recombinante puede tener 1 % a 50 % de la sialilación total como $\alpha 2,6$ -sialilación, y 50 % a 99 % de la sialilación total como $\alpha 2,3$ -sialilación. Preferiblemente, 80 a 90 %, por ejemplo 80 a 90 %, por ejemplo 82 a 89 %, por ejemplo 85 a 89 % de la sialilación total es $\alpha 2,3$ -sialilación. Preferiblemente, 5 a 20 %, por ejemplo 10 a 20 %, por ejemplo 11 a 18 %, por ejemplo 11 a 15 % de la sialilación total es $\alpha 2,6$ -sialilación.

Preferiblemente, la hCG recombinante incluye $\alpha 2,6$ -sialilación y $\alpha 2,3$ -sialilación. La rhCG para uso según la invención puede tener 1 % a 99 % de la sialilación total, que es la $\alpha 2,3$ -sialilación. La rhCG para uso según la invención puede tener 1 % a 99 % de la sialilación total, que es la $\alpha 2,6$ -sialilación. La hCG recombinante puede tener 1 % a 50 % de la sialilación total como $\alpha 2,6$ -sialilación, y 50 % a 99 % de la sialilación total como $\alpha 2,3$ -sialilación. La rhCG puede incluir además preferiblemente estructuras tetra (4S) sialiladas. La rhCG puede incluir además preferiblemente estructuras mono (1S), di (2S), tri (3S) y tetra (4S) sialiladas. Las estructuras mono (1S), di (2S), tri (3S) y tetra (4S) sialiladas son bien conocidas en la técnica, por ejemplo como se describe en el documento WO2011/042688.

Por "sialilación" se entiende la cantidad de restos siálicos presentes en las estructuras de hidratos de carbono de FSH (o hCG). La $\alpha 2,3$ -sialilación significa sialilación en la posición 2,3 (como es bien conocido en la técnica), y la $\alpha 2,6$ -sialilación en la posición 2,6 (también bien conocida en la técnica). Así, "% de sialilación total puede ser $\alpha 2,3$ sialilación" se refiere al % del número total de restos de ácido siálico presentes en la FSH (o hCG) que están sialilados en la posición 2,3. El término "% de sialilación total que es $\alpha 2,6$ -sialilación" se refiere al % del número total de restos de ácido siálico presentes en la FSH (o hCG) que están sialilados en la posición 2,6. La rFSH y/o hCG pueden estar presentes como una única isoforma o como una mezcla de isoformas.

La paciente es una paciente femenina. La paciente podrá tener más de 30 años, opcionalmente más de 37 años. Es posible que el paciente haya fracasado previamente al menos en un ciclo de tratamiento de la infertilidad. En un ejemplo específico, la composición es para el tratamiento de una paciente mayor de 30 años de edad, que previamente ha fracasado en al menos un ciclo de tratamiento de la infertilidad. Es posible que la paciente haya fracasado previamente en hasta tres ciclos de tratamiento de la infertilidad.

El tratamiento de la infertilidad puede ser promover blastocistos de buena calidad (por ejemplo, blastocistos de categoría 3BB o superior, por ejemplo tratamiento de la infertilidad para aumentar el número de blastocistos de categoría 3BB o superior en el día 3 y/o el día 5 después de la recuperación de ovocitos) y/o mejorar la implantación del embrión. Aquí, un "blastocisto de buena calidad" se define como categoría 3BB o superior (es decir, 3BB, 3BA, 3AC, 3AB, 3AA, 4CC, 4CB, 4CA, 4BC, 4BB, 4BA, 4AC, 4AB, 4AA, 5CC, 5CB, 5CA, 5BC, 5BB, 5BA, 5AC, 5AB, 5AA, 6CC, 6CB, 6CA, 6BC, 6BB, 6BA, 6AC, 6AB, 6AA). El tratamiento de la infertilidad puede ser un tratamiento de la infertilidad para aumentar el número de blastocistos de categoría 3BB o superior en los días 3 y/o 5 después de la recuperación de ovocitos (por ejemplo, en comparación con el tratamiento con Rekovelle® o GONAL-F®, véase por ejemplo el Ejemplo 1). El tratamiento de la infertilidad puede ser un tratamiento para aumentar el número de ovocitos fertilizados (2PN) (por ejemplo, en comparación con el tratamiento con Rekovelle® o GONAL-F®).

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica (por ejemplo, única) que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante, en la que la relación en peso de la FSH recombinante a la hCG recombinante (cantidad de rFSH en µg : cantidad de rhCG en µg) es 3:1 o 1,5:1.

Aquí, "primer día de tratamiento", también denominado "primer día de estimulación", se refiere al primer día en que se administra la dosis de FSH (por ejemplo, recombinante) y hCG (por ejemplo, recombinante) a la paciente. El primer día de tratamiento (estimulación) puede tener lugar el día 1, 2 o 3, preferiblemente el día 2 o el día 3, del ciclo menstrual de la paciente. En otras palabras, el primer día de tratamiento (estimulación) puede ser uno, dos o tres días, preferiblemente dos o tres días, después de que la paciente comience el sangrado menstrual, como se aplica en la práctica clínica con los protocolos de antagonistas de GnRH o agonistas de GnRH.

Las dosis de FSH y hCG comienzan el primer día de tratamiento, y pueden 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. Las dosis de FSH y hCG comienzan el primer día de tratamiento, y pueden continuar durante siete a trece días, por ejemplo nueve a trece días, por ejemplo 10 a 13 días, por ejemplo 10 a 11 días. Las dosis de FSH y hCG pueden administrarse en una dosis equivalente a las dosis diarias mencionadas anteriormente. Por ejemplo, la composición puede ser para administración en dosis diarias de 12 µg de FSH y 8 µg de hCG, o un equivalente de 36 µg de FSH y 24 µg de hCG cada tres días (por ejemplo, para administración en los días 1, 4, 7, etc.).

La composición (por ejemplo, composición farmacéutica) o medicamento se puede administrar después del tratamiento previo de la paciente con una composición farmacéutica (diferente) que suprime la producción endógena de gonadotropina antes del primer día del tratamiento con FSH y hCG (por ejemplo, después de que el sujeto se haya (pre)tratado con un esteroide, un agonista de GnRH, un antagonista de GnRH, etc.). Aquí, el término "pretratado" o "pretratamiento" se refiere a la administración de la composición farmacéutica que suprime la producción endógena de gonadotropina antes del primer día del tratamiento con FSH y hCG, como se aplica en la práctica clínica con protocolos prolongados con agonistas de GnRH. La composición (por ejemplo, composición farmacéutica) puede ser para la administración durante 12 a 16, por ejemplo 13 a 15, por ejemplo 14 días después de la administración de (por ejemplo, después del inicio de la administración de, por ejemplo después del inicio de la administración diaria de) un agonista de GnRH (por ejemplo, SYNAREL®, LUPRON®, DECAPEPTYL®). La composición puede ser para la administración con un agonista de GnRH.

En otros ejemplos, la composición (por ejemplo, composición farmacéutica) o medicamento puede ser para administración antes de la administración de un antagonista de GnRH (por ejemplo, GANIRELIX®, CETRORELIX®), por ejemplo para administración cinco o seis días antes de la administración de un antagonista de GnRH. El producto puede ser para la administración con un antagonista de GnRH.

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

Las dosis enunciadas anteriores pueden ser para el tratamiento de la infertilidad en el primer protocolo de estimulación de la paciente (del sujeto). Se apreciará que, para ciclos de estimulación adicionales, las dosis se pueden ajustar según la respuesta ovárica real en el primer ciclo.

En todos los aspectos, se prefiere que el tratamiento de la infertilidad sea o incluya una etapa de EOC. Preferiblemente, la paciente es una mujer (los hombres no tienen ovarios). La causa de la infertilidad podría ser que la pareja de la mujer padezca infertilidad masculina, aunque se valorará que sea la mujer la que sea tratada mediante EOC.

Los solicitantes han ideado protocolos de EOC "individualizados" en los que dosis específicas de FSH recombinante que tienen características específicas se usan para tratar pacientes en función de sus niveles específicos de AMH, junto con una cantidad eficaz de hCG, aumentando así la probabilidad de una respuesta adecuada a la estimulación (por ejemplo, en pacientes que tienen un potencial de respuesta bajo) y/o de un riesgo reducido de desarrollar SHO (por ejemplo, en pacientes clasificadas como pacientes con potencial de respuesta alto o excesivo).

El nivel sérico de AMH puede determinarse (por ejemplo, medirse) mediante cualquier ensayo de AMH validado. El nivel sérico de AMH se mide usando el kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas AMH Gen-II, (Beckman Coulter, Inc., Webster, Texas). El nivel sérico de AMH se puede medir utilizando el ensayo automatizado AMH ACCESS® (Beckman Coulter, Inc., Webster, Texas). Preferiblemente, el nivel sérico de AMH se mide utilizando el ensayo de AMH ELECSYS® de Roche Diagnostics. Pueden usarse otros ensayos.

Aquí, los valores del nivel sérico de AMH se indican generalmente en términos de pmol/l. Estos se pueden convertir a ng/ml utilizando la ecuación de conversión $1 \text{ ng/ml de AMH} = 7,1 \text{ pmol/l de AMH}$.

Aquí se utilizan indistintamente los términos "paciente" y "sujeto".

Aquí, la expresión "tratamiento de la infertilidad" incluye el tratamiento de la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada (EOC) o métodos que incluyen una fase o etapa de estimulación ovárica controlada (EOC), por ejemplo fertilización in vitro (FIV), o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). La expresión "tratamiento de la infertilidad" incluye el tratamiento de la infertilidad en un sujeto que padece infertilidad tubárica o idiopática, incluido el tratamiento de la infertilidad en un sujeto que padece endometriosis, por ejemplo endometriosis en estadio I o II, y/o en un sujeto que padece infertilidad anovulatoria, por ejemplo infertilidad anovulatoria de tipo II de la OMS, 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 en estadio I o estadio II, según lo define el sistema de clasificación de The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) para las diversas estadios de la endometriosis (estadio IV más grave; estadio I menos grave) [American Society for Reproductive Medicine Clasificación revisada de la endometriosis de [American Society for Reproductive Medicine: 1996. Fertil Steril 1997; 67,817 821].

La composición puede ser para (uso en) el tratamiento de la infertilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene un nivel normal sérico de FSH de 1 a 16 UI/l, por ejemplo 1 a 15 UI/l, por ejemplo 1 a 12 UI/l, en la fase folicular inicial..

La composición o medicamento puede ser para (uso en) el tratamiento de la infertilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto de 18 a 42 años, por ejemplo 25 a 37 años, o 30 a 42 años. El producto puede ser para (uso en) el tratamiento de la infertilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene un IMC > 1 e IMC $< 35 \text{ kg/m}^2$, por ejemplo un sujeto que tiene un IMC > 18 e IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$, por ejemplo un sujeto que tiene un IMC > 18 e IMC $< 32 \text{ kg/m}^2$, por ejemplo un sujeto que tiene un IMC > 20 e IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$.

La rFSH y la rhCG pueden producirse o expresarse en una línea celular humana, preferiblemente una línea celular PER.C6®. La rFSH y rhCG pueden producirse o expresarse en una línea celular PER.C6®, una línea celular derivada de PER.C6®, o una línea celular PER.C6® modificada. La rFSH que se produce o se expresa en una línea celular PER.C6® incluirá algunos ácidos siálicos unidos en $\alpha 2,6$ (sialilación $\alpha 2,6$) proporcionados por la actividad de sialiltransferasa endógena [de la línea celular], e incluirá algunos ácidos siálicos unidos en $\alpha 2,3$ (sialilación $\alpha 2,3$) proporcionados por la actividad de sialiltransferasa endógena. La línea celular se puede modificar usando $\alpha 2,3$ -sialiltransferasa. La línea celular se puede modificar usando $\alpha 2,6$ -sialiltransferasa. Alternativa o adicionalmente, la rFSH puede incluir ácidos siálicos unidos en $\alpha 2,6$ (sialilación $\alpha 2,6$) proporcionados por la actividad de sialiltransferasa endógena [de la línea celular]. Aquí, la expresión "FSH recombinante derivada de ser humano" significa FSH recombinante que se produce o se expresa en una línea celular humana (por ejemplo, FSH recombinante producida genomaniplando una línea celular humana).

La composición puede ser una composición farmacéutica. La composición farmacéutica es para el tratamiento de la infertilidad. El tratamiento de la infertilidad puede comprender EOC antes de TRA. La composición farmacéutica se puede usar, por ejemplo, en indicaciones médicas en las que se usan preparados de FSH conocidos.

La composición o composición farmacéutica puede formularse en composiciones bien conocidas para cualquier vía de administración de fármacos, por ejemplo oral, rectal, parenteral, transdérmica (por ejemplo, tecnología de parches), intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, local (polvos, ungüentos o gotas), o como una pulverización bucal o nasal. Una composición típica comprende un portador farmacéuticamente aceptable, tal como una disolución acuosa, excipientes no tóxicos, incluyendo sales y conservantes, tampones y similares, 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.

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 la misma, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. Las composiciones de la presente invención también pueden comprender aditivos tales como, pero sin limitarse a, conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, tensioactivos y agentes dispersantes. Pueden incluirse agentes antibacterianos y antifúngicos para prevenir el crecimiento de microbios, e 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 ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico, aminoácidos, y similares.

Preferiblemente, la composición o medicamento comprende FSH recombinante y hCG recombinante, y uno o más de polisorbato 20, L-metionina, fenol, e hidrocloreto de arginina.

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

La composición o medicamento se puede formular para un solo uso o para múltiples usos (dosis múltiples). Si la composición o medicamento se formula para múltiples usos, se prefiere que se incluya uno o más conservantes. Si se incluye un conservante, se prefiere alcohol bencílico, fenol y/o m-cresol; sin embargo, el conservante no se limita en modo alguno a estos ejemplos. La composición o medicamento formulado para uso único o uso múltiple puede comprender además un aminoácido o una combinación de aminoácidos. Preferiblemente, el aminoácido es arginina, por ejemplo añadida como arginina, o más preferiblemente, hidrocloreto de arginina.

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

La composición o composición farmacéutica puede ser una formulación (por ejemplo, una formulación inyectable) que incluya FSH y hCG. La composición o medicamento se puede suministrar en cualquier envase apropiado. Por ejemplo, una composición o medicamento puede incluir varios recipientes (por ejemplo, jeringas o viales precargados) que contienen tanto FSH como hCG. Las jeringas o viales pueden envasarse en un envase de tipo blíster u otros medios, para mantener la esterilidad. Cualquier composición o medicamento puede contener opcionalmente instrucciones para usar las formulaciones de FSH y hCG.

El pH y la concentración exacta de los diversos componentes de la composición farmacéutica se ajustan según práctica rutinaria en este campo. Véase GOODMAN y GILMAN, THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS, 7.^a ed. En una realización preferida, la composición o medicamento de la invención se suministran como composiciones para administración parenteral. Se conocen en la técnica métodos generales para la preparación de las formulaciones parenterales, y se describen en REMINGTON; THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, más arriba, en las páginas 780-820. Las composiciones parenterales se pueden suministrar en formulación líquida o como un sólido que se mezclará con un medio inyectable estéril justo antes de la administración. En una realización especialmente preferida, las composiciones parenterales se suministran en forma unitaria de administración para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona un método de tratamiento de la infertilidad en una paciente (por ejemplo, mujer) que tiene un nivel sérico de AMH <15 pmol/l, que comprende una etapa de administrar a la paciente una composición (por ejemplo, única) que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante, en el que la FSH recombinante se administra en una dosis de, o equivalente a, 11 a 13 µg por día, y la hCG recombinante se administra de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) es de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1, por ejemplo 3:1 o 1,5:1. La relación (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) puede ser, por ejemplo, 12:1, 6:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, etc. La FSH recombinante se puede administrar en una dosis de 11 a 13 µg por día, y la hCG recombinante se puede administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1, por ejemplo 3:1 o 1,5:1. La relación (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) puede ser, por ejemplo, 12:1, 6:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, etc. Preferiblemente, la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) es 3:1 o 1,5:1. Preferiblemente, la FSH recombinante y la hCG recombinante se van a administrar en dosis diarias de 12 µg de FSH recombinante con 4 µg de hCG recombinante; o 12 µg de FSH recombinante con 8 µg de hCG recombinante. El tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tiene un nivel sérico de AMH < 15 pmol/l.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona un método de tratamiento de la infertilidad en una paciente (por ejemplo, mujer) que tiene un nivel sérico de AMH de ≥ 15 pmol/l, que comprende una etapa de administrar a la paciente una composición (por ejemplo, única) que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante, en el que la composición se administra en una dosis de, o equivalente a, 0,09 a 0,19 μg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día, y la hCG recombinante se administra de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1, por ejemplo 3:1 o 1,5:1. La relación (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) puede ser, por ejemplo, 12:1, 6:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, etc. La composición puede administrarse en una dosis de 0,09 a 0,19 μg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día, y la hCG recombinante puede administrarse de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1, por ejemplo 3:1 o 1,5:1. La relación (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) puede ser, por ejemplo, 12:1, 6:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, etc. La dosis por día de FSH recombinante es preferiblemente desde una dosis mínima de 6 μg hasta una dosis máxima de 12 μg . Preferiblemente, la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) es 3:1 o 1,5:1. El tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tenga el nivel sérico de AMH definido.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona el uso de hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante en la fabricación de un (único) medicamento para el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un nivel sérico de AMH < 15 pmol/l, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de, o equivalente a, 11 a 13 μg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1, por ejemplo 3:1 o 1,5:1. La relación (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) puede ser, por ejemplo, 12:1, 6:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, etc. La FSH recombinante se puede administrar en una dosis de 11 a 13 μg por día, y la hCG recombinante se puede administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1, por ejemplo 3:1 o 1,5:1. La relación (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) puede ser, por ejemplo, 12:1, 6:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, etc. La relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) es preferiblemente 3:1 o 1,5:1. Preferiblemente, la FSH recombinante y la hCG recombinante se van a administrar en dosis diarias de 12 μg de FSH recombinante con 4 μg de hCG recombinante; o 12 μg de FSH recombinante con 8 μg de hCG recombinante. El tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tiene un nivel sérico de AMH < 15 pmol/l.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona el uso de hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) en la fabricación de un (único) medicamento para el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un nivel sérico de AMH ≥ 15 pmol/l, en el que la composición se va a administrar en una dosis de, o equivalente a, 0,09 a 0,19 μg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1, por ejemplo 3:1 o 1,5:1. La relación (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) puede ser, por ejemplo, 12:1, 6:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, etc. La composición puede administrarse en una dosis de 0,09 a 0,19 μg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día, y la hCG recombinante puede administrarse de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1, por ejemplo 3:1 o 1,5:1. La relación (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) puede ser, por ejemplo, 12:1, 6:1, 3:1, 2:1, 1,5:1, 1:1, etc. La dosis por día de FSH recombinante puede ser desde una dosis mínima de 6 μg hasta una dosis máxima de 12 μg . Preferiblemente, la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) es 3:1 o 1,5:1. El tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tenga el nivel sérico de AMH definido.

Las composiciones de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo en dosis más elevadas, para tratar pacientes que se han sometido a un tratamiento previo de infertilidad, o que por otras razones requieren dosis más elevadas de FSH.

Por tanto, según la presente invención, en un aspecto adicional se proporciona una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que se ha sometido a un tratamiento previo de la infertilidad (por

ejemplo, un tratamiento previo de la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada) en el que se recuperaron 5 a 7 ovocitos (de la paciente), en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de, o equivalente a, 14 a 16 μg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1. La FSH recombinante se puede administrar en una dosis de 14 a 16 μg por día, y la hCG recombinante se puede administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1. La relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) puede ser 3:1 o 1,5:1. La FSH recombinante puede administrarse en una dosis de 15 μg por día, y la hCG recombinante puede administrarse en una dosis de 5 μg por día o 7,5 μg por día.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que se ha sometido a un tratamiento previo de la infertilidad (por ejemplo, un tratamiento previo de la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada) en el que se recuperaron 0 a 4 ovocitos (de la paciente), o un tratamiento previo de la infertilidad que se canceló debido a una respuesta ovárica insuficiente, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de, o equivalente a, 18 a 24 μg por día; y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1. La FSH recombinante se puede administrar en una dosis de 18 a 24 μg por día, y la hCG recombinante se puede administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1. La relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) puede ser 3:1 o 1,5:1. La FSH recombinante puede administrarse en una dosis de 20 μg por día, y la hCG recombinante puede administrarse en una dosis de 6,67 μg por día o 13,33 μg por día.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona se proporciona una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de, o equivalente a, 14 a 16 μg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de, o equivalente a, 18 a 24 μg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en μg : dosis diaria de rhCG en μg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1.

En estos aspectos de la invención, el tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tiene un nivel sérico de AMH < 15 pmol/l. La FSH recombinante puede incluir α 2,6-sialilación y α 2,3-sialilación, opcionalmente en la que 1 % a 50 % de la sialilación total es α 2,6-sialilación, y 50 % a 99 % de la sialilación total es α 2,3-sialilación. La hCG recombinante puede incluir α 2,6-sialilación y α 2,3-sialilación, opcionalmente en la que la hCG incluye estructuras mono (1S), di (2S), tri (3S) y tetra (4S) sialiladas. El paciente puede tener más de 30 años de edad y/o haber fracasado previamente al menos en un ciclo de tratamiento de la infertilidad. El tratamiento de la infertilidad puede promover blastocistos de buena calidad (por ejemplo, blastocistos de categoría 3BB o superior, (es decir, 3BB, 3BA, 3AC, 3AB, 3AA, 4CC, 4CB, 4CA, 4BC, 4BB, 4BA, 4AC, 4AB, 4AA, 5CC, 5CB, 5CA, 5BC, 5BB, 5BA, 5AC, 5AB, 5AA, 6CC, 6CB, 6CA, 6BC, 6BB, 6BA, 6AC, 6AB, 6AA), por ejemplo aumentar el número de blastocistos de categoría 3BB o superior en el día 3 y/o el día 5 después de la recuperación de ovocitos) o mejorar la implantación del embrión.

Estos aspectos de la invención incluyen métodos de tratamiento correspondientes, y el uso de FSH y hCG en la fabricación de medicamentos para uso en tratamientos correspondientes.

Las composiciones de la invención generalmente comprenden composiciones individuales que comprenden tanto FSH como hCG.

Sin embargo, en otros aspectos de la invención, se proporcionan productos que comprenden composiciones separadas de FSH y hCG que pueden administrarse por separado o juntas.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona un producto para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un nivel sérico de AMH < 15 pmol/l, incluyendo el producto una composición

que comprende hormona estimulante del folículo (FSH) recombinante y una composición (por ejemplo, separada) que incluye gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG), en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de, o equivalente a, 11 a 13 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1. La FSH recombinante se puede administrar en una dosis de 11 a 13 µg por día, y la hCG recombinante se puede administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1. La relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) puede ser 3:1 o 1,5:1. La FSH recombinante y la hCG recombinante pueden administrarse en dosis diarias de 12 µg de FSH recombinante con 4 µg de hCG recombinante; o 12 µg de FSH recombinante con 8 µg de hCG recombinante. El tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tiene un nivel sérico de AMH < 15 pmol/l.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona un producto para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un nivel sérico de AMH ≥15 pmol/l, incluyendo el producto una composición que comprende hormona estimulante del folículo (FSH) recombinante y una composición (por ejemplo, separada) que incluye gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG), en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de, o equivalente a, 0,09 a 0,19 µg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1. La rFSH puede administrarse en una dosis de 0,09 a 0,19 µg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día, y la hCG recombinante puede administrarse de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1. La dosis por día de FSH recombinante puede ser desde una dosis mínima de 6 µg hasta una dosis máxima de 12 µg. La relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) puede ser 3:1 o 1,5:1. El producto puede ser para uso en (i) el tratamiento de una paciente que tiene un nivel sérico de AMH de 15 a 24,9 pmol/l, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de 0,14 a 0,19 µg por kg de peso corporal de la paciente por día; o (ii) para uso en el tratamiento de una paciente que tiene un nivel sérico de AMH de 25 a 34,9 pmol/l, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de 0,11 a 0,14 µg por kg de peso corporal de la paciente por día; o (iii) para uso de acuerdo con el tratamiento de una paciente que tiene un nivel sérico de AMH de ≥ 35 pmol/l, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de 0,10 a 0,11 µg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día. El tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tenga el nivel sérico de AMH definido.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona un producto para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que se ha sometido a un tratamiento previo de la infertilidad (por ejemplo, un tratamiento previo de la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada) en el que se recuperaron 5 a 7 ovocitos (de la paciente), incluyendo el producto una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y una composición (por ejemplo, separada) que incluye gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG), en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de, o equivalente a, 14 a 16 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo, 3:1 a 1,5:1. La FSH recombinante se puede administrar en una dosis de 14 a 16 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1. La relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) puede ser 3:1 o 1,5:1. La FSH recombinante puede administrarse en una dosis de 15 µg por día, y la hCG recombinante puede administrarse en una dosis de 5 µg por día o 7,5 µg por día. El tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tiene un nivel sérico de AMH < 15 pmol/l.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona un producto para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que se ha sometido a un tratamiento previo de la infertilidad (por ejemplo, un tratamiento previo de la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada) en el que se recuperaron 0 a 4 ovocitos (de la paciente) o un tratamiento previo de la infertilidad que se canceló debido a una respuesta ovárica insuficiente, incluyendo el producto una composición que comprende hormona estimulante del folículo (FSH) recombinante y una composición (por ejemplo, separada) que incluye gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG), en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de, o equivalente a, 18 a 24 µg por día; y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a

1,5:1. La FSH recombinante se puede administrar en una dosis de 18 a 24 µg por día, y la hCG recombinante se puede administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1. La relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) puede ser 3:1 o 1,5:1. La FSH recombinante se puede administrar en una dosis de 20 µg por día, y la hCG recombinante se puede administrar en una dosis de 6,67 µg por día o 13,33 µg por día. El tratamiento de la infertilidad puede comprender una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tiene un nivel sérico de AMH < 15 pmol/l.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona un producto para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente, incluyendo el producto una composición que comprende hormona estimulante del folículo (FSH) recombinante y una composición (por ejemplo, separada) que incluye gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG), en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de, o equivalente a, 14 a 16 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1.

De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona un producto para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente, incluyendo el producto una composición que comprende hormona estimulante del folículo (FSH) recombinante y una composición (por ejemplo, separada) que incluye gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG), en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de, o equivalente a, 18 a 24 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1.

La FSH recombinante puede incluir α2,6-sialilación y α2,3-sialilación, opcionalmente en la que 1 % a 50 % de la sialilación total es α2,6-sialilación, y 50 % a 99 % de la sialilación total es α2,3-sialilación. La hCG recombinante puede incluir α2,6-sialilación y α2,3-sialilación, opcionalmente en la que la hCG incluye estructuras mono (1S), di (2S), tri (3S) y tetra (4S) sialiladas. El paciente puede tener más de 30 años de edad y/o haber fracasado previamente al menos en un ciclo de tratamiento de la infertilidad. El tratamiento de la infertilidad puede promover blastocistos de buena calidad (por ejemplo, blastocistos de categoría 3BB o superior, (es decir, 3BB, 3BA, 3AC, 3AB, 3AA, 4CC, 4CB, 4CA, 4BC, 4BB, 4BA, 4AC, 4AB, 4AA, 5CC, 5CB, 5CA, 5BC, 5BB, 5BA, 5AC, 5AB, 5AA, 6CC, 6CB, 6CA, 6BC, 6BB, 6BA, 6AC, 6AB, 6AA), por ejemplo aumentar el número de blastocistos de categoría 3BB o superior en el día 3 y/o el día 5 después de la recuperación de ovocitos) o mejorar la implantación del embrión.

Estos aspectos de la invención incluyen métodos de tratamiento correspondientes, y el uso de FSH y hCG en la fabricación de medicamentos para uso en tratamientos correspondientes.

Definiciones

Los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen los significados comúnmente entendidos por un experto en la materia de tecnología de reproducción asistida a la que pertenece la presente invención, a menos que se defina lo contrario. Se hace referencia en esta memoria a diversas metodologías conocidas por los expertos ordinarios en la materia. Cualquier material y/o método adecuado conocido por los expertos ordinarios en la materia se puede utilizar 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.

Se debe entender que todas las definiciones y términos aquí definidos tienen 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 utilizan en esta memoria, las formas en singular "un", "una" y "el", "la" designan tanto el singular como el plural, a menos que se indique expresamente que designen únicamente el singular.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "aproximadamente" significa que el número o intervalo no está limitado al número o intervalo exacto establecido, sino que abarca intervalos alrededor del número o intervalo citado, según lo entiendan las personas ordinariamente expertas en la materia dependiendo del contexto en el que se utilice el número o intervalo. A menos que se desprenda lo contrario del contexto o la convención en la técnica, "aproximadamente" significa hasta más o menos 10 % del término particular.

Aquí se utilizan indistintamente los términos "paciente" y "sujeto".

Una relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) de 1,5:1 es la misma que una relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) de

3:2. Por lo tanto, una composición para uso de acuerdo con la invención en el que la FSH recombinante y la hCG recombinante se van a administrar en dosis diarias de 12 µg de FSH recombinante con 8 µg de hCG recombinante se puede denominar aquí como que tiene una relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) de 1,5:1 o 3:2.

Las dosis diarias de rFSH y rhCG se especifican en microgramos, que pueden abreviarse como µg o mcg.

Aquí, la expresión "tratamiento de la infertilidad" incluye el tratamiento de la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada (EOC) o métodos que incluyen una etapa o estadio de estimulación ovárica controlada (EOC), por ejemplo fertilización in vitro (FIV), o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). La expresión "tratamiento de la infertilidad" incluye el tratamiento de la infertilidad en un sujeto que padece infertilidad tubárica o idiopática, incluido el tratamiento de la infertilidad en un sujeto que padece endometriosis, por ejemplo endometriosis en estadio I o estadio 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 en estadio I o estadio II, según lo define el sistema de clasificación de The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) para las diversas fases de la endometriosis (estadio IV más grave; estadio I menos grave) [American Society for Reproductive Medicine Clasificación revisada de la endometriosis de [American Society for Reproductive Medicine: 1996. Fertil Steril 1997; 67,817-821.].

Aquí, la expresión "agonista de GnRH" significa agonista de la hormona liberadora de gonadotropina. Los agonistas de GnRH son una clase de medicamentos que actúan como agonistas del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (receptor de GnRH), la diana biológica de la hormona liberadora de gonadotropina.

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

El término "folículo" aquí significa un folículo ovárico que es un saco lleno de líquido que contiene un óvulo inmaduro u ovocito.

Un blastocisto se forma en el desarrollo temprano de un ser humano (u otro mamífero). En los seres humanos, la formación del blastocisto comienza alrededor de 5 días después de la fertilización. El uso de blastocistos en la FIV generalmente implica la recuperación (cosecha) de una cantidad de ovocitos de la mujer resultantes de un ciclo de estimulación ovárica controlada; la fertilización (inseminación de) uno o más ovocitos, y el cultivo del óvulo fertilizado (ovocito) durante cinco días para formar un blastocisto (es decir, permitir que el ovocito fertilizado se desarrolle hasta el estadio de blastocisto); y la implantación del blastocisto en el útero.

De acuerdo con todos los aspectos descritos aquí, se prefiere que el tratamiento de la infertilidad descrito aquí sea o incluya una etapa de EOC. La causa de la infertilidad podría ser que la pareja de la mujer padezca infertilidad masculina, aunque se valorará que según la presente invención sea la mujer (hembra) la que sea tratada mediante EOC.

Un tratamiento de la infertilidad como se describe aquí puede ser para, y puede ser eficaz para, el desarrollo de múltiples folículos y el embarazo después de la transferencia de embriones recientes y/o criopreservados en mujeres ovuladoras sometidas a tecnología de reproducción asistida (TRA).

Un tratamiento de la infertilidad como se describe aquí puede ser para, y puede ser eficaz para, promover blastocistos de buena calidad (por ejemplo, blastocistos de categoría 3BB o superior, por ejemplo tratamiento de la infertilidad para aumentar la cantidad de blastocistos de categoría 3BB o superior el día 5 después de la recuperación de ovocitos) y/o mejorar la implantación de embriones. Aquí, un "blastocisto de buena calidad" se define como categoría 3BB o superior (es decir, 3BB, 3BA, 3AC, 3AB, 3AA, 4CC, 4CB, 4CA, 4BC, 4BB, 4BA, 4AC, 4AB, 4AA, 5CC, 5CB, 5CA, 5BC, 5BB, 5BA, 5AC, 5AB, 5AA, 6CC, 6CB, 6CA, 6BC, 6BB, 6BA, 6AC, 6AB, 6AA). El tratamiento de la infertilidad puede ser un tratamiento de la infertilidad para aumentar el número de blastocistos de categoría 3BB o superior en el día 5 después de la recuperación de ovocitos (por ejemplo, en comparación con el tratamiento con Rekovelle® o GONAL-F®). El tratamiento de la infertilidad puede ser un tratamiento para aumentar el número de ovocitos fertilizados (2PN) (por ejemplo, en comparación con el tratamiento con Rekovelle® o GONAL-F®).

Como se utiliza aquí, "primer día de tratamiento", también denominado "primer día de estimulación", se refiere al primer día en que se administra la dosis de FSH (por ejemplo, recombinante) a la paciente. El primer día 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 primer día 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, en consonancia con el uso de este término en la práctica clínica con protocolos de antagonistas de GnRH o agonistas de GnRH. La expresión "durante el tratamiento" significa el día o los días en que se administra FSH a la paciente.

Ejemplos

Ejemplo 1: Un ensayo aleatorizado, bi-enmascarado, controlado con placebo, de grupos paralelos y de intervalo de dosis para investigar la eficacia y seguridad de FE 999302 como tratamiento complementario a la folitropina delta (REKOVELLE®) en mujeres sometidas a estimulación ovárica controlada en un protocolo prolongado con agonistas de GnRH

FE 999302 es una coriogonadotropina humana recombinante (rhCG) desarrollada por Ferring Pharmaceuticals y destinada al tratamiento de la infertilidad, administrada en dosis diarias en combinación con la hormona folículo estimulante humana recombinante (rFSH). FE 999302 se produce en una línea celular derivada de seres humanos, PER.C6®, lo que lo diferencia de OVITRELLE®, una hCG recombinante producida a partir de células de ovario de hámster chino (CHO). Las dosis de FE 999302 administradas se especifican por masa, ya que ésta es la prevista para el producto final. FE 999302 se produce mediante el método descrito en la Solicitud de Patente Internacional n.º PCT/GB2010/001854, publicada como WO2011/042688A. Un ensayo de fase I demostró que la administración subcutánea única de 4-256 µg de FE 999302, y la administración repetida de 8 µg por día y 16 µg de FE 999302 por día, fueron seguras y bien toleradas, y no causaron ningún problema de seguridad. Después de la administración única de rhCG en hombres con regulación negativa, el AUC media fue 1,5 veces mayor para FE 999302 que para rhCG expresada en células CHO. La Cmax media fue similar para las dos preparaciones. De acuerdo con las diferencias en el AUC, el aclaramiento aparente (es decir, la relación CL/F) fue menor para FE 999302 (CL/F 0,5 frente a 0,8 L/h), respectivamente, lo que se explica por una vida media terminal más larga (47 frente a 32 horas). Los volúmenes de distribución aparentes (Vz/F) fueron comparables. Las concentraciones de testosterona (que reflejan la producción de testosterona como respuesta a la exposición a hCG) reflejaron los perfiles farmacocinéticos con un ligero retraso, lo que dio como resultado un AUC un 59 % mayor con FE 999302. Los parámetros farmacocinéticos de FE 999302 fueron comparables en hombres y mujeres en dosis de 125 y 128 µg, respectivamente.

Materiales y métodos

Se trata de un ensayo de fase 2, multicéntrico, bi-enmascarado, aleatorizado, de intervalo de dosis de grupos paralelos para investigar la eficacia y seguridad de FE 999302 como tratamiento complementario a la folitropina delta (REKOVELLE®) en pacientes de 30 a 42 años de edad de primer o segundo ciclo sometidas a estimulación ovárica controlada después de un protocolo prolongado con agonistas de GnRH. El ensayo se ha diseñado para demostrar el efecto añadido de FE 999302 sobre la calidad de los blastocistos y otros indicadores clínicamente relevantes relacionados con el resultado general exitoso del tratamiento. La calidad de los blastocistos se considera el mejor indicador para diseñar un ensayo de fase 3 en el que el resultado deseado es un aumento en las tasas de embarazo y/o tasas de embarazo acumulativas.

El propósito del ensayo de intervalo de dosis de fase II es examinar la eficacia y seguridad de FE999302 cuando se administra como tratamiento complementario a la folitropina delta para EOC previo a TRA. Con base en ensayos controlados previos en los que se complementó FSH con hCG para EOC, se anticipa que el tratamiento con FE999302 puede mejorar el número total de blastocistos de buena calidad, así como la implementación después de la transferencia de embriones recientes. Aumentar el número de blastocistos de buena calidad y mejorar la implementación aumentará la probabilidad de embarazo en el ciclo de tratamiento después de la transferencia de embriones recientes. Un mayor número de blastocistos de buena calidad también dará como resultado más blastocistos criopreservados con potencial para la transferencia de embriones congelados, aumentando así la tasa de embarazo acumulativa para cualquier ciclo de tratamiento determinado.

Dado que la ventana terapéutica de FE 999302 es relativamente incierta, este ensayo de intervalo de dosis de fase 2 está diseñado para investigar la eficacia y seguridad de un amplio intervalo de dosis de FE 999302 cuando se administra en combinación con folitropina delta para EOC antes de TRA. En este ensayo, la EOC no se verá comprometida ya que todos los sujetos elegibles recibirán una dosis individualizada de folitropina delta basada en los niveles séricos de AMH en la selección, o hasta 3 meses antes de la selección, y en el peso corporal en la aleatorización.

Está previsto aleatorizar a 600 sujetos, de los cuales aproximadamente 500 serán asignados aleatoriamente a una de 5 dosis de FE 999302 (1, 2, 4, 8 o 12 µg) y aproximadamente 100 sujetos a placebo. Se estima que se deberían examinar hasta 660 sujetos para lograr 600 sujetos elegibles para la aleatorización.

Criterios de inclusión:

1. Documentos de autorización escrita antes de las evaluaciones de selección.
2. En buen estado de salud física y mental a juicio del investigador.
3. Niveles de hormona antimülleriana (AMH) en el momento de la selección de 5,0-35,0 pmol/l (medidos mediante el inmunoensayo Elecsys® AMH Plus [Roche Diagnostics] en el laboratorio central).

4. Mujeres premenopáusicas entre 30 y 42 años. Los sujetos deberán tener al menos 30 años (incluido el 30º día del cumpleaños) y no más de 42 años (hasta el día anterior al 43º cumpleaños) cuando firmen la autorización escrita.
5. Mujeres infértiles diagnosticadas con infertilidad tubárica, infertilidad inexplicable, endometriosis estadio I/II o con parejas diagnosticadas con infertilidad por factor masculino, elegibles para fertilización in vitro (FIV) y/o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) utilizando esperma eyaculado reciente o congelado de su pareja masculina o de un donante de esperma.
6. Infertilidad durante al menos 1 año antes de la selección para sujetos <35 años o durante al menos 6 meses para sujetos ≥35 años (no aplicable en caso de infertilidad tubárica o infertilidad masculina grave).
7. El ciclo de prueba será el primer o segundo ciclo de estimulación ovárica controlada del sujeto, y el sujeto debe ser apto para el tratamiento individualizado con folitropina delta en función del peso corporal y la AMH, es decir, no se permite un ciclo previo con folitropina delta.
8. Ciclos menstruales regulares de 24 a 35 días (ambos inclusive), presumiblemente ovulatorios.
9. Histerosalpingografía, histeroscopia, ecografía con infusión salina, o ecografía transvaginal que documente un útero compatible con la función normal esperada (por ejemplo, sin signos de fibromas uterinos que interfieran clínicamente, definidos como fibromas submucosos o intramurales de más de 3 cm de diámetro, sin pólipos y sin anomalías estructurales congénitas que se asocien con una probabilidad reducida de embarazo) dentro de los 6 meses previos a la selección.
10. Ecografía transvaginal que documente la presencia y visualización adecuada de ambos ovarios, sin signos de anomalía significativa (por ejemplo, ovarios agrandados que contraindicarían el uso de gonadotropinas) y anexos normales (por ejemplo, sin hidrosálpinx) dentro de 1 año antes de la selección. Ambos ovarios deben ser accesibles para la recuperación de ovocitos.
11. Niveles séricos de FSH en la fase folicular temprana (día 2-5 del ciclo) entre 1 y 15 UI/l (medidos en el laboratorio central).
12. Pruebas de anticuerpos negativas contra el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el año anterior a la aleatorización.
13. Índice de masa corporal (IMC) entre 17,5 y 32,0 kg/m² (ambos incluidos) en el momento de la selección.
14. La regulación negativa se confirmó dentro de los 28 días posteriores a la primera administración del agonista de GnRH.
15. Dispuesta a aceptar ICSI independientemente de la causa de la infertilidad.
16. Si tiene ≤37 años, está dispuesta a aceptar la transferencia de un solo blastocisto. Si tiene ≥38 años, está dispuesta a aceptar la transferencia de un solo blastocisto de buena calidad o la transferencia de un máximo de 2 blastocistos si no hay un blastocisto de buena calidad disponible.
17. Dispuesta a aceptar la transferencia de un máximo de 2 blastocistos por transferencia en ciclos criopreservados, con blastocistos originados en el ciclo de prueba y realizados dentro de 1 año después de la aleatorización.

Criterios de exclusión:

1. Síndrome de ovario poliquístico (SOP) conocido asociado con anovulación o endometriosis conocida en estadio III-IV (definido según la clasificación revisada de la American Society for Reproductive Medicine [ASRM], 1996).
2. Mala respuesta en un ciclo previo de estimulación ovárica controlada para FIV/ICSI, definida como el desarrollo de <4 folículos con un diámetro ≥12 mm.
3. Respuesta ovárica excesiva en un ciclo previo de estimulación ovárica controlada para FIV/ICSI, definida como el desarrollo de ≥25 folículos con un diámetro ≥12 mm.
4. Uno o más folículos ≥10 mm (incluidos los quistes) observados en la ecografía transvaginal después de la regulación negativa antes de la aleatorización en el día 1 de estimulación (se permite la punción de los quistes antes de la aleatorización).

5. Historia conocida de aborto recurrente (definido como tres pérdidas consecutivas después de la confirmación ecográfica del embarazo [excluido el embarazo ectópico] y antes de la semana 24 del embarazo).
- 5 6. Cariotipo anormal conocido del sujeto o de su pareja/donante de esperma, según corresponda, dependiendo de la fuente de esperma utilizada para la inseminación en este ensayo. En caso de que se utilicen espermatozoides de la pareja y la producción de espermatozoides esté gravemente afectada (concentración <1 millón/ml), se deberá documentar un cariotipo normal, incluida la ausencia de microdelección del cromosoma Y.
- 10 7. Cualquier enfermedad sistémica clínicamente significativa conocida (por ejemplo, diabetes insulino dependiente).
8. Enfermedad trombofílica hereditaria o adquirida conocida.
- 15 9. Tromboembolia arterial o venosa activa o tromboflebitis grave, o antecedentes de estos eventos.
10. Porfiria conocida.
- 20 11. Cualquier anomalía endocrina o metabólica conocida (hipófisis, suprarrenales, páncreas, hígado o riñón), con excepción de la enfermedad de la función tiroidea controlada.
12. Presencia conocida de anticuerpos anti-hCG (basada en la información disponible en los registros médicos del sujeto; es decir, no basada en los análisis de anticuerpos anti-FE 999302 realizados en el ensayo).
- 25 13. Tumores conocidos de ovario, mama, útero, glándula suprarrenal, hipófisis o hipotálamo que contraindiquen el uso de gonadotropinas.
14. Insuficiencia renal o hepática conocida.
- 30 15. Cualquier hallazgo anormal en la química clínica y hematología durante la selección, o en los signos vitales durante la aleatorización, que el investigador considere clínicamente relevante y/o que requiera intervención.
16. Actualmente en período de lactancia.
- 35 17. Sangrado vaginal no diagnosticado.
18. Citología cervical anormal conocida de importancia clínica observada dentro de los 3 años previos a la selección (a menos que se haya resuelto la importancia clínica).
- 40 19. Hallazgos en el examen ginecológico de la selección que impiden la estimulación con gonadotropina o están asociados con una menor probabilidad de embarazo, por ejemplo anomalías uterinas congénitas o dispositivo intrauterino retenido.
- 45 20. Embarazo (las pruebas de embarazo negativas deben documentarse en el momento de la selección y antes del inicio de la regulación negativa) o contraindicación para el embarazo.
21. Enfermedad inflamatoria pélvica activa actual conocida.
- 50 22. Uso de modificadores de la fertilidad durante el último ciclo menstrual antes de la selección, incluida la dehidroepiandrosterona (DHEA) o la programación del ciclo con anticonceptivos orales, preparaciones de progestágeno o estrógeno.
23. Uso de preparados hormonales (excepto medicación para la tiroides) durante el último ciclo menstrual antes de la selección.
- 55 24. Historia conocida de quimioterapia (excepto condiciones gestacionales) o radioterapia.
25. Abuso actual o pasado (dentro del año anterior a la evaluación) de alcohol o drogas, y/o consumo actual (el mes pasado) de más de 14 unidades de alcohol por semana.
- 60 26. Tabaquismo actual o pasado (dentro de los 90 días anteriores a la selección) de más de 10 cigarrillos por día.
27. Hipersensibilidad a cualquier ingrediente activo o excipientes de los medicamentos utilizados en el ensayo.
- 65 28. Participación previa en el ensayo (es decir, no se permite volver a participar en la selección).

29. Uso de cualquier medicamento en investigación no registrado durante los últimos 90 días previos a la selección.

Criterio de valoración principal:

- 5 Número de blastocistos de buena calidad el día 5 después de la recuperación de ovocitos (grado 3BB o superior)

Criterios de valoración secundarios

- | | |
|----|--|
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> Sujetos con al menos un blastocisto de buena calidad el día 5 después de la recuperación de ovocitos (grado 3BB o superior) |
| 15 | <ul style="list-style-type: none"> Sujetos con al menos dos blastocistos de buena calidad el día 5 después de la recuperación de ovocitos (grado 3BB o superior) Número y calidad de embriones en el día 3 después de la recuperación de ovocitos Número y calidad de blastocistos en el día 5 después de la recuperación de ovocitos |
| 20 | <ul style="list-style-type: none"> Cambios en los niveles hormonales séricos desde el día 1 de estimulación hasta el día 6 de estimulación, día 8 de estimulación, final de la estimulación (progesterona, 17-OH-progesterona, androstenodiona, testosterona, estradiol, inhibina A, inhibina B, FSH y LH) y recuperación de ovocitos (progesterona, 17-OH-progesterona, androstenodiona, testosterona, estradiol). |
| 25 | <ul style="list-style-type: none"> Número y tamaño de los folículos en el día 6 de estimulación y al final de la estimulación. βhCG positiva (prueba de βhCG sérica positiva 13-15 días después de la transferencia) |
| 30 | <ul style="list-style-type: none"> Embarazo clínico (al menos un saco gestacional 5-6 semanas después de la transferencia) Embarazo vital (al menos un saco gestacional intrauterino con latido cardíaco fetal 5-6 semanas después de la transferencia) |
| 35 | <ul style="list-style-type: none"> Embarazo en curso (al menos un feto intrauterino viable 10-11 semanas después de la transferencia) Número de ovocitos recuperados Número de ovocitos en metafase II |
| 40 | <ul style="list-style-type: none"> Número de ovocitos fecundados (2PN) Dosis total de gonadotropina y número de días de estimulación Incidencia de cancelación del ciclo |
| 45 | <ul style="list-style-type: none"> Concentraciones séricas de FE 999302 en los días de estimulación 1, 6 y 8, y al final de la estimulación Incidencia del síndrome de hiperestimulación ovárica (temprana o tardía, cualquier grado) |
| 50 | <ul style="list-style-type: none"> Incidencia e intensidad de eventos adversos Cambios en los niveles circulantes de parámetros de química clínica y hematológicos |
| 55 | <ul style="list-style-type: none"> Incidencia e intensidad de las reacciones en el lugar de la inyección después de la administración de FE 999302 (enrojecimiento, dolor, picazón, hinchazón, y hematomas) evaluadas por el sujeto durante el período de estimulación Incidencia de anticuerpos anti-FE 999302 inducidos por el tratamiento, tanto en general como con capacidad neutralizante |
| 60 | <ul style="list-style-type: none"> Incidencia de gestación multifetal, embarazo bioquímico, aborto espontáneo, embarazo ectópico (con y sin intervención médica/quirúrgica), y desaparición de gemelos. |

Los sujetos elegibles comenzarán la regulación negativa con un agonista de GnRH (acetato de triptorelina, GONAPEPTYL®) 0,1 mg/día por vía subcutánea en la fase lútea media (es decir, el día 21-24 del ciclo) de su ciclo menstrual. La estimulación ovárica comenzará después de 14 días (± 1 día) si se confirma la regulación negativa de la hipófisis (estradiol sérico < 50 pg/ml o 180 pmol/l; laboratorio local), y el tratamiento con agonista de GnRH se continúa hasta el final del período de estimulación.

El primer día de estimulación, los sujetos con regulación negativa se asignarán aleatoriamente para recibir una dosis diaria fija de 1, 2, 4, 8 o 12 μ g de FE 999302 o placebo. Todos los sujetos aleatorizados también recibirán una dosis diaria fija individualizada de folitropina delta (véase la Tabla C), determinada en función de su nivel de AMH en la selección (medido mediante el inmunoensayo ELECSYS® AMH Plus [Roche Diagnostics]) y su peso corporal en el día 1 de estimulación, durante todo el período de estimulación.

Durante la estimulación, los sujetos se monitorizarán mediante ecografía transvaginal los días 1 y 6 de estimulación, y posteriormente al menos cada dos días. Cuando el folículo principal alcanza ≥ 15 mm, la ecografía transvaginal debe llevarse a cabo diariamente. La inducción de la maduración folicular final se realizará tan pronto como se observen ≥ 3 folículos con un diámetro ≥ 17 mm. Si hay < 25 folículos con un diámetro ≥ 12 mm, se administrará una dosis única de hCG (OVITRELLE®) 250 μ g, pero si hay ≥ 25 folículos con un diámetro ≥ 12 mm, se cancelará el ciclo.

La recuperación de ovocitos tendrá lugar 36 h (± 2 h) después de desencadenarse la maduración folicular final. Todos los ovocitos inseminados serán incubados en un EMBRYOSCOPE® (Vitrolife) para su monitorización a lo largo del tiempo, y se registrará el desarrollo del embrión hasta el día de la transferencia. La evaluación de la calidad del embrión el día 3 después de la recuperación de los ovocitos se realizará localmente. La evaluación de la calidad del blastocisto el día 5 después de la recuperación de los ovocitos se realizará de forma local y central, y consistirá en la evaluación de 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 conocido en la técnica. A los blastocistos se les asignará una puntuación numérica utilizando el sistema de Gardner y Schoolcraft, como es bien conocido en la técnica, con la adición de categorías D para la masa celular interna y el trofotodermo. El criterio de valoración principal se basa en la evaluación central (realizada por dos evaluadores independientes).

Para todos los sujetos, la transferencia de blastocisto se realiza el día 5 después de la recuperación de los ovocitos. La transferencia de un único blastocisto es obligatoria para sujetos ≤ 37 años. En sujetos ≥ 38 años, la política de transferencia depende de la calidad de los blastocistos disponibles, es decir, transferencia de un solo blastocisto si tienen al menos un blastocisto de buena calidad, y transferencia de un máximo de 2 blastocistos si no tienen blastocistos de buena calidad (si hay dos blastocistos disponibles). Los blastocistos restantes pueden criopreservarse y ser utilizados por el sujeto una vez finalizado el ensayo, de acuerdo con las pautas y reglamentaciones locales.

Régimen de dosificación de FE 999302/placebo

Los sujetos se asignarán aleatoriamente para recibir una dosis diaria de 1, 2, 4, 8 o 12 μ g de FE 999302 o placebo como inyección subcutánea (véase el Ejemplo 1). La dosis diaria se fijará durante todo el período de estimulación. La dosificación continuará hasta que se cumpla el criterio para desencadenar la maduración folicular final. Los sujetos se pueden tratar con FE 999302 durante un máximo de 20 días.

Régimen de dosificación de folitropina delta

A los sujetos aleatorizados se les determinará su dosis individual en función de su nivel de AMH en la selección y su peso corporal en el primer día de estimulación. Para sujetos con AMH baja (< 15 pmol/l), la dosis diaria de folitropina delta es 12 μ g, independientemente del peso corporal. Para sujetos con AMH alta (≥ 15 pmol/l), la dosis diaria de folitropina delta tiene una escala continua que oscila de $0,19$ a $0,10$ μ g/kg, es decir, depende de la AMH real y del peso corporal.

La dosis diaria de folitropina delta se fijará durante todo el período de estimulación. La dosis diaria máxima permitida de folitropina delta es 12 μ g. La dosificación continuará hasta que se cumpla el criterio para desencadenar la maduración folicular final. Los sujetos pueden ser tratados con folitropina delta durante un máximo de 20 días. No se permite la interrupción de las gonadotropinas.

El régimen completo de dosificación de folitropina delta se tabula en detalle en la Tabla B a continuación.

Tabla B Régimen de dosificación de folitropina delta

Concentración de AMH (pmol/l)	Dosis diaria fija durante toda la estimulación	Dosis máxima diaria
< 15	12 μ g	12 μ g
15-16	$0,19$ μ g/kg	12 μ g

Concentración de AMH (pmol/l)	Dosis diaria fija durante toda la estimulación	Dosis máxima diaria
17	0,18 µg/kg	12 µg
18	0,17 µg/kg	12 µg
19-20	0,16 µg/kg	12 µg
21-22	0,15 µg/kg	12 µg
23-24	0,14 µg/kg	12 µg
25-27	0,13 µg/kg	12 µg
28-32	0,12 µg/kg	12 µg
33-39	0,11 µg/kg	12 µg
≥ 40	0,10 µg/kg	12 µg
La concentración de AMH se redondeará a números enteros.		

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

5 La folitropina delta se administra mediante inyección o inyecciones subcutáneas diarias en el abdomen. Para minimizar las reacciones locales en el lugar de la inyección, es aconsejable cambiar el lugar de la inyección periódicamente, pero siempre debe ser en el lado derecho del ombligo del sujeto para permitir la distinción entre las reacciones en el lugar de la inyección relacionadas con FE 999302 o placebo y aquellas relacionadas con la folitropina delta.

10 De lo anterior se desprende que a ciertas pacientes (por ejemplo, aquellas con AMH baja, aquellas con AMH alta y peso corporal elevado) se les administrará FSH y hCG en dosis por día de 12 µg de FSH recombinante con 4 µg de hCG recombinante; o 12 µg de FSH recombinante con 8 µg de hCG recombinante. En otras palabras, a ciertas pacientes se les administrará una dosis en la que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea 3:1 o 1,5:1. Se espera que este ensayo demuestre que estas dosis y relaciones son altamente efectivas (por ejemplo, en términos de aumento del número de ovocitos de categoría BB o superior, implantación, etc.) y representan una ruta hacia una composición única que proporcionará un tratamiento individualizado con FSH y hCG para cualquier paciente, cualquiera que sea su nivel de AMH y su peso corporal.

20 También se espera, en base a los resultados de la Fase I, que la inclusión de hCG en la composición (y el protocolo de tratamiento) significará que las composiciones reivindicadas también pueden ser seguras y efectivas (por ejemplo, en dosis más altas) para tratar a pacientes que tuvieron una respuesta ovárica insuficiente en un tratamiento previo (por ejemplo, un ciclo o ciclos de EOC anteriores). Se espera que la inclusión de hCG significará que estas pacientes puedan ser tratadas eficazmente con dosis de 15 o 20 µg de FSH (junto con hCG), que es bastante menor que la dosis máxima actual (24 µg de FSH) utilizada para tratar a estas pacientes.

25 **EJEMPLO 2 - Composición combinada de REKOVELLE® y hCG**

REKOVELLE® es una FSH recombinante expresada en una línea celular PER.C6® diseñada mediante los métodos descritos en los documentos WO2013/020996 y WO2009/127826A.

30 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 a través de Ferring Pharmaceuticals de Drayton Hall, Church Road, West Drayton, UB7 7PS, Reino Unido.

35 El principio activo de REKOVELLE® es folitropina delta (FE999049). REKOVELLE® está altamente sialilada, e incluye sialilación α2,3 y α2,6, siendo alrededor del 85 % al 90 % de la sialilación total α2,3-sialilación y alrededor del 10 % al 15 % de la sialilación total α2,6-sialilación.

40 REKOVELLE® es una disolución inyectable transparente e incolora. Un mililitro de disolución contiene 33,3 microgramos de folitropina delta en cada mililitro de disolución. Los demás componentes son fenol, polisorbato 20, L-metionina, sulfato de sodio decahidratado, fosfato disódico dodecahidratado, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sodio, y agua para inyección.

45 FE999302 es una hCG recombinante expresada en una línea celular PER.C6® diseñada mediante los métodos descritos en los documentos WO2011/042688A y WO2016/170113A. FE999302 está altamente sialilada, e incluye sialilación α2,3 y α2,6, y una mezcla de estructuras mono-, di, tri y tetra sialiladas.

Ejemplo 2A

Se puede añadir FE 999302 a la disolución de REKOVELLE® en una relación FSH:hCG de, por ejemplo, 3:1 o 1,5:1, mediante métodos bien conocidos en la técnica. Un mililitro de la disolución combinada puede contener 100 µg de FSH recombinante y 33,3 µg de FE 999302, o un mililitro de la disolución combinada puede contener 100 µg de FSH recombinante y 66,7 µg de FE 999302.

Ejemplo 2B

En otro ejemplo, un producto combinado de FE 999302 y FSH recombinante (por ejemplo, FSH recombinante expresada en una línea celular PER.C6® diseñada mediante los métodos descritos en los documentos WO2013/020996 y WO2009/127826A) puede contener además fenol, polisorbato 20, L-metionina, hidrocloreto de arginina, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, y agua para inyección.

Una composición de ejemplo es la siguiente (se añade hidróxido de sodio y ácido clorhídrico a pH 6,8, la cantidad de ingrediente activo por ml se establece anteriormente dependiendo de la relación 3:1 o 1,5:1):

5,0 mg/ml de fenol

0,005 mg/ml de polisorbato 20

0,15 mg/ml de L-metionina

150 mM de hidrocloreto de L-arginina

c.s. ácido clorhídrico

c.s. hidróxido de sodio

pH 6,8 (intervalo 6,0-8,0)

agua para inyección

Un mililitro de la disolución puede contener 100 µg de FSH recombinante y 33,3 µg de FE 999302 (relación FSH:hCG de 3:1), o un mililitro de la disolución combinada puede contener 100 µg de FSH recombinante y 66,7 µg de FE 999302 (relación 1,5:1).

La composición de ejemplo es adecuada para la administración según la invención.

Referencias

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.
- 20 Dias JA, Van Roey P. (2001). Structural biology of human follitropin and its receptor. *Arch Med Res*. 32(6), 510-519
- 25 Fox KM, Dias JA y Van Roey P. (2001). Three-dimensional structure of human follicle-stimulating hormone. *Mol Endocrinol*. 15(3), 378-89
- 30 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.
- 35 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.
- 40 Pierce JG, y Parsons TF (1981) Glycoprotein hormones: structure and function *Annu Rev Biochem*. 50, 465-495.
- 45 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.
- 50 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.
- 55 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
- 60 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.
- 65 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.
- 70 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.
- 75 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

1. Una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un nivel sérico de AMH <15 pmol/l, en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de, o equivalente a, 11 a 13 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1.
2. Una composición para uso según la reivindicación 1, en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de 11 a 13 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1; y/o en el que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea 3:1 o 1,5:1; y/o en el que la FSH recombinante y la hCG recombinante se van a administrar en dosis por día de 12 µg de FSH recombinante con 4 µg de hCG recombinante; o 12 µg de FSH recombinante con 8 µg de hCG recombinante.
3. Una composición para uso según cualquier reivindicación anterior, en el que el tratamiento de la infertilidad comprende una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tiene un nivel sérico de AMH de <15 pmol/l.
4. Una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que tiene un nivel sérico de AMH de ≥15 pmol/l, en el que la composición se va a administrar en una dosis de, o equivalente a, 0,09 a 0,19 µg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1.
5. Una composición para uso según la reivindicación 4, en el que la composición se va a administrar en una dosis de 0,09 a 0,19 µg de FSH recombinante por kg de peso corporal de la paciente por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1; y/o en el que la dosis por día de FSH recombinante sea de una dosis mínima de 6 µg a una dosis máxima de 12 µg; y/o en el que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante es (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea 3:1 o 1,5:1.
6. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en el que el tratamiento de la infertilidad comprende una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tiene un nivel sérico de AMH definido.
7. Una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que se ha sometido a un tratamiento previo de la infertilidad (por ejemplo, un tratamiento previo de la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada) en el que se recuperaron 5 a 7 ovocitos (de la paciente), en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de, o equivalente a, 14 a 16 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1.
8. Una composición para uso según la reivindicación 7, en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de 14 a 16 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1; y/o en el que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea 3:1 o 1,5:1; y/o en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de 15 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar en una dosis de 5 µg por día o 7,5 µg por día.
9. Una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana recombinante (hCG) para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente que se ha sometido a un tratamiento previo de la infertilidad (por ejemplo, un tratamiento previo de la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada) en el que se recuperaron 0 a 4 ovocitos (de la paciente), o un tratamiento previo de la infertilidad que se canceló debido a una respuesta ovárica insuficiente, en el que la FSH recombinante se va a administrar a una dosis de, o equivalente a, 18 a 24 µg por día; y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1.

10. Una composición para uso según la reivindicación 9, en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de 18 a 24 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de tal manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1; y/o en el que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea 3:1 o 1,5:1; y/o en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de 20 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar en una dosis de 6,67 µg por día o 13,33 µg por día.
11. Una composición para uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en el que el tratamiento de la infertilidad comprende una etapa de determinar el nivel sérico de AMH de la paciente, y una etapa de administrar las dosis de FSH recombinante y hCG recombinante a una paciente que tiene un nivel sérico de AMH de <15 pmol/l.
12. Una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente, en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de, o equivalente a, 14 a 16 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1.
13. Una composición que comprende hormona folículo estimulante (FSH) recombinante y gonadotropina coriónica humana (hCG) recombinante para uso en el tratamiento de la infertilidad en una paciente, en el que la FSH recombinante se va a administrar en una dosis de, o equivalente a, 18 a 24 µg por día, y la hCG recombinante se va a administrar de manera que la relación en peso de la dosis por día de FSH recombinante a la dosis por día de hCG recombinante (dosis diaria de rFSH en µg : dosis diaria de rhCG en µg) sea de 15:1 a 1:1, por ejemplo 3:1 a 1,5:1.
14. Una composición para uso según cualquier reivindicación anterior, en la que la FSH recombinante incluye α2,6-sialilación y α2,3-sialilación, opcionalmente en la que 1 % a 50 % de la sialilación total es α2,6-sialilación, y 50 % a 99 % de la sialilación total es α2,3-sialilación; y/o en la que la hCG recombinante incluye α2,6-sialilación y α2,3-sialilación, opcionalmente en la que la hCG incluye estructuras mono (1S), di (2S), tri (3S) y tetra (4S) sialiladas.
15. Una composición para uso según cualquier reivindicación anterior, en el que la paciente tiene más de 30 años de edad y/o ha fracasado previamente en al menos un ciclo de tratamiento de la infertilidad; y/o en el que el tratamiento de la infertilidad es promover blastocistos de buena calidad (por ejemplo, blastocistos de categoría 3BB o superior, (es decir, 3BB, 3BA, 3AC, 3AB, 3AA, 4CC, 4CB, 4CA, 4BC, 4BB, 4BA, 4AC, 4AB, 4AA, 5CC, 5CB, 5CA, 5BC, 5BB, 5BA, 5AC, 5AB, 5AA, 6CC, 6CB, 6CA, 6BC, 6BB, 6BA, 6AC, 6AB, 6AA), por ejemplo el tratamiento de la infertilidad para aumentar el número de blastocistos de categoría 3BB o superior en el día 3 y/o el día 5 después de la recuperación de ovocitos) o mejorar la implantación del embrión.