



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 989 511**

⑯ Int. Cl.:

A61K 38/24 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2018 E 21196378 (0)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2024 EP 3973982**

⑮ Título: **Composición para la estimulación ovárica controlada**

⑯ Prioridad:

01.09.2017 EP 17189119

⑯ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2024

⑯ Titular/es:

FERRING B.V. (100.0%)
Polaris Avenue, 144
2132 JX Hoofddorp, NL

⑯ Inventor/es:

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

⑯ Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 989 511 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 La presente invención se refiere a composiciones y productos farmacéuticos para el tratamiento de la infertilidad. La invención se define por las reivindicaciones.
- 10 Las técnicas de la tecnología de reproducción asistida (TRA) tales como la fertilización in vitro (FIV) son muy conocidas. Estas técnicas de TRA requieren por lo general un paso de estimulación ovárica controlada (EOC), en la que una cohorte de folículos se estimula hasta conseguir la madurez completa. Los regímenes estándares de EOC incluyen la administración de gonadotropinas, tales como la hormona estimulante del folículo (FSH, por sus siglas en inglés), sola o en combinación con la actividad de la hormona luteinizante (LH) para estimular el desarrollo folicular, normalmente con la administración de un análogo de GnRH antes y/o durante la estimulación para prevenir la estimulación prematura de un surgimiento de LH. Las composiciones farmacéuticas generalmente utilizadas para la EOC incluyen hormona estimulante del folículo recombinante (rFSH, por sus siglas en inglés) que incluye Rekavelle® y Gonad F, FSH derivada de la orina, preparaciones de FSH + LH recombinante, menotropina derivada de orina [gonadotropina menopáusica humana (hMG)] y gonadotropina menopáusica humana altamente purificada (HP-hMG). La FIV se puede asociar con el riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), que puede resultar letal en casos graves.
- 20 20 La capacidad para predecir el potencial de respuesta de las mujeres a la estimulación ovárica controlada (EOC) podría permitir el desarrollo de protocolos de EOC individualizados. Protocolos individualizados de este tipo podrían, por ejemplo, reducir el riesgo de SHEO en mujeres que se predice que tendrán una respuesta excesiva a la estimulación y/o mejorar los resultados del embarazo en mujeres clasificadas como respondedores deficientes. En la actualidad se ha establecido que la concentración en suero de la hormona antimülleriana (HAM) es un marcador fiable de la reserva ovárica. Una reducción de las concentraciones de HAM se correlaciona con una reducción de la respuesta ovárica a las gonadotropinas durante la EOC. Además, unas concentraciones elevadas de HAM suponen una buena predicción de una respuesta ovárica excesiva y un indicador de riesgo de SHEO.
- 25 30 En un estudio preliminar de mujeres de menos de 35 años de edad sometidas a TRA, se utilizó el algoritmo de dosis de CONSORT (que incorpora FSH basal, BMI (siglas en inglés referentes al índice de masa corporal), edad y AFC (siglas en inglés referentes al recuento de folículo de Graaf) para predecir la dosis inicial de FSH óptima para la EOC en mujeres que corren el riesgo de desarrollar SHEO (Olivennes et al., 2009). La individualización de la dosis condujo a una producción adecuada de ovocitos y a una buena tasa de preñez. A pesar de ello, se observaron unas tasas elevadas de cancelaciones en el grupo de dosis baja (75 UI de FSH) debido a una respuesta inadecuada y se manifestó el SHO en una proporción significativa de los pacientes.
- 35 40 Por lo tanto, existe la necesidad de protocolos COS individualizados que proporcionen una respuesta adecuada a la estimulación y/o un riesgo reducido de SHEO.
- 45 50 Como se ha indicado anteriormente, los protocolos estándar de EOC pueden incluir la administración de FSH. La FSH es secretada de forma natural por la glándula pituitaria anterior y actúa favoreciendo el desarrollo folicular y la ovulación. La FSH comprende una subunidad alfa de 92 aminoácidos, que también es común en las otras hormonas glicoproteicas LH y CG, y una subunidad beta de 111 aminoácidos única de FSH que confiere la especificidad biológica de la hormona (Pierce y Parsons, 1981). Cada subunidad se modifica de manera posterior a la traducción mediante la adición de residuos complejos de tipo carbohidrato. Ambas subunidades contienen 2 sitios para la unión de glicano enlazado a N, la subunidad alfa en los aminoácidos 52 y 78 y la subunidad beta en los residuos aminoácidos 7 y 24 (Rathnam y Saxena, 1975, Saxena y Rathnam, 1976). Por lo tanto, la FSH se glicosila en aproximadamente un 30% en masa (Dias y Van Roey. 2001. Fox et al. 2001).
- 55 60 Durante muchos años, en el tratamiento de la infertilidad se ha utilizado FSH purificada a partir de orina humana posmenopáusica, tanto para propiciar la ovulación en la reproducción natural como para proporcionar ovocitos para tecnologías de reproducción asistida. Hasta hace poco, los únicos productos de FSH recombinante (rFSH) aprobados para la estimulación ovárica, tales como la folitropina alfa (GONAL-F, Merck Serono / EMD Serono) y la folitropina beta (PUREGON / FOLLISTIM, MSD / Schering-Plough), se derivaban de una línea celular de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés).
- 65 65 Existe una heterogeneidad considerable asociada con los preparados de FSH que se relaciona con diferencias en las cantidades de varias isoformas presentes. Las isoformas individuales de FSH exhiben unas secuencias de aminoácidos idénticas pero difieren en el grado en que están modificadas de forma posterior a la traducción; las isoformas particulares se caracterizan por la heterogeneidad de las estructuras ramificadas de tipo carbohidrato y las diferentes cantidades de incorporación de ácido siálico (un azúcar terminal); al parecer ambos parámetros influyen sobre la bioactividad de la isoforma específica.
- 70 75 La glicosilación de FSH natural es muy compleja. Los glicanos en la FSH pituitaria de origen natural pueden contener una amplia gama de estructuras que incluyen combinaciones de glicanos mono-, bi-, tri- y tetra-antenarios (Pierce y

Parsons, 1981. Ryan *et al.*, 1987. Baenziger y Green, 1988). Los glicanos pueden llevar modificaciones adicionales: fucosilación del núcleo, bisección de glucosamina, cadenas extendidas con acetil lactosamina, sialilación parcial o completa, sialilación con enlaces α 2,3 y α 2,6 y galactosamina sulfatada sustituida con galactosa (Dalpathado *et al.*, 2006). Además, existen diferencias entre las distribuciones de las estructuras de glicano en los sitios individuales de glicosilación. Se ha observado una concentración equiparable de complejidad del glicano en FSH derivada del suero de individuos y de la orina de mujeres posmenopáusicas (Wide *et al.*, 2007).

La glicosilación de productos de FSH recombinante refleja la gama de glicosil-transferasas presente en la línea de células hospedadoras. Los productos de rFSH disponibles comercialmente derivados de células de ovario de hámster chino (células CHO) modificadas tienen una gama más limitada de modificaciones de glicanos que las que se encuentran en los productos naturales. 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 solo pueden añadir ácido siálico utilizando el enlace α 2,3 (Kagawa *et al.*, 1988, Takeuchi *et al.*, 1988, Svensson *et al.*, 1990); la rFSH derivada de células CHO solo incluye ácido siálico con enlace α 2,3 y no incluye ácido siálico con enlace α 2,6.

Por lo tanto, la FSH derivada de células CHO es diferente de la FSH producida de forma natural (p. ej., FSH pituitaria / sérica / urinaria humana) que contiene glicanos con una mezcla de ácido siálico con enlace α 2,3 y α 2,6, con predominio de la primera.

La presente solicitante ha desarrollado una FSH recombinante derivada de una línea celular humana que es el objeto de la Solicitud de Patente Internacional Nº PCT/GB2009/000978, publicada como WO2009/127826A. La FSH recombinante con una mezcla de ácido siálico con enlace tanto α 2,3 como α 2,6 se obtuvo modificando genéticamente una línea celular humana para que expresara tanto rFSH como α 2,3 sialiltransferasa. El producto expresado es tiene un alto carácter ácido y contiene una mezcla de ácidos siálicos con enlaces tanto α 2,3 como α 2,6; estando proporcionado el último por la actividad endógena de la sialiltransferasa. Se ha descubierto que el tipo de enlace del ácido siálico, α 2,3 o α 2,6, puede ejercer una influencia drástica sobre el aclaramiento biológico de FSH. La FSH recombinante con una mezcla de ácido siálico con enlace tanto α 2,3 como α 2,6 presenta dos ventajas respecto a la rFSH expresada en células CHO convencionales: en primer lugar, el material está más altamente siliado 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 más apropiado biológicamente en comparación con los productos recombinantes derivados de células CHO que han producido solo ácido siálico con enlace a α 2,3 (Kagawa *et al.*, 1988, Takeuchi *et al.*, 1988, Svensson *et al.*, 1990) y han disminuido el contenido en ácido siálico (Ulloa-Aguirre *et al.* 1995., Andersen *et al.* 2004).

La secuencia de aminoácidos de la FSH recombinante derivada de la línea celular humana que es el objeto de la Solicitud de Patente Internacional Nº PCT/GB2009/000978, publicada como WO2009/127826A, es la secuencia nativa y es idéntica a la FSH humana natural y productos de rFSH derivados de CHO existentes. Sin embargo, la presente solicitante ha descubierto que los productos de FSH recombinante derivados de ser humano (es decir, FSH recombinante producida o expresada en una línea celular humana, p. ej., fabricada mediante ingeniería genética de una línea celular humana) que tienen una mezcla de ácido siálico con enlace tanto α 2,3 como α 2,6 puede ser particularmente eficaz cuando se utiliza en protocolos EOC (p.ej., individualizados).

El 13 de diciembre de 2016, la Comisión Europea (CE) concede la autorización de comercialización para REKOVELLE® (delta folitropina, también conocido como FE999049), una hormona estimulante del folículo recombinante derivada de una línea celular humana (r-FSH humana), para uso en la estimulación ovárica controlada para el desarrollo de folículos múltiples en mujeres sometidas a tecnologías de reproducción asistida (TRA), tales como un ciclo de fertilización *in vitro* (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IICE). REKOVELLE® es la primera rFSH que se deriva de una línea celular humana. El producto REKOVELLE® (folitropina delta) es producido por los métodos descritos en la Solicitud de Patente Internacional Nº PCT/GB2009/000978.

Los documentos WO2013/020996 y WO 2016/166288 describen un algoritmo de dosificación anterior, en el que la dosis de FSH se basa en la HAM del paciente, y, si el paciente tiene una HAM alta (definida como ≥ 15 pmol/L), la HAM del paciente y el peso corporal.

Se llevaron a cabo dos ensayos aleatorizados, controlados, ciegos al evaluador, en grupos paralelos, multicéntricos de fase 2 estratificados con hormona antimülleriana (HAM) en pacientes de FIV/IICE, uno en Europa y otro en Japón, con el propósito de determinar la relación dosis-respuesta de FE 999049 y el número de ovocitos recuperados. En ambos ensayos, la asignación al azar se estratificó de acuerdo con las concentraciones de HAM en el rastreo; HAM baja (5,0-14,9 pmol/L) o HAM alta (15,0-44,9 pmol/L). En el ensayo europeo de fase 2 dosis-respuesta, se investigaron cinco dosis de FE 999049 que variaban desde 5,2 μ g/día a 12,1 μ g/día y también se incluyó un grupo de referencia de un producto de rFSH aprobado (GONAL-F, 150 U/día). En el ensayo japonés de fase 2 dosis-respuesta, se investigaron tres dosis de FE 999049 (6 μ g/día, 9 μ g/día y 12 μ g/día) y también se incluyó una terapia estándar del producto rFSH aprobado (FOLLISTIM, 150 U/día). En la actualidad, la folitropina beta (FOLLISTIM) es el único medicamento aprobado en Japón para la estimulación ovárica controlada en ciclos de FIV/IICE.

En los ensayos de fase 2 europeos y japoneses, 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 global y para cada uno de los estratos de aleatorización de HAM. Se lograron tasas de embarazo aceptables con todas las dosis de FE 999049. Además, el perfil de dosis-respuesta de FE 999049 observado 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, FE999049).

10 La solicitante ha descubierto que generalmente es necesario recuperar en la región de nueve ovocitos con el fin de permitir la selección de dos ovocitos de alta calidad para la transferencia.

15 La solicitante ha descubierto que para sujetos que tienen una HAM baja (HAM < 15 pmol/L por litro) se requiere una dosis razonablemente alta de folitropina delta (por ejemplo, 12 µg) para lograr esto. Con esta dosis, se recuperarán de 8 a 14 ovocitos del 60% de los sujetos con HAM baja. Esta es una mejora inesperada y significativa con respecto al tratamiento de sujetos con HAM baja tratados con 150 IU de Gonal-f, en que se recuperan de 8 a 14 ovocitos de solo el 33% de los sujetos. La solicitante ha descubierto que no es necesario ajustar esta dosis de acuerdo con el peso corporal del paciente.

20 Sin embargo, el 60% de la población (y el 80% de las mujeres menores de 30 años tratadas por infertilidad) tienen una HAM alta (es decir, HAM de ≥ 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 SHEO. La solicitante ha descubierto que en pacientes a los que se les administran dosis bajas 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 (que es habitual en la técnica). La presente solicitante ha establecido una relación entre la dosis de FSH y la concentración de HAM y el peso del sujeto que proporciona un perfil de seguridad mejorado (riesgo reducido de SHEO) con una recuperación de ovocitos aceptable o mejorada en comparación con los protocolos de tratamiento conocidos.

30 La posología de REKOVELLE está individualizada para cada uno de los pacientes y tiene como objetivo obtener una respuesta ovárica asociada a un perfil de seguridad/eficacia favorable, es decir, tiene como objetivo lograr un número adecuado de ovocitos recuperados y reducir las intervenciones para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). REKOVELLE se dosifica en microgramos.

35 Para el primer ciclo de tratamiento, la dosis diaria individual se determinará sobre la base de la concentración de hormona antimülleriana (HAM) en suero de la mujer y su peso corporal. La dosis debería basarse en una determinación reciente de HAM (es decir, en 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.

40 Para las mujeres con una HAM < 15 pmol/L, la dosis diaria de REKOVELLE es de 12 microgramos, independientemente del peso corporal.

45 Para las mujeres con una HAM ≥ 15 pmol/L, la dosis diaria de REKOVELLE disminuye de 0,19 a 0,10 microgramos/kg al aumentar la concentración de HAM (Tabla 1, que figura más adelante).

50 La dosis debe redondearse al 0,33 microgramos más cercano para que coincida con la escala de dosificación de la pluma de inyección. La dosis máxima diaria para el primer ciclo de tratamiento es de 12 microgramos. Para calcular la dosis de REKOVELLE, el peso corporal debe medirse sin zapatos ni abrigo justo antes de comenzar la estimulación.

Tabla A Régimen de dosificación

HAM (pmol/L)	< 15	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥ 40
Dosis diaria fija de REKOVELLE	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
mcg: microgramos											

55 La concentración de HAM se ha de expresar en pmol/L y se redondeará al número entero más próximo. Si la concentración de HAM está en ng/mL, la concentración debe convertirse a pmol/L multiplicando por 7,14 (ng/mL x 7,14 = pmol/L) antes de su uso.

El tratamiento con REKOVELLE debe iniciarse el día 2 o 3 después del inicio del sangrado menstrual y continuar hasta que se haya alcanzado un desarrollo folicular adecuado (≥ 3 folículos ≥ 17 mm), que en promedio es al noveno día de tratamiento (intervalo de 5 a 20 días). Se administra una única inyección de 250 microgramos de gonadotropina coriónica humana (GCh) recombinante o 5.000 UI de GCh para inducir la maduración folicular final. En pacientes con desarrollo folicular excesivo (de ≥ 25 folículos ≥ 12 mm), se debe interrumpir el tratamiento con REKOVELLE y no se debe realizar el desencadenamiento de la maduración folicular final con GCh.

Para los ciclos de tratamiento posteriores, la dosis diaria de REKOVELLE debe mantenerse o modificarse de acuerdo con la respuesta ovárica de la paciente en el ciclo anterior. Si la paciente tuvo una respuesta ovárica adecuada en el ciclo anterior sin desarrollar SHEO, se debe utilizar la misma dosis diaria. En caso de hipo-respuesta ovárica en el ciclo anterior, la dosis diaria en el ciclo siguiente debe aumentarse en un 25 % o 50 %, de acuerdo con el grado de respuesta observado. En caso de hiper-respuesta ovárica en el ciclo anterior, la dosis diaria en el ciclo siguiente debe disminuirse en un 20 % o 33 %, de acuerdo con el grado de respuesta observado. En pacientes que desarrollaron SHEO o tenían riesgo de SHEO en un ciclo anterior, la dosis diaria para el ciclo posterior es un 33 % menor que la dosis del ciclo en el que se produjo el SHEO o el riesgo de SHEO. La dosis máxima diaria es de 24 microgramos.

La eficacia y seguridad del régimen de dosificación individualizado FE 999049 basado en la HAM en suero de la mujer y el peso corporal se ha confirmado en un gran ensayo de fase 3, ESTHER-1 (Ensaya de estimulación basado en evidencia con rFSH humana en Europa y el resto del mundo), realizado en 11 países, incluyendo Europa, América del

Norte y América Latina. El ensayo ESTHER-1 se realizó en 1.326 pacientes de FIV/ IICE que fueron aleatorizadas 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 fijada durante la simulación, o 2) un producto de rFSH derivado de CHO aprobado (folitropina alfa, GONAL-F) a 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 global no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto al número de ovocitos recuperados, con un promedio de 10,0 para FE 999049 y 10,4 para folitropina alfa. No obstante, el régimen de dosificación individualizado de FE 999049 en comparación con la folitropina alfa condujo a más ovocitos estadísticamente significativos recuperados entre las pacientes con HAM < 15 pmol/L (población en riesgo de hiperrespuesta) con un promedio de 8,0 frente a 7,0 y menos ovocitos estadísticamente significativos entre las pacientes con HAM ≥ 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 una terapia con FE 999049 se reveló como menos pacientes estadísticamente significativas con respuesta ovárica extrema en comparación con folitropina alfa, es decir, < 4 ovocitos entre pacientes con HAM < 15 pmol/L (12 % frente a 18 %). y ≥ 15 o ≥ 20 ovocitos entre pacientes con HAM ≥ 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, fue alcanzado por más pacientes estadísticamente significativas 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 los 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 más baja en el grupo de FE 999049 en comparación con el grupo de producto rFSH derivado de CHO con una promedio de 90 µg y 104 µg, respectivamente.

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

Estudios previos han reseñado tasas de SHEO en pacientes japonesas entre el 5 % y el 28,3 %. En el ensayo de fase 2 con FE 999049 en Japón, la incidencia de SHEO temprano moderado/grave fue del 19,5 % para los sujetos del grupo FOLLISTIM. A pesar de la variación en los informes de incidencia del SHEO, la alta incidencia de SHEO en pacientes japonesas de FIV/IICE ilustra una clara necesidad en Japón de una opción de tratamiento con un perfil de SHEO más seguro. Basado en más de 1.300 ciclos en el ensayo de fase 3 de ESTHER-1, el régimen de dosificación individualizado de FE 999049 se asoció con una reducción estadísticamente significativa en la proporción de sujetos con un SHEO temprano y/o intervenciones preventivas para un SHEO temprano en comparación con el régimen estándar de producto rFSH derivado de CHO, con una incidencia del 4,7 % en el grupo de FE 999049 y del 6,2 % en el grupo de folitropina alfa.

En muchas poblaciones asiáticas (por ejemplo, Japón, China, Corea del Sur e India), muchas mujeres tienen un peso corporal bajo, en comparación con las mujeres de EE.UU. y Europa Occidental. Por lo tanto, existe el riesgo de que la administración de una dosis fija, adecuada para la población general de Europa, a pacientes asiáticas/japonesas, pueda conducir a que estas pacientes más ligeras de peso reciban una dosis de FSH demasiado alta en términos de dosis/kg de peso corporal. Esto, a su vez, podría conducir a un riesgo de respuesta excesiva y SHEO en estas pacientes. Los protocolos tradicionales de FSH de "dosis fija" pueden ser un factor en algunas tasas altas de SHEO reseñadas en Japón.

El protocolo de dosis establecido en la Tabla A contribuye de alguna manera a mitigar este riesgo, porque los pacientes reciben la dosis según el peso corporal. Sin embargo, dosis muy bajas de gonadotropinas están potencialmente asociadas con un reclutamiento folicular inadecuado y una respuesta ovárica deficiente. Por lo tanto, existe el riesgo de que la dosificación de acuerdo con el protocolo de la Tabla A pueda conducir a que pacientes muy ligeras de peso con una HAM alta reciban una dosis de FSH que puede ser sub-óptima desde una perspectiva de eficacia. Por lo tanto, existe la necesidad de una dosificación eficaz en pacientes más ligeras de peso (peso < 60 kg) con una HAM alta mientras se reduce el riesgo de sobre-estimulación y el SHEO en estas pacientes (que pueden ser más propensas a este riesgo porque tienen una HAM alta y bajo peso corporal).

La presente solicitante identificó pacientes en el ensayo japonés de fase 2 arriba mencionado (véase también el Ejemplo 2 que figura más adelante) que (en base a la HAM y el peso corporal) habrían recibido < 6 µg de FE 999049 de acuerdo con el régimen de dosificación individualizado de FE 999049 establecido en la Tabla A, pero en realidad recibieron 6 µg de FE 999049 o 150 UI de FOLLISTIM según la asignación al azar. Este fue sólo un número muy limitado de pacientes (5 pacientes en el grupo de 6 µg FE 999049 y 3 pacientes en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM).

Sorprendentemente, no se observó una respuesta ovárica de 15 ovocitos o más en ninguna de las 5 pacientes del grupo de 6 µg de FE 999049, sino en 2 de 3 pacientes (66,7 %) en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM. También sorprendentemente, no se observó un desarrollo folicular excesivo que requiriera activación con agonista de GnRH en ninguna de las 5 pacientes en el grupo de 6 µg de FE 999049, sino en 1 de 3 pacientes (33,3 %) en el grupo de 150

UI de FOLLISTIM. Se notificó un SHEO temprano en 1 de 5 pacientes (20,0 %) en el grupo de 6 µg de FE 999049 y en 1 de 3 pacientes (33,3 %) en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM. Estos datos respaldan el uso seguro y eficaz de 6 µg de FE 999049 en pacientes japoneses de FIV/IICE, incluyendo las pacientes con un peso corporal < 60 kg y una HAM ≥ 15 pmol/L.

La solicitante descubrió, sorprendentemente, que es posible especificar una dosis mínima de 6 µg para tener en cuenta el menor peso corporal en la población japonesa, con la intención de evitar la infradosificación de las pacientes japonesas con un bajo peso corporal y, con ello, mantener la eficacia en estas pacientes. Evitando al mismo tiempo efectos secundarios tales como el SHEO. Se apreciará que este efecto técnico se aplica a cualquier población asiática o, de hecho, cualquier población que incluya pacientes con un bajo peso corporal y una HAM alta, independientemente del fondo étnico de los pacientes.

De acuerdo con la presente invención, en un primer aspecto, se proporciona una composición (p. ej., una composición farmacéutica) para uso en el tratamiento de la infertilidad en un paciente (p. ej., una paciente) que tiene una HAM ≥ 26 pmol/L y un peso corporal < 42 kg, comprendiendo la composición una dosis diaria de 6 a 8 µg de FSH recombinante. Preferiblemente, la composición comprende una dosis diaria de 6 µg de FSH recombinante.

De acuerdo con la presente invención, en un segundo aspecto, se proporciona una composición (p. ej., una composición farmacéutica) para uso en el tratamiento de la infertilidad en un paciente (p. ej., una paciente) que tiene una HAM ≥ 40 pmol/L y un peso corporal < 52 kg, comprendiendo la composición una dosis diaria de 6 a 8 µg de FSH recombinante.

El tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso (o pasos) para determinar la concentración de HAM en suero y el peso corporal del paciente. El tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de administrar la dosis al paciente que tiene la concentración de HAM en suero y el peso corporal definidos. Por ejemplo, el tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso (o pasos) para determinar la concentración de HAM en suero y el peso corporal del paciente, y un paso de administrar la dosis al paciente que tiene pmol/L una HAM ≥ 40 pmol/L y un peso corporal < 52 kg, por ejemplo < 50 kg, por ejemplo < 45 kg.

El paso de determinar la concentración de HAM en suero del paciente puede tener lugar hasta doce meses antes de que la dosis se administre por primera vez al paciente. Preferiblemente, la concentración de HAM en suero del paciente se determina (mide) mediante el inmunoensayo ELECSYS AMH Plus (disponible en Roche, de Suiza, véase www.roche.com). El paso de determinar el peso corporal del paciente puede tener lugar justo antes (p. ej., 0 a 2 días antes) de la primera administración de la dosis al paciente. El paso de determinar el peso corporal del paciente puede utilizar balanzas, como son bien conocidas.

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

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

de HAM en suero y el peso corporal del paciente y un paso de administrar la dosis al paciente que tiene una HAM \geq 26 pmol/L y un peso corporal $<$ 42 kg.

- 5 De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona una composición (p. ej., una composición farmacéutica) para utilizarse para el tratamiento de la infertilidad en un paciente (p. ej., una paciente identificado (antes del tratamiento) como que tiene una HAM \geq 26 pmol/L e identificado (antes del tratamiento) como que tiene un peso corporal $<$ 42 kg, comprendiendo la composición una dosis diaria de 6 a 8 μ g de FSH recombinante. Preferiblemente, la composición comprende una dosis diaria de 6 μ g de FSH recombinante.
- 10 El tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de identificar al paciente (antes del tratamiento) en base a la concentración de HAM en suero y el peso corporal del paciente. El tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de administrar la dosis al paciente identificado como que tiene la concentración de HAM en suero y el peso corporal. Por ejemplo, el tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de identificar al paciente (antes del tratamiento) en base a la concentración de HAM en suero y el peso corporal del paciente y un paso de administrar la dosis al paciente identificado (antes del tratamiento) como que tiene una HAM \geq 26 pmol/L (por ejemplo una HAM \geq 28 pmol/L, por ejemplo una HAM \geq 40 pmol/L) e identificado (antes del tratamiento) como que tiene un peso corporal $<$ 42 kg (por ejemplo $<$ 40 kg, por ejemplo, $<$ 31,5 kg).
- 15 El paso de identificar al paciente (antes del tratamiento), basado en la concentración de HAM en suero y el peso corporal del paciente puede tener lugar justo antes (p. ej., 0 a 2 días antes) de administrar primero la dosis al paciente. El paso de identificar al paciente se puede basar en la concentración de HAM en suero previamente determinada (p. ej., una concentración de HAM en suero determinada hasta doce meses antes de administrar primero la dosis al paciente). Preferiblemente, la concentración de HAM del paciente se determina (mide) mediante el inmunoensayo ELECSYS AMH Plus (disponible de Roche, de Suiza, véase www.roche.com). El paso de identificar el paciente se puede basar en un peso corporal del paciente determinado justo antes (p. ej., 0 a 2 días antes) de administrar primero la dosis al paciente. El paso de determinar el peso corporal del paciente puede utilizar balanzas como son bien conocidas.
- 20 La composición (p. ej., composición farmacéutica) puede utilizarse para el tratamiento de la infertilidad en un paciente identificado (antes del tratamiento) que tiene un peso corporal, por ejemplo, $<$ 52 kg, por ejemplo $<$ 50 kg, por ejemplo $<$ 45 kg, por ejemplo $<$ 42 kg, por ejemplo $<$ 31,5 kg. La composición (p. ej., composición farmacéutica) puede utilizarse para el tratamiento de la infertilidad en un paciente identificado (antes del tratamiento) que tiene un peso corporal de 40 a 42 kg, por ejemplo para el tratamiento de la infertilidad en un paciente identificado (antes del tratamiento) que tiene una HAM \geq 26 pmol/L (por ejemplo, una HAM \geq 28 pmol/L por ejemplo, una HAM \geq 30 pmol/L, por ejemplo, una HAM \geq 40 pmol/L).
- 25 Preferiblemente, la composición (p. ej., composición farmacéutica) es para utilizarse para el tratamiento de la infertilidad en un paciente identificado (antes del tratamiento) que tiene un peso corporal, $<$ 42 kg (por ejemplo $<$ 40 kg, por ejemplo $<$ 31,5 kg) e identificado (antes del tratamiento) que tiene una HAM \geq 26 pmol/L (por ejemplo, una HAM \geq 28 pmol/L, por ejemplo, una HAM \geq 30 pmol/L, por ejemplo, una HAM \geq 40 pmol/L). En este ejemplo, el tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de identificar al paciente (antes del tratamiento) en base a la concentración de HAM en suero y el peso corporal del paciente, y un paso de administrar la dosis al paciente identificado (antes del tratamiento) como que tiene una HAM \geq 26 pmol/L e identificado (antes del tratamiento) como que tiene un peso corporal $<$ 42 kg.
- 30 40 La FSH es una FSH recombinante (rFSH). Preferiblemente, la rFSH (p. ej., FSH recombinante derivada de una línea celular humana) incluye la sialilación α 2,3 y α 2,6. La FSH (rFSH) para su uso de acuerdo con la invención puede tener de un 1 % a un 99 % de la sialilación total que sea una sialilación α 2,3. La FSH (rFSH) de acuerdo con la invención puede tener de un 1 % a un 99 % de la sialilación total que sea una sialilación α 2,6. Preferiblemente, del 80 al 95 %, por ejemplo del 80 al 90 %, por ejemplo del 82 al 89 %, por ejemplo del 85 al 89 % de la sialilación total es sialilación α 2,3. Preferiblemente, del 5 al 20 %, por ejemplo del 10 al 20 %, por ejemplo del 11 al 18 %, por ejemplo del 11 al 15 % de la sialilación total es sialilación α 2,6. La sialilación se refiere a la cantidad de residuos siálicos presentes en las estructuras de tipo carbohidrato de la FSH. La sialilación α 2,3 se refiere a la sialilación en la posición 2,3 (como se conoce bien en la técnica) y la sialilación α 2,6 en la posición 2,6 (que también se conoce bien en la técnica). Por lo tanto, la expresión "un % de la sialilación total puede ser una sialilación α 2,3" se refiere al % del número total de residuos de ácido siálico presentes en la FSH que están sialilados en la posición 2,3. La expresión "un % de la sialilación total que sea una sialilación α 2,6" se refiere al % del número total de residuos de ácido siálico presentes en la FSH que están sialilados en la posición 2,6. La rFSH puede estar presente como una única isoforma o como una mezcla de isoformas.
- 45 50 55 60 De acuerdo con la presente invención, en un aspecto adicional, se proporciona un medicamento para el tratamiento de la infertilidad en un paciente (p. ej., japonés, chino, coreano, indio) que comprende hormona estimulante del folículo (FSH), FSH recombinante; en donde el medicamento se administra a un paciente (p. ej., japonés, chino, coreano,
- 65 La composición puede utilizarse para el tratamiento de la infertilidad en un paciente asiático (p. ej., un paciente japonés, chino, coreano, indio, por ejemplo un paciente de etnia Han, Yamato o coreana).

indio) identificado (antes del tratamiento) como que tiene una concentración de HAM en suero de ≥ 26 pmol/L e identificado (antes del tratamiento) como que tiene un peso corporal inferior a 42 kg; y en donde el medicamento se administra a una dosis diaria de 8 μ g de FSH recombinante. La dosis diaria es de 6 a 8 μ g de FSH recombinante. Preferiblemente, la dosis diaria es de 6 μ g de FSH recombinante.

- 5 El tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de identificar el paciente (antes del tratamiento) basado en la concentración de HAM en suero y el peso corporal del paciente. El tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de administrar la dosis al paciente identificado que tiene la concentración de HAM en suero y el peso corporal definidos. Por ejemplo, el tratamiento de la infertilidad puede incluir un paso de identificar el paciente (antes del tratamiento) basado en la concentración de HAM en suero y el peso corporal del paciente, y un paso de administrar la dosis al paciente identificado (antes del tratamiento) que tiene una HAM ≥ 26 pmol/L (por ejemplo, una HAM ≥ 28 pmol/L, por ejemplo una HAM ≥ 40 pmol/L) e identificado (antes del tratamiento) que tiene un peso corporal $< < 42$ kg.
- 10
- 15 El paso de identificar al paciente (antes del tratamiento) basado en la concentración de HAM en suero y el peso corporal del paciente puede tener lugar justo antes (p. ej., 0 a 2 días antes) de la primera administración de la dosis al paciente. El paso de identificar al paciente puede basarse en una concentración de HAM en suero determinada previamente (p. ej., una concentración de HAM en suero determinada hasta doce meses antes de que la dosis se administre por primera vez al paciente). Preferiblemente, la concentración de HAM en suero del paciente se determina (mide) mediante el inmunoensayo ELECSYS AMH Plus (disponible en Roche, de Suiza, véase www.roche.com). El paso de identificar al paciente puede basarse en un peso corporal del paciente determinado justo antes (p. ej., 0 a 2 días antes) de la primera administración al paciente. El paso de determinar el peso corporal del paciente puede utilizar balanzas, como son bien conocidas.
- 20
- 25 En esta memoria, "día uno de tratamiento", también denominado "día uno de estimulación", se refiere al primer día en que se administra al paciente la dosis de FSH (p. ej. recombinante). El día uno 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 día uno 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 es bien conocido en la técnica.
- 30 La dosis de FSH comienza el día uno de tratamiento y puede continuar durante dos a veinte días, por ejemplo, continuar durante 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 días. La dosis de FSH comienza el día uno del tratamiento y puede continuar durante siete a trece días, por ejemplo de nueve a trece días, por ejemplo de 10 a 13 días, por ejemplo de 10 a 11 días. La dosis de FSH se puede administrar a una dosis equivalente a las dosis diarias arriba mencionadas. Por ejemplo, la composición puede ser para la administración a una dosis de 18 μ g de FSH cada tres días (p. ej., para la administración los días 1, 4, 7 y así sucesivamente).
- 35
- 40 La composición (p. ej., composición farmacéutica) o medicamento puede administrarse después del pre-tratamiento del paciente con una composición farmacéutica (diferente) que suprime la producción de gonadotropina endógena antes del día uno del tratamiento con FSH (p. ej., después de que el sujeto haya sido (pre-)tratado con un esteroide, un agonista de GnRH, un antagonista de GnRH, etc.). En esta memoria, el término "pre-tratado" o "pre-tratamiento" se refiere a la administración de la composición farmacéutica que suprime la producción de gonadotropina endógena antes del día uno del tratamiento con FSH y GCh. Esto es bien conocido en la técnica. Por lo tanto, la composición (p. ej., composición farmacéutica) o medicamento puede ser para la administración de 12 a 16, p. ej., de 13 a 15, p. ej., 14 días después de la administración de (p. ej., después del inicio de la administración de, p. ej., después del inicio de la administración diaria de) un agonista de GnRH (p. ej., Synarel, Lupron, Decapeptyl). El producto puede administrarse con un agonista de GnRH.
- 45
- 50 En otros ejemplos, la composición (p. ej., composición farmacéutica) o medicamento puede ser para la administración antes de la administración de un antagonista de GnRH (p. ej., ganirelix, cetrorelix), por ejemplo para la 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.
- 55 Preferiblemente, la composición (p. ej., composición farmacéutica) o medicamento es para la administración antes de la administración de una dosis alta (ovulatoria) de GCh (por ejemplo, 4.000 a 11.000 UI de GCh, p. ej., 5.000 UI de GCh, 10.000 UI de GCh, etc.; o de 150 a 350 microgramos de GCh recombinante, por ejemplo 250 microgramos de GCh recombinante) para inducir la maduración folicular final.
- 60 Las dosis anteriores pueden ser para el tratamiento de la infertilidad en el primer protocolo de estimulación del paciente (sujeto). Se apreciará que para ciclos de estimulación posteriores, las dosis se pueden ajustar de acuerdo con la respuesta ovárica real en el primer ciclo.
- 65 La solicitante ha ideado protocolos de EOC "individualizados" en los que se utilizan dosis específicas de FSH recombinante que tienen características específicas para tratar a los pacientes en función de sus concentraciones específicas de HAM, aumentando con ello la probabilidad de una respuesta adecuada a la estimulación (p. ej., en pacientes que tienen un potencial de respuesta bajo) y/o un riesgo reducido de SHEO (p. ej., en pacientes clasificados como respondedores altos o excesivos).

- La concentración en suero de HAM se puede determinar (p. ej., medir) mediante cualquier método conocido en la técnica. La concentración en suero de HAM puede medirse utilizando el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas AMH Gen-II, un kit (Beckman Coulter, Inc., Webster, Texas). Este ensayo puede detectar concentraciones de HAM superiores a 0.57 pmol/L con un límite de cuantificación mínimo de 1.1 pmol/L. La concentración en suero de HAM puede medirse utilizando el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas AMH Gen-II (Beckman Coulter, Inc., Webster, Texas). Preferiblemente, la concentración de HAM en suero se mide utilizando el ensayo Elecsys® AMH de Roche Diagnostics. Se pueden utilizar otros ensayos.
- 5 10 En esta memoria, los valores de HAM en suero se indican por lo general en pmol/L. Estos se pueden convertir en ng/mL utilizando la ecuación de conversión 1 ng/ml de HAM = 7.1 pmol/L de HAM.
- 15 En esta memoria, los términos "paciente" y "sujeto" se utilizan indistintamente. En esta memoria, la expresión "tratamiento de la infertilidad" incluye el tratamiento de la infertilidad mediante estimulación ovárica controlada (EOC) o métodos que incluyen un paso o etapa de estimulación ovárica controlada (EOC), por ejemplo, inseminación intrauterina (IUI), fertilización in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IICP). La expresión "tratamiento de la infertilidad" incluye el tratamiento de la infertilidad mediante inducción de la ovulación (IO) o mediante métodos que incluyen un paso o etapa de inducción de la ovulación (IO). La expresión "tratamiento de la infertilidad" incluye el tratamiento de la infertilidad en un sujeto que padece una infertilidad inexplicable o tubular, que incluye el tratamiento de la infertilidad en un sujeto que padece endometriosis, por ejemplo, endometriosis de estadio I o estadio II, y/o en un sujeto que padece infertilidad anovulatoria, por ejemplo, infertilidad anovulatoria de tipo II según la OMS, y/o en un sujeto con una pareja con infertilidad de factor masculino. El producto (o la composición) puede ser para (uso en) el tratamiento de la infertilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que padece endometriosis, por ejemplo, en un sujeto que padece endometriosis de estadio I o estadio II, de acuerdo con lo definido por el sistema de clasificación de The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) para los diversos estadios de la endometriosis (estadio IV más grave; estadio I menos grave) [American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67:817-821.].
- 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 La composición o el medicamento puede ser para (uso en) el tratamiento de la infertilidad (y/o para la estimulación ovárica controlada) en un sujeto que tiene una concentración normal de FSH en suero de 1 a 16 UI/L, por ejemplo 1 a 12 UI/L, en la fase folicular temprana.
- La composición o el 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, de 25 a 37 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 BMI > 1 y un BMI < 35 kg/m², por ejemplo un sujeto que tiene un BMI > 18 y un BMI < 25 kg/m², por ejemplo, un sujeto que tiene un BMI > 20 y un BMI < 25 kg/m².
- La rFSH puede producirse o expresarse en una línea celular humana, por ejemplo, una línea celular Per.C6, una línea celular HEK293, una línea celular HT1080, etc. Esto puede simplificar el método de producción (y hacer que este sea más eficaz) porque la manipulación y el control, p. ej., del medio de crecimiento celular para mantener la sialilación pueden ser menos críticos que con los procesos conocidos. El método también puede ser más eficaz porque se produce una pequeña cantidad de rFSH básica en comparación con la producción de productos de rFSH conocidos; se produce una rFSH más ácida y la separación/eliminación de la FSH básica es menos problemática. La rFSH puede producirse o expresarse en una línea celular PER.C6®, una línea celular derivada de PER.C6® o una línea celular PER.C6® modificada. La rFSH que se produce o expresa en una línea celular humana (p. ej., línea celular PER.C6®, línea celular HEK293, línea celular HT1080, etc.) incluirá algunos ácidos siálicos con enlace α2,6 (sialilación α2,6) proporcionados por sialiltransferasa endógena [de la línea celular] e incluirá algunos ácidos siálicos con enlace α2,3 (sialilación α2,3) proporcionados por la actividad de sialiltransferasa endógena. La línea celular se puede modificar utilizando una α2,6-sialiltransferasa. Como alternativa o de forma adicional, la rFSH puede incluir ácidos siálicos con enlace α2,6 (sialilación α2,6) proporcionados por la actividad de sialiltransferasa endógena [de la línea celular]. En la presente, la expresión «FSH recombinante derivada de seres humanos» se refiere a FSH recombinante que se produce o expresa en una línea celular humana (por ejemplo FSH recombinante obtenida modificando mediante energía genética una línea celular humana).
- La rFSH se puede producir utilizando α2,3- y/o α2,6-sialiltransferasa. En un ejemplo, la rFSH se produce utilizando α2,3- sialiltransferasa. La rFSH puede incluir ácidos siálicos con enlace α2,6 (sialilación α2,6) proporcionados por la actividad de sialiltransferasa endógena.
- La composición puede ser una composición farmacéutica. La composición farmacéutica es para el tratamiento de la infertilidad. El tratamiento de la infertilidad puede comprender tecnologías de reproducción asistida (TRA), inducción de la ovulación o inseminación intrauterina (IUI). La composición farmacéutica se puede utilizar, por ejemplo, en indicaciones médicas en las que se utilizan preparados de FSH.

- La composición o el medicamento se puede formular en composiciones bien conocidas para cualquier vía de administración de fármacos, p. ej., oral, rectal, parenteral, transdérmica (p. ej., tecnología de parches), intravenosa, intramuscular, subcutánea, intrasusternal, intravaginal, intraperitoneal, local (polvos, ungüentos o gotas) o como un espray bucal o nasal. Una composición típica comprende un soporte farmacéuticamente aceptable, tal como una solución 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.
- 5 Ejemplos de soportes, diluyentes, disolventes o vehículos farmacéuticos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Las composiciones o los medicamentos de la presente invención también pueden contener aditivos tales como, pero no limitados a conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, tensioactivos y agentes dispersantes. Se pueden incluir agentes antibacterianos y antifúngicos para evitar 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 prefiere alcohol bencílico, fenol y/o m-cresol; sin embargo, el conservante no se limita de ningún modo a estos ejemplos. Además, podría ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares.
- 10 Ejemplos de soportes, diluyentes, disolventes o vehículos farmacéuticos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, aceites vegetales (tales como aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Las composiciones o los medicamentos de la presente invención también pueden contener aditivos tales como, pero no limitados a conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, tensioactivos y agentes dispersantes. Se pueden incluir agentes antibacterianos y antifúngicos para evitar 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 prefiere alcohol bencílico, fenol y/o m-cresol; sin embargo, el conservante no se limita de ningún modo a estos ejemplos. Además, podría ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares.
- 15 La composición o el medicamento puede comprender, además, una sal que comprende un catión de metal alcalino farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en sales de Na^+ o K^+ , o una combinación de los mismos. Preferiblemente, la sal es una sal de Na^+ , por ejemplo, NaCl o Na_2SO_4 .
- 20 Preferiblemente, la composición o el medicamento comprende FSH recombinante y uno o más de polisorbato 20, L-metionina, fenol, tampón sulfato disódico y fosfato sódico.
- 25 En algunos casos, para conseguir una acción prolongada, resulta deseable ralentizar la absorción de FSH (y otros principios activos, si están presentes) a partir de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfó con poca solubilidad en agua. Entonces, la tasa de absorción de FSH depende de su tasa de disolución que, a la vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una forma de la combinación de FSH administrada por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo la combinación de FSH en un vehículo oleoso. Se pueden preparar formas de liberación sostenida inyectables formando matrices microencapsuladas de la FSH (y otros agentes, si están presentes) en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólico. Dependiendo de la proporción de FSH respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la tasa de liberación de FSH. Los ejemplos de polímeros biodegradables incluyen polivinilpirrolidona, poli(ortoésteres), poli(anhidridos), etc. Las formulaciones inyectables de liberación sostenida también se preparan atrapando la FSH en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.
- 30 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante una filtración a través de un filtro que retenga las 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 su uso. Las formulaciones inyectables se pueden suministrar en cualquier envase adecuado, p. ej., un vial, una jeringa pre-cargada, cartuchos para inyección y similares.
- 35 La composición o el medicamento se puede formular para un solo uso o para un uso múltiple (dosis múltiples). Si la composición o el medicamento se formula para usos múltiples, se prefiere que se incluya un conservante. Si se incluye un conservante, se prefiere alcohol bencílico, fenol y/o m-cresol; sin embargo, el conservante no se limita de modo alguno a estos ejemplos. La composición o el medicamento formulado de un solo uso o de uso múltiple puede comprender, además, una sal que comprende un catión de metal alcalino farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en sales de Na^+ o K^+ , o una combinación de los mismos. Preferiblemente, la sal es una sal de Na^+ , por ejemplo, NaCl o Na_2SO_4 .
- 40 La composición o el medicamento pueden incluirse en un recipiente tal como un vial, un cartucho pre-cargado (p. ej., para una sola administración o un uso múltiple) o un dispositivo de inyección tal como una "pluma" para, p. ej., la administración de múltiples dosis.
- 45 La composición o el medicamento puede ser una formulación (p. ej., formulación inyectable) que incluye FSH (opcionalmente con GCh, HL, actividad de HL, etc.). La actividad de HL, si está presente, puede originarse a partir de HL o gonadotropina coriónica humana, GCh. Si hay más de un principio activo presente (es decir, FSH y, p. ej., GCh o HL), estos pueden ser adecuados para una administración por separado o conjunta. Si se administran por separado, la administración puede ser secuencial. La composición o medicamento se puede suministrar en cualquier envase apropiado. Por ejemplo, una composición o un medicamento puede incluir un cierto número de recipientes (p. ej., jeringas o viales pre-cargados) que contienen FSH o GCh, o una combinación (o combinación) tanto de FSH como de GCh. La GCh puede ser GCh recombinante o GCh urinaria. Si la composición o el medicamento incluye un cierto

número de recipientes (p. ej., jeringas o viales pre-cargados) que contienen FSH, p. ej., FSH recombinante, cada uno de los recipientes puede incluir la misma cantidad de FSH. Uno o más envases pueden incluir diferentes cantidades de FSH. Las jeringas o viales se pueden envasar en un envase de tipo blister u otros medios para mantener su esterilidad. Cualquier composición o medicamento puede contener opcionalmente instrucciones para usar las

5 formulaciones de FSH (y, p. ej., GCh si está presente). El pH y la concentración exacta de los diferentes componentes de la composición farmacéutica se ajustan de acuerdo con la práctica rutinaria en este campo. Véase THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICS de GOODMAN y GILMAN, 7^a ed. En una realización preferida, la composición o el medicamento de la invención se suministran como composiciones para administración parenteral.

10 Métodos generales para la preparación de las formulaciones parenterales son conocidos en la técnica y se describen en REMINGTON; THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, supra, en las páginas 780-820. Las composiciones parenterales se pueden suministrar en una formulación líquida o como un sólido, que se mezclará con un medio inyectable estéril justo antes de su administración. En una realización especialmente preferida, las composiciones parenterales se suministran en una forma farmacéutica unitaria para facilitar su administración y conseguir uniformidad de la dosis.

15 La FSH es una FSH recombinante (rFSH). Preferiblemente, la rFSH (p. ej., FSH recombinante derivada de una línea celular humana) incluye la sialilación α 2,3 y α 2,6. La FSH (rFSH) de la presente invención para su uso puede tener de un 1 % a un 99 % de la sialilación total que sea una sialilación α 2,3. La FSH (rFSH) de la presente invención para su uso puede tener de un 1 % a un 99 % de la sialilación total que sea una sialilación α 2,6. Preferiblemente, del 80 al 20 95 %, por ejemplo del 80 al 90 %, por ejemplo del 82 al 89 %, por ejemplo del 85 al 89 % de la sialilación total es sialilación α 2,3. Preferiblemente, del 5 al 20 %, por ejemplo del 10 al 20 %, por ejemplo del 11 al 18 %, por ejemplo del 11 al 15 % de la sialilación total es sialilación α 2,6. La sialilación se refiere a la cantidad de residuos siálicos presentes en las estructuras de tipo carbohidrato de la FSH. La sialilación α 2,3 se refiere a la sialilación en la posición 2,3 (como se conoce bien en la técnica) y la sialilación α 2,6 en la posición 2,6 (que también se conoce bien en la técnica). Por lo tanto, la expresión "un % de la sialilación total puede ser una sialilación α 2,3" se refiere al % del número total de residuos de ácido siálico presentes en la FSH que están sialilados en la posición 2,3. La expresión "un % de la sialilación total que sea una sialilación α 2,6" se refiere al % del número total de residuos de ácido siálico presentes en la FSH que están sialilados en la posición 2,6. La rFSH puede estar presente como una única isoforma o como una mezcla de isoformas.

30 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición para uso en el tratamiento de la infertilidad en un paciente que tiene una HAM \geq 40 pmol/L y un peso corporal $<$ 52 kg, comprendiendo la composición una dosis diaria de 6 a 8 μ g de FSH recombinante. Preferiblemente, el paciente tiene (se identifica que tiene) un peso corporal $<$ 52 kg, por ejemplo $<$ 50 kg, por ejemplo $<$ 45 kg y tiene (se identifica que tiene) una HAM \geq 40 pmol/L.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición para uso en el tratamiento de la infertilidad en un paciente que tiene una HAM \geq 26 pmol/L y un peso corporal $<$ 42 kg, comprendiendo la composición una dosis diaria de 6 a 8 μ g de FSH recombinante.

40 Descripción detallada de la invención

La presente invención se describirá ahora con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos y a la Figura 1, que presenta el peso corporal y la HAM de todos los pacientes en el ensayo clínico japonés de Fase II comentado en el análisis retrospectivo del Ejemplo 3, e indica si el protocolo de la dosis establecido en la Tabla A anterior especificaría una dosis de $<$ 6 μ g de Rekovelle ® (rombos) o \geq 6 μ g de Rekovelle.

EJEMPLO 1 - Rekovelle

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

55 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 de Ferring Pharmaceuticals de Drayton Hall, Church Road, West Drayton, UB7 7PS, Reino Unido.

La sustancia activa de Rekovelle ® es folitropina delta (FE999049). Rekovelle está altamente sialilado e incluye sialilación α 2,3 y α 2,6, siendo aproximadamente el 85 % a 90 % de la sialilación total sialilación α 2,3 y siendo aproximadamente el 10 % a 15 % de la sialilación total sialilación α 2,6.

60 REKOVELLE es una solución para inyección (inyección) transparente e incolora. Está disponible en envases de 1 cartucho y 3 agujas de inyección de pluma. Cada uno de los cartuchos multidosis contiene 12 microgramos de folitropina delta en 0,36 mililitros de solución. Un mililitro de solución contiene 33,3 microgramos de folitropina delta en cada mililitro de solución. Los demás componentes son fenol, polisorbato 20, L-metionina, sulfato de sodio decahidrato, fosfato disódico dodecahidrato, ácido fosfórico concentrado, hidróxido de sodio y agua para inyecciones.

65

Ejemplo 2 - Un ensayo aleatorio, ciego al evaluador, estratificado (HAM), dosis-respuesta en pacientes japonesas de FIV/IICE sometidas a estimulación ovárica controlada con folitropina delta

5 Se realizó un ensayo aleatorizado, controlado, ciego al evaluador, de grupos paralelos, multicéntrico de fase 2, estratificado con hormona anti-mülleriana (HAM) en pacientes de FIV/IICE en Japón, con el propósito de determinar la relación dosis-respuesta de FE 999049 y el número de ovocitos recuperados. La asignación al azar se estratificó de acuerdo con las concentraciones de HAM en el rastreo; HAM baja (5,0-14,9 pmol/L) o HAM alta (15,0-44,9 pmol/L).

10 Hubo 158 pacientes, de 20 a 39 años (edad media 33,7 años) sometidos a COS con tres concentraciones de dosis de FE 999049, folitropina delta (Ferring Pharmaceuticals). Las dosis de FE 999049 fueron 6 µg/día, 9 µg/día y 12 µg/día y también se incluyó como control una terapia estándar del producto rFSH aprobado (FOLLISTIM, MSD, 150 UI/día). En la actualidad, la folitropina beta (FOLLISTIM) es el único medicamento aprobado en Japón para la estimulación ovárica controlada en ciclos de FIV/IICE.

15 15 Los pacientes fueron asignados al azar a dosis fijas de 6 µg/día, 9 µg/día y 12 µg/día de FE 999049 (n = 117) o 150 UI de folitropina beta (n = 41). La asignación al azar se estratificó de acuerdo con la concentración de HAM [HAM baja = 5,0-14,9 pmol/L; HAM alta = 15,0 a 44,9 pmol/L; Elecsys ® AMH, Roche Diagnostics]. La gonadotropina se inició el día 2-3 del ciclo menstrual. Ganrelix 0,25 mg/día añadido desde el día 6 de estimulación y el desencadenamiento de la maduración folicular final se realizó el día en que se observaron ≥ 3 folículos con un diámetro ≥ 17 mm. El SHEO se evaluó utilizando la clasificación de Golan.

20 25 La dosis diaria se fijó durante todo el período de estimulación. Se observó una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa para FE 999049 con respecto al número de ovocitos recuperados para la población global y para cada uno de los estratos de aleatorización de HAM. Se lograron tasas de embarazo aceptables con todas las dosis de FE 999049.

30 30 Los pacientes no recibieron la dosis por peso corporal en este ensayo y ningún paciente recibió una dosis inferior a 6 µg/día de FE 999049. No se identificó paciente alguno en este ensayo antes del tratamiento mediante la combinación de HAM y el peso corporal.

Ejemplo 3 Retro-Análisis del Ensayo de Fase II

35 En muchos países asiáticos (por ejemplo, Japón, China, Corea del Sur e India), muchas mujeres tienen un peso corporal bajo, en comparación con las mujeres de EE.UU. y Europa Occidental. Por lo tanto, existe el riesgo de que la administración de una dosis fija, adecuada para la población general de Europa, a pacientes asiáticas/japonesas, pueda conducir a que estas pacientes más ligeras de peso reciban una dosis de FSH que sea alta en términos de dosis/kg de peso corporal. Esto, a su vez, podría conducir a un riesgo de respuesta excesiva y SHEO en estas pacientes. Los protocolos tradicionales de FSH de "dosis fija" pueden ser un factor en algunas tasas altas de SHEO reseñadas en estudios en Japón.

40 45 50 55 60 40 El protocolo de dosis establecido en la Tabla A anterior contribuye de alguna manera a mitigar este riesgo, porque los pacientes reciben la dosis según el peso corporal. Sin embargo, dosis muy bajas de gonadotropinas están potencialmente asociadas con un reclutamiento folicular inadecuado y una respuesta ovárica deficiente. Por lo tanto, existe el riesgo de que la dosificación de acuerdo con el protocolo de la Tabla A pueda conducir a que pacientes muy ligeras de peso con una HAM alta reciban una dosis de FSH que puede ser sub-óptima desde una perspectiva de eficacia. Por lo tanto, existe la necesidad de una dosificación eficaz en pacientes más ligeras de peso (peso < 60 kg) con una HAM alta mientras se reduce el riesgo de sobre-estimulación y el SHEO en estas pacientes (que pueden ser más propensas a este riesgo porque tienen una HAM alta y bajo peso corporal).

50 En general, en el ensayo japonés de fase 2, no hubo problemas de seguridad con la dosis de FE 999049 de 6 µg. El perfil de seguridad de los pacientes del ensayo japonés de fase 2 que tenían un peso corporal < 60 kg se ha investigado de forma retrospectiva. Como contexto para las observaciones en el grupo de 6 µg de FE 999049, también se muestran los datos del grupo de terapia de referencia con FOLLISTIM. La Tabla 1 muestra los parámetros de seguridad relevantes para la respuesta ovárica.

55 *Tabla 1 Comparación de los Parámetros de Seguridad de la Respuesta Ovárica para Sujetos < 60 kg expuestos a 6 µg de FE 999049 o 150 UI de FOLLISTIM --- en general*

	FE 999049 6 ug (N=29)		FOLLISTIM 150 UI (N=33)	
	n	%	n	%
SHEO temprano	4	13,8 %	8	24,2 %
SHEO Moderado/Grave Temprano	3	10,3 %	7	21,2 %

	FE 999049 6 ug (N=29)		FOLLISTIM 150 UI (N=33)	
	n	%	n	%
Activación de agonistas de GnRH			1	3,0 %
15-19 ovocitos recuperados	1	3,4 %	5	15,2 %
>= 20 ovocitos recuperados			2	6,1 %

Entre los pacientes con un peso corporal < 60 kg, el número total de pacientes con un SHEO temprano fue 4 (13,8 %) en el grupo de 6 µg de FE 999049 y 8 (24,2 %) en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM. Se notificó un SHEO moderado/grave temprano en 3 (10,3 %) pacientes y 7 (21,2 %) pacientes en los grupos de 6 µg de FE 999049 y 150 UI de FOLLISTIM, respectivamente. Además, el rendimiento de ovocitos por encima de la respuesta apropiada de 8-14 ovocitos solo se observó en 1 (3,4 %) paciente en el grupo de 6 µg de FE 999049 en contraste con 7 (21,2 %) pacientes en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM. No se observó un desarrollo folicular excesivo en la medida en que se requirió la activación del agonista de GnRH en ningún paciente del grupo de 6 µg de FE 999049, pero sí ocurrió en 1 paciente del grupo de 150 UI de FOLLISTIM. Por lo tanto, el perfil de seguridad de la respuesta ovárica en pacientes que pesan < 60 kg parece mejorar con 6 µg de FE 999049 en comparación con 150 UI de FOLLISTIM.

La Tabla 1 cubre a todos los pacientes con un peso corporal < 60 kg, independientemente de la concentración de HAM. Todos los pacientes con una HAM < 15 pmol/L recibirán 12 µg de FE 999049. La situación en la que un paciente puede tener una dosis calculada < 6 µg, pero recibirá 6 µg, por lo tanto, solo es aplicable a pacientes con una HAM ≥ 15 pmol/L. Los datos de los pacientes del ensayo japonés de fase 2 que tenían un peso corporal < 60 kg y una HAM ≥ 15 pmol/L se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2 Comparación de los Parámetros de Seguridad de la Respuesta Ovárica para Sujetos < 60 kg expuestos a 6 µg de FE 999049 o 150 UI de FOLLISTIM --- Estrato de HAM Alto

	FE 999049 6 ug (N=18)		FOLLISTIM 150 UI (N=22)	
	n	%	n	%
SHEO temprano	4	22,2 %	7	31,8 %
SHEO Moderado/Grave Temprano	3	16,7 %	6	27,3 %
Activación de agonistas de GnRH			1	4,5 %
15-19 ovocitos recuperados	1	5,6 %	4	18,2 %
>= 20 ovocitos recuperados			2	9,1 %

Entre los pacientes con un peso corporal < 60 kg y una HAM ≥ 15 pmol/L, el número total de pacientes con un SHEO temprano fue 4 (22,2 %) en el grupo de 6 µg de FE 999049 y 7 (31,8 %) en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM. El SHEO moderado/grave fue la gravedad más común entre los casos de SHEO temprano y se reseñó en 3 (16,7 %) pacientes en el grupo de 6 µg de FE 999049 y 6 (27,3 %) pacientes en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM. Si bien solo 1 (5,6 %) paciente en el grupo de 6 µg de FE 999049 tuvo 15-19 ovocitos recuperados, este fue el caso de 4 (18,2 %) pacientes en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM, en donde adicionalmente 2 (9,1 %) pacientes tenían ≥ 20 ovocitos. La activación con agonista de GnRH debido a un desarrollo folicular excesivo no fue necesaria en el grupo de 6 µg de FE 999049, pero fue necesaria para 1 paciente en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM. Por lo tanto, la estimulación ovárica controlada con 6 µg de FE 999049 en pacientes que pesan < 60 kg y con una HAM ≥ 15 pmol/L se asoció con un menor riesgo de SHEO temprano y un menor riesgo de respuesta ovárica excesiva que la estimulación ovárica controlada con 150 UI de FOLLISTIM.

Con respecto al perfil de reacciones adversas en pacientes con un peso corporal < 60 kg, la frecuencia de eventos adversos que el investigador consideró relacionadas con el fármaco utilizado para la estimulación ovárica controlada fue del 20,7 % en el grupo de 6 µg de FE 999049 y del 33,3 % en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM. Entre los pacientes con un peso corporal < 60 kg y una HAM ≥ 15 pmol/L, la frecuencia de eventos adversos relacionados fue del 27,8 % en el grupo de 6 µg de FE 999049 y del 36,4 % en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM.

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

Finalmente, Ferring identificó los pacientes en el ensayo japonés de fase 2 que en base a la HAM y el peso corporal habrían recibido < 6 µg de FE 999049 de acuerdo con el régimen de dosificación individualizado de FE 999049 (Tabla A anterior), pero en realidad recibieron 6 µg de FE 999049 o 150 UI de FOLLISTIM según la asignación al azar. Este fue sólo un número muy limitado de pacientes (5 pacientes en el grupo de 6 µg de FE 999049 y 3 pacientes en el

grupo de 150 UI de FOLLISTIM), pero los datos de seguridad de la respuesta ovárica coincidieron con los presentados anteriormente. No se observó una respuesta ovárica de 15 ovocitos o más en ninguna de las 5 pacientes del grupo de 6 µg de FE 999049, sino en 2 de 3 pacientes (66,7 %) en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM. No se observó un desarrollo folicular excesivo que requiriera activación con agonista de GnRH en ninguna de las 5 pacientes en el grupo

5 de 6 µg de FE 999049, sino en 1 de 3 pacientes (33,3 %) en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM. Se notificó un SHEO temprano en 1 de 5 pacientes (20,0 %) en el grupo de 6 µg de FE 999049 y en 1 de 3 pacientes (33,3 %) en el grupo de 150 UI de FOLLISTIM.

10 En otras palabras, la solicitante descubrió, sorprendentemente, que es posible especificar una dosis mínima de 6 µg para tener en cuenta el menor peso corporal en la población japonesa, con la intención de evitar la infradosificación de las pacientes japonesas con un bajo peso corporal y, con ello, mantener la eficacia en estas pacientes, evitando al mismo tiempo efectos secundarios tales como el SHEO.

15 Además de los datos de seguridad y eficacia con 6 µg de FE 999049 en el ensayo japonés de fase 2 que respaldan la idoneidad de esta dosis, se han realizado simulaciones utilizando el modelo de dosis-respuesta que se ha estimado a partir del ensayo japonés de fase 2. El propósito de estas simulaciones es evaluar la diferencia esperada en el número de ovocitos con el régimen de dosificación propuesto con 6 µg como la dosis más baja en comparación con un régimen de dosificación con dosis permitidas de < 6 µg. De acuerdo con el peso corporal y las concentraciones de HAM de los 158 pacientes aleatorizados en el ensayo japonés de fase 2, 18 (11 %) recibirían con el régimen de dosificación propuesto una dosis de 6 µg en lugar de una dosis calculada < 6 µg. Todos estos pacientes tenían un peso corporal inferior a 52 kg y una HAM superior a 26 pmol/L, tal como se ilustra en la Figura 1, que presenta el peso corporal y la HAM de todos los pacientes del ensayo. La Figura 1 muestra a estos 18 pacientes con pequeños rombos (en lugar de cuadrados) en la parte inferior derecha de la figura.

20 25 En los 18 pacientes con una dosis calculada < 6 µg, la dosis media calculada es de 5,33 µg y el régimen de dosificación propuesto asciende, por lo tanto, a una dosis media un 13 % más alta en comparación con el régimen sin un mínimo (dosis media 6,0 µg en lugar de 5,33 µg).

30 35 Se espera que la respuesta ovárica se vea influenciada de manera beneficiosa al implementar 6 µg como dosis mínima. En pacientes con una dosis calculada < 6 µg, se prevé que más pacientes alcancen el objetivo de 8-14 ovocitos recuperados con el régimen de dosificación propuesto, en que 6 µg es la dosis mínima (48,0 % de los pacientes, frente al 44,8 % con el régimen sin una dosis mínima), tal como se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3 Resultado previsto en pacientes japoneses con dosis calculada < 6 µg de FE 999049

Resultado del tratamiento para FE 999049	No se ha establecido una dosis mínima	Dosis mínima de 6 µg	Diferencia
Pacientes con 8-14 ovocitos recuperados	44,8 %	48,0 %	+3,2 %

Por lo tanto, además de los datos observados del ensayo japonés de fase 2, las predicciones del modelo de la respuesta ovárica con el régimen de dosificación propuesto respaldan aún más la conveniencia de una dosis mínima de 6 µg.

40 45 En conclusión, el régimen de dosificación propuesto para FE 999049, que incluye la implementación de 6 µg como dosis mínima, es seguro y eficaz, y lo propone para el ensayo de fase 3 en Japón. Los datos de la fase 3 en pacientes japoneses con una dosis calculada < 6 µg se analizarán específicamente con el propósito de la revisión de PMDA para respaldar la eficacia y seguridad de 6 µg de FE 999049 en estos pacientes.

Ejemplo 10 - Ensayo Clínico de Fase 3 en Japón

METODOLOGÍA

50 55 Este será un ensayo multicéntrico, aleatorizado, ciego al evaluador, controlado, de grupos paralelos que evaluará la eficacia y seguridad de FE 999049 en su régimen de dosificación individualizado cuando se utiliza en pacientes japoneses de primer ciclo de 20-40 años de edad sometidos a estimulación ovárica controlada para FIV/IICE, siguiendo un protocolo de antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). El ensayo ha sido diseñado para demostrar la no inferioridad de FE 999049 frente a un producto rFSH aprobado en Japón, es decir, FOLLISTIM, con respecto al número de ovocitos recuperados.

60 Los sujetos serán evaluados dentro de los 60 días anteriores al inicio de la estimulación para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión. En el día 2-3 del ciclo menstrual, los sujetos serán asignados al azar en una relación de 1:1 a la estimulación ovárica controlada con FE 999049 o FOLLISTIM. La aleatorización se estratificará por centro y de acuerdo con las concentraciones de HAM en el rastreo (< 15 pmol/L y ≥ 15 pmol/L).

- A los sujetos asignados al azar a FE 999049 se les determinará su dosis individual de FE 999049 en base a su concentración de HAM en la selección y su peso corporal al inicio de la estimulación (véase más abajo). La dosis diaria de FE 999049 se fijará durante todo el período de estimulación. Para sujetos con una HAM < 15 pmol/L, la dosis diaria de FE 999049 es de 12 µg, independientemente del peso corporal. Para sujetos con una HAM ≥ 15 pmol/L, la dosis diaria de FE 999049 está en una escala continua que varía de 0,19 a 0,10 µg/kg, es decir, depende de la HAM real y del peso corporal. Esto se establece en la Tabla que figura más adelante. La dosis diaria mínima permitida de FE 999049 es de 6 µg y la dosis diaria máxima permitida de FE 999049 es de 12 µg. Los sujetos pueden ser tratados con FE 999049 durante un máximo de 20 días y no se permite la inercia.
- 5 10 Para los sujetos asignados al azar a FOLLISTIM, el régimen de dosificación está dentro del etiquetado (véase más abajo). La dosis inicial de FOLLISTIM es de 150 UI y se fija para los primeros cinco días de estimulación, después de lo cual puede ajustarse en 75 UI en función de la respuesta individual. La dosis máxima diaria permitida de FOLLISTIM es de 375 UI. Los sujetos pueden ser tratados con FOLLISTIM durante un máximo de 20 días y no se permite la inercia.
- 15 20 25 Durante la estimulación, los sujetos serán monitorizados por ultrasonido transvaginal en los días de estimulación 1 y 6 y en lo sucesivo al menos cada dos días. Cuando se observan 3 folículos de ≥ 15 mm, las visitas deben realizarse diariamente. Para prevenir un surgimiento prematuro de la hormona luteinizante (HL), se iniciará un antagonista de GnRH el día 6 de estimulación a una dosis diaria de 0,25 mg y se continuará durante todo el período de estimulación. El desencadenamiento de la maduración folicular final se realizará con 5.000 UI de gonadotropina coriónica humana urinaria (GCh) cuando se observen ≥ 3 folículos con un diámetro ≥ 17 mm. En caso de desarrollo folicular excesivo, definido como ≥ 25 folículos con un diámetro ≥ 12 mm, el ciclo debe cancelarse (*nota*: en el caso de 25-35 folículos con un diámetro ≥ 12 mm, se puede administrar un agonista de GnRH como desencadenante de la maduración folicular final). En caso de desarrollo folicular deficiente, definido como el investigador que juzga que ≥ 3 folículos con un diámetro ≥ 17 mm no se pueden alcanzar el día 20, el ciclo debe cancelarse.
- 30 35 40 La recuperación de los ovocitos tendrá lugar 36 h (± 2 h) después del desencadenamiento de la maduración folicular final y los ovocitos se pueden inseminar mediante FIV o IICE. La fertilización y el desarrollo embrionario se evaluarán desde la recuperación de los ovocitos hasta el día de la transferencia. Se transferirá un blastocisto de la mejor calidad disponible el día 5 después de la recuperación de los ovocitos, mientras que los blastocistos restantes se pueden criopreservar. Para los sujetos que se sometieron al desencadenamiento de la maduración folicular final con agonista de GnRH, no se tendrá lugar transferencia alguna y, en su lugar, los blastocistos pueden criopreservarse el día 5. Todos los blastocistos criopreservados pueden ser utilizados por el sujeto después de completar el ensayo, de acuerdo con la declaración de la Japan Society of Obstetrics and Gynaecology (JSOG).
- 45 50 55 60 65 Se proporcionarán tabletas de progesterona vaginal (LUTINUS, Ferring Pharmaceuticals) de 100 mg tres veces al día para el apoyo de la fase lútea desde el día posterior a la recuperación de los ovocitos hasta el día de la visita clínica por embarazo. El apoyo de la fase lútea solo se proporcionará a los sujetos que se planea someter a transferencia y se puede terminar antes en caso de que no haya transferencia o una prueba de βGCh negativa. Se realiza una prueba de βGCh 13-15 días después de la transferencia seguida de una ecografía transvaginal 5-6 semanas después de la transferencia para evaluar el embarazo clínico y vital.
- Se tomarán muestras de sangre durante el ensayo con el fin de evaluar el perfil endocrino, así como los parámetros químicos clínicos y hematológicos. Los parámetros endocrinos se miden en el rastreo, el día 1 de estimulación, el día 6 de estimulación y el final de la estimulación. Los parámetros de química clínica y hematología se evalúan en la selección, el final de la estimulación y el final del ensayo. Los sujetos evaluarán la tolerabilidad local de FE 999049 después de la administración subcutánea tres veces al día: inmediatamente, 30 minutos y 24 horas después de la inyección. La evaluación de las reacciones en el sitio de la inyección se realizará durante todo el período de estimulación y los sujetos las registrarán en un diario.
- Si los procedimientos y/o evaluaciones de prueba se han de realizar los domingos, días festivos o fuera del horario de apertura de la clínica, los procedimientos y/o las evaluaciones pueden posponerse para el próximo día de la semana (máximo un día después del horario de visita original) o cancelarse, si es apropiado.
- Como seguimiento obligatorio, se recopilarán datos sobre el progreso del embarazo y los resultados de las pacientes con un embarazo vital. Se recopilarán datos sobre el embarazo en curso (10-11 semanas después de la transferencia) y el resultado del embarazo, así como la salud neonatal al nacer y a las 4 semanas después del nacimiento. El seguimiento del embarazo no incluye intervención alguna, sino solo la recopilación de datos. Los datos de seguimiento del embarazo se basarán en informes obtenidos del ginecólogo/obstetra de la paciente y del Manual de Salud Materno-Infantil de la paciente. Los datos serán recuperados por el sitio del ensayo, ya sea a través del ginecólogo / obstetra del sujeto, el propio sujeto u otras fuentes, según sea aplicable. Ferring tiene la intención de enviar a J-NDA después de la finalización de la parte principal del ensayo (es decir, hasta la visita clínica del embarazo) e incluir los datos de seguimiento del embarazo disponibles en ese momento en J-NDA. Los datos de seguimiento del embarazo se pueden enviar una vez finalizado.
- NÚMERO DE SUJETOS

Aproximadamente 328 sujetos serán asignados al azar en una relación de 1:1 a FE 999049 y FOLLISTIM.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN

- 5 Se incluirán en este ensayo mujeres elegibles para tratamiento de FIV y/o IICE, sometidas a su primer ciclo de FIV/IICE y diagnosticadas con infertilidad tubárica, infertilidad inexplicable, infertilidad relacionada con endometriosis en estadio I/II o con parejas diagnosticadas con infertilidad por factor masculino. Los sujetos tendrán entre 20-40 años de edad, con un índice de masa corporal (BMI) de 17,5-32,0 kg/m².
- 10 Las mujeres con endometriosis en estadio III/IV, historial de aborto espontáneo recurrente o con contraindicaciones para la estimulación ovárica controlada con gonadotropinas serán excluidas de la participación en este ensayo.

Se proporciona a continuación la lista completa de criterios de inclusión y exclusión.

15 **Criterios de Inclusión**

1. Documentos de consentimiento informado firmado antes de cualquier procedimiento relacionado con el juicio.
2. Gozar de buena salud física y mental.
- 20 3. Mujeres japonesas de entre 20 y 40 años de edad. Los sujetos deben tener al menos 20 años (incluido el 20º cumpleaños) cuando firman los Documentos de Consentimiento Informado y no más de 40 años (hasta el día anterior al 41º cumpleaños) en el momento de la asignación al azar.
- 25 4. Mujeres no fértiles diagnosticadas con infertilidad tubárica, infertilidad inexplicable, endometriosis en estadio I/II (definida por la clasificación revisada de la American Society for Reproductive Medicine (ASRM)) o con parejas diagnosticadas con infertilidad por factor masculino, elegibles para la fertilización in vitro (FIV) y/o tratamiento con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (IICE) utilizando esperma eyaculado de la pareja masculina.
- 30 5. Infertilidad durante al menos 1 año antes de la asignación al azar (no se aplica en caso de infertilidad tubárica o por factor masculino grave).
- 35 6. El ciclo de ensayo será el primer ciclo de estimulación ovárica controlada del sujeto para FIV/IICE.
7. Ciclos menstruales regulares de 24-35 días (ambos inclusive), presuntamente ovulatorios.
- 40 8. Histerosalpingografía, histeroscopia, ecografía con infusión salina o ecografía transvaginal que documente un útero compatible con la función normal esperada (p. ej., sin evidencia de fibromas uterinos clínicamente interiores definidos como fibromas submucosos o intramurales de más de 3 cm de diámetro, sin pólipos ni anomalías estructurales congénitas que se asocian con una probabilidad reducida de embarazo) dentro de 1 año antes de la selección. Esto también incluye a las mujeres a las que se les ha diagnosticado alguna de las afecciones médicas arriba mencionadas, pero que se les han corregido quirúrgicamente en el plazo de 1 año antes de la selección.
- 45 9. Ecografía transvaginal que documente la presencia y visualización adecuada de ambos ovarios, sin evidencia de anomalías significativas (p. ej., sin endometrioma mayor que 3 cm o agrandamiento de los ovarios que contraindique el uso de gonadotropinas) y trompas de Falopio y tejido circundante sin evidencia de anomalías significativas (p. ej., sin hidrosalpinx) dentro de 1 año antes de la selección. Ambos ovarios deben ser accesibles para la recuperación de ovocitos.
- 50 10. Concentraciones de FSH en suero en la fase folicular temprana (día del ciclo 2-4) entre 1 y 15 UI/L (resultados obtenidos dentro de los 3 meses anteriores a la selección).
11. Tests de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativas en suero en el espacio de 1 año antes de la selección.
- 55 12. Índice de masa corporal (BMI) entre 17,5 y 32,0 kg/m² (ambos incluidos) en el momento de la selección.
13. Dispuesto a aceptar la transferencia de un blastocisto.

60 **Criterios de Exclusión**

1. Estadio III-IV de endometriosis conocida (definida por la clasificación ASRM revisada).

65

2. Uno o más folículos > 10 mm (incluyendo los quistes) observados en la ecografía transvaginal antes del inicio de la estimulación el día 1 de estimulación (se permite la punción de los quistes antes de la asignación al azar).
- 5 3. Antecedentes conocidos de aborto espontáneo recurrente (definido como tres pérdidas consecutivas después de la confirmación ecográfica del embarazo (excluido el embarazo ectópico) y antes de la semana 24 de embarazo).
- 10 4. Cariotipo anormal conocido del sujeto o de su pareja. En caso de que la producción de esperma esté gravemente afectada (concentración < 1 millón/mL), se debe documentar el cariotipo normal, incluyendo la ausencia de microdelección del cromosoma Y.
5. Tromboembolismo arterial o venoso activo o tromboflebitis grave, o antecedentes de estos eventos.
- 15 6. Porfiria conocida.
7. Cualquier enfermedad sistémica clínicamente significativa conocida (p. ej., diabetes insulinodependiente).
8. Enfermedad de trombofilia hereditaria o adquirida conocida.
- 20 9. Cualquier anomalía endocrina o metabólica conocida (pituitaria, suprarrenal, páncreas, hígado o riñón) que pueda comprometer la participación en el ensayo, a excepción de la enfermedad de función tiroidea controlada.
- 25 10. Presencia conocida de anticuerpos anti-FSH (basado en la información disponible en el historial clínico del sujeto).
11. Tumores conocidos de ovario, mama, útero, glándula suprarrenal, pituitaria o hipotálamo que contraindiquen el uso de gonadotropinas.
- 30 12. Cualquier hallazgo anormal de química clínica, hematología o signos vitales en la selección, que el investigador considere clínicamente relevante.
13. Deterioro conocido moderado o grave de la función renal o hepática.
- 35 14. Actualmente amamantando.
15. Sangrado vaginal no diagnosticado.
- 40 16. Citología cervical anormal conocida de importancia clínica observada en los 3 años anteriores a la selección (a menos que se haya resuelto la importancia clínica).
17. Hallazgos de los análisis de laboratorio en el rastreo que impiden la estimulación con gonadotropinas.
- 45 18. Hallazgos en el examen ginecológico en el cribado que impiden la estimulación con gonadotropinas.
19. Hallazgos en el examen ginecológico en el rastreo que están asociados con una probabilidad reducida de embarazo, p. ej., anomalías uterinas congénitas o dispositivo intrauterino retenido.
- 50 20. Embarazo (debe confirmarse mediante pruebas de embarazo en orina negativas en el momento de la selección y antes de la asignación al azar) o contraindicación para el embarazo.
21. Enfermedad inflamatoria pélvica activa actual conocida.
- 55 22. Uso de preparaciones hormonales (excepto medicamentos para la tiroides) o modificadores de la fertilidad durante el último ciclo menstrual antes de la selección, incluyendo la dehidroepiandrosterona (DHEA), metformina y programación de ciclos con anticonceptivos orales, preparaciones de progestágeno o estrógeno.
23. Historial conocido de quimioterapia (excepto por condiciones gestacionales) o radioterapia.
- 60 24. Abuso actual o pasado (1 año antes de la asignación al azar) de alcohol o drogas, y/o consumo actual (último mes) de más de 14 unidades de alcohol por semana.
25. Hábito de fumar actual o pasado (3 meses antes de la asignación al azar) de más de 10 cigarrillos al día.
- 65 26. Hipersensibilidad a cualquier sustancia o excipiente de los fármacos utilizados en el ensayo.

27. Hipersensibilidad a cualquier sustancia o excipiente de los fármacos en una GnRH o cualquier análogo/derivado de GnRH.

5 28. Participación previa en el ensayo.

29. Participación actual en otro ensayo, incluyendo el período de seguimiento.

10 30. Uso de cualquier fármaco en investigación no registrado durante los últimos 3 meses antes de la selección.

10 En el día 2-3 del ciclo menstrual, los sujetos serán asignados al azar en una relación de 1:1 al tratamiento con FE 999049 o FOLLISTIM, y se iniciará la estimulación ovárica controlada.

Régimen de Dosificación con FE 999049

15 A los sujetos asignados al azar a FE 999049 se les determinará su dosis individual en base a su concentración de HAM en la selección y su peso corporal al inicio de la asignación al azar. Para sujetos con una HAM < 15 pmol/L, la dosis diaria de FE 999049 es de 12 µg, independientemente del peso corporal. Para sujetos con una HAM ≥ 15 pmol/L, la dosis diaria de FE 999049 está en una escala continua que varía de 0,19 a 0,10 µg/kg, es decir, depende de la HAM real y del peso corporal.

20 La dosis diaria de FE 999049 se fijará durante todo el período de estimulación. La dosis diaria mínima permitida de FE 999049 es de 6 µg. La dosis diaria máxima permitida de FE 999049 es de 12 µg. La dosificación continuará hasta que se cumpla el criterio para desencadenar la maduración folicular final. Los sujetos pueden ser tratados con FE 999049 durante un máximo de 20 días. No se permite la inercia.

25 El régimen de dosificación completo de FE 999049 se tabula en detalle en la siguiente Tabla:

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

La concentración de HAM se redondeará a números enteros.

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

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

35 La primera inyección de FE 999049 tendrá lugar en la clínica y la realizará el delegado de la medicación del ensayo o el sujeto bajo la supervisión del delegado de la medicación del ensayo. Las inyecciones posteriores se pueden realizar en casa o en la clínica. El delegado de medicación del ensayo dará al sujeto instrucciones sobre cómo administrar FE 999049.

Cálculo de la Dosis de FE 999049 y Ajuste de la Dosis en la Pluma Pre-Cargada con FE 999049

40 La concentración de HAM en suero del sujeto estará disponible a partir de la muestra de sangre tomada en la selección y será analizada por un laboratorio central utilizando el ensayo Elecsys® AMH de Roche Diagnostics. La concentración de HAM se proporcionará desde el laboratorio central directamente al eCRF. El peso corporal del sujeto se medirá al azar utilizando una escala calibrada y se realizará sin zapatos ni abrigo. El resultado del peso corporal se introducirá

en el eCRF. El algoritmo de dosificación de FE 999049 ha sido programado en el eCRF, que calcula la dosis de FE 999049 en función de la HAM y el peso corporal del sujeto.

5 La pluma de inyección pre-cargada con FE 999049 está destinada a la administración subcutánea de FE 999049. Es un dispositivo desechable con aguja no estéril con un cartucho integrado no reemplazable de 3 mL que contiene el producto farmacológico líquido FE 999049. Cada uno de los cartuchos contiene múltiples dosis, cuyo tamaño es ajustable por el usuario. Es posible establecer dosis de 0,33 µg a 20,0 µg en incrementos de 0,33 µg. La pluma de inyección pre-cargada con FE 999049 tiene una escala de dosificación numerada de 0 a 20 µg. Cada uno de los números está separado por dos líneas, representando cada línea 0,33 µg. La pluma de inyección pre-cargada se puede configurar para suministrar dosis redondeadas al 0,33 µg más cercano. Puede ser necesario redondear la dosis calculada, como en este ejemplo de un sujeto que pesa 75,0 kg con una concentración de HAM de 35 pmol/L para quien la dosis calculada es de 8,25 µg (0,11 µg/kg * 75,0 kg), que luego se redondeará a 8,33 µg, es decir, 8 µg + 1 línea en la pluma. El eCRF proporcionará la dosis calculada en una salida que coincide con los números y líneas de la pluma de inyección pre-cargada; es decir, cualquier redondeo se realizará automáticamente antes de proporcionar la dosis calculada para el sujeto.

10 Se instruirá y capacitará al delegado de medicación del ensayo en el uso correcto de la pluma de inyección pre-cargada, de modo que se puedan proporcionar las instrucciones correctas al sujeto.

15 20 5.1.2 Régimen de Dosificación de FOLLISTIM

25 Para los sujetos asignados al azar a FOLLISTIM, el régimen de dosificación está dentro del etiquetado. La dosis inicial de FOLLISTIM es de 150 UI y se fija para los primeros cinco días de estimulación, después de lo cual puede ajustarse en 75 UI en función de la respuesta individual. La dosis máxima diaria permitida de FOLLISTIM es de 375 UI. La dosificación continuará hasta que se cumpla el criterio para desencadenar la maduración folicular final. Los sujetos pueden ser tratados con FOLLISTIM durante un máximo de 20 días. No se permite la inercia. El régimen de dosificación de FOLLISTIM se muestra en detalle en la siguiente Tabla.

Grupo de tratamiento	Estimulación de dosis inicial días 1-5	Estimulación de dosis diaria desde el día 6 en adelante	Dosis diaria mínima	Dosis diaria máxima
FOLLISTIM	150 UI	Se permiten ajustes de 75 UI de acuerdo con la respuesta individual.	75 UI	375 UI

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

35 Referencias

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

35 Arey BJ, Stevis PE, Deecher DC, Shen ES, Frail DE, Negro-Vilar A y Lopez FJ. (1997) Induction of promiscuous G protein coupling of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor: a novel mechanism for transducing pleiotropic actions of FSH isoforms. Mol Endocrinol. 11(5), 517-526.

40 Baenziger JU and 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.

45 Bassett RM y Driebergen R. (2005). Continued improvements in the quality and consistency of follitropin alfa, recombinant human FSH. Reprod Biomed Online 10(2), 169-177.

Damián-Matsumura P, Zaga V, Maldonado A, Sánchez-Hernández C, Timossi C y Ulloa-Aguirre A. (1999). Oestrogens regulate pituitary alpha2,3-sialyltransferase messenger ribonucleic acid levels in the female rat J Mol Endocrinol. 23(2), 153-165.

50 D'Antonio M., Borrelli F. , Datola A., Bucci R. , Mascia M. , Polletta P., Piscitelli D. y Papoian R. (1999) Biological characterization of recombinant human follicle stimulating hormone isoforms. Human Reproduction 14, 1160-1167

55 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. Sin copia

- Dias JA, Van Roey P. (2001). Structural biology of human follitropin and its receptor. *Arch Med Res.* 32(6), 510-519
- 5 Fiddes, J. C. y Goodman, H. M. (1979) Isolation, cloning and sequence analysis of the cDNA for the alpha-subunit of human chorionic gonadotropin. *Nature*, 281, 351-356.
- 10 Flack, M.R., Bennet, A.P., Froehlich, J. Anasti, JN y Nisula, B. (1994). Increased biological activity due to basic isoforms in recombinant human follicle-stimulating hormone produced in a human cell line. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79, 756-760
- 15 Fox KM, Dias JA y Van Roey P. (2001). Three-dimensional structure of human follicle-stimulating hormone. *Mol Endocrinol.* 15(3), 378-89
- 20 Grabenhorst E, Hoffmann A, Nirmz M, Zettlmeissl G y Conradt HS. (1995). Construction of stable BHK-21 cells coexpressing human secretory glycoproteins and human Gal(beta 1-4)GlcNAc-R alpha 2,6-sialyltransferase alpha 2,6-linked NeuAc is preferentially attached to the Gal(beta 1-4)GlcNAc(beta 1-2)Man(alpha 1-3)-branch of diantennary oligosaccharides from secreted recombinant beta-trace protein. *Eur J Biochem.* 232(3), 718-25.
- 25 Green ED y Baenziger JU. (1988). Asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin, and thyrotropin. II. Distributions of sulfated and sialylated oligosaccharides on bovine, ovine, and human pituitary glycoprotein hormones. *J Biol Chem.* 263(1), 36-44.
- 30 Grundmann,U., Nerlich,C., Rein,T. y Zettlmeissl, G. (1990). Complete cDNA sequence encoding human beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase. *G Nucleic Acids Res.* 18 (3), 667
- 35 Howles, C.M. (1996). Genetic engineering of human FSH (Gonal-F). *Hum Reprod.* Actualización, 2.172-191.
- 40 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.
- 45 Keene, J.L., Matzuk, M.M., Otani, T., Fauser, B,C,J,M., Galway, A.B., Hsueh, A.J.W. y Boime, I. (1989). Expression of Biologically active Human Follitropin in Chinese Hamster Ovary Cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 264(9), 4769-4775.
- 50 Kitagawa,H. y Paulson,J.C (1994) Cloning of a novel alpha 2,3-sialyltransferase that sialylates glycoprotein and glycolipid carbohydrate groups. *J. Biol. Chem.* 269(2), 1394-1401.
- 55 Lee EU, Roth J y Paulson JC (1989) Alteration of terminal glycosylation sequences on N-linked oligosaccharides of Chinese hamster ovary cells by expression of beta-galactoside alpha 2,6-sialyltransferase. *J Biol Chem.* 264(23), 13848-13855.
- 60 de Leeuw, R., Mulders, J., Voortman, G. Rombout, F. Damm, J. y Kloosterboer, L. (1996) Structure-function relationship of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol. Hum. Reprod.*, 2, 361-369.
- 65 Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 193(1), 265-75.
- 70 Lowry, PJ, McLean, C, Jones RL y Satgunasingam N. (1976) Purification of anterior pituitary and hypothalamic hormones *Clin Pathol Suppl (Assoc Clin Pathol)*. 7, 16-21.
- 75 Olivennes F, Howles CM, Borini A, Germond M, Trew G, Wiklund M, Zegers-Hochschild F, Saunders H (2009) Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. *Reprod Biomed Online Febrero de 2009;18(2):195-204.*
- 80 Pierce JG y Parsons TF (1981) Glycoprotein hormones: structure and function *Annu Rev Biochem.* 50, 465-495.
- 85 Pricer WE Jr y Ashwell G. (1971). The binding of desialylated glycoproteins by plasma membranes of rat liver. *J Biol Chem.* 246(15), 4825-33.
- 90 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.

- Regoeczi E, Debanne MT, Hatton MC y Koj A. (1978) Elimination of asialofetuin and asialoorosomucoid by the intact rat. Quantitative aspects of the hepatic clearance mechanism. *Biochim Biophys Acta.* 541(3), 372-84.
- 5 Royle L, Radcliffe CM, Dwek RA y Rudd PM (2006) *Methods in Molecular Biology*, ed 1 Brockhausen-Schutzbach (Humana Press), 347: Glycobiology protocols, 125-144.
- 10 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.
- 15 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
- 20 Steelman SL y Pohley FM. (1953) Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin. *Endocrinology.* 53(6), 604-616.
- 25 Steer CJ y Ashwell G. (1980) Studies on a mammalian hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins. Evidence for receptor recycling in isolated rat hepatocytes. *J Biol Chem.* 255(7), 3008-13.
- 30 Svensson EC, Soreghan B y Paulson JC. (1990) Organization of the beta-galactoside alpha 2,6-sialyltransferase gene. Evidence for the transcriptional regulation of terminal glycosylation. *J Biol Chem.* 265(34):20863-20868.
- 35 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.
- 40 Timossi CM, Barrios de Tomasi J, Zambrano E, Gonzalez R, Ulloa-Aguirre A. (1998). A naturally occurring basically charged human follicle-stimulating hormone (FSH) variant inhibits FSH-induced androgen aromatization and tissue-type plasminogen activator enzyme activity in vitro. *Neuroendocrinology.* 67(3), 153-163.
- 45 Timossi CM, Barrios-de-Tomasi J, González-Suárez R, Arranz MC, Padmanabhan V, Conn PM y Ulloa-Aguirre A. (2000). Differential effects of the charge variants of human follicle-stimulating hormone. *J Endocrinol.* 165(2), 193-205.
- Ulloa-Aguirre, A., Espinoza, R., Damian-Matsumura, P. y Chappel, S.C. (1988) Immunological and biological potencies of the different molecular species of gonadotrophins. *Hum. Reprod.* 3, 491-501.
- 50 Ulloa-Aguirre, A., Cravioto, A., Damián-Matsumura, P. Jimenez, M, Zambrano, E y Diaz-Sanchez, V. (1992) Biological characterization of the naturally occurring analogues of intrapituitary human follicle stimulating hormone. *Hum. Reprod.* 7, 23-30.
- 55 Ulloa-Aguirre A, Midgley AR Jr, Belitns IZ y Padmanabhan V. (1995). Follicle-stimulating isohormones: characterization and physiological relevance. *Endocr Rev.* 16(6), 765-787.
- Ulloa-Aguirre A, Maldonado A, Damián-Matsumura P y Timossi C (2001). Endocrine regulation of gonadotropin glycosylation. *Arch Med Res.* 32(6), 520-532.
- 50 Van Lenten L y Ashwell G. (1972) The binding of desialylated glycoproteins by plasma membranes of rat liver. Development of a quantitative inhibition assay. *J Biol Chem.* 247(14), 4633-40.
- 60 Wide, L. y Albertsson-Wikland, K. (1990) Change in electrophoretic mobility of human follicle-stimulating hormone in serum after administration of gonadotropin-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70, 271-276.
- Wide, L. y Bakos, O. (1993). More basic forms of both human follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in serum at midcycle compared with the follicular or luteal phase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76, 885-889.
- 65 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.

5 Zambrano E, Zariñán T, Olivares A, Barrios-de-Tomasi J y Ulloa-Aguirre A. (1999). Receptor binding activity and in vitro biological activity of the human FSH charge isoforms as disclosed by heterologous and homologous assay systems: implications for the structure-function relationship of the FSH variants Endocrine. 10(2), 113-121.

10 Zhang X, Lok SH y Kon OL (1998) Stable expression of human alpha-2,6-sialyltransferase in Chinese hamster ovary cells: functional consequences for human erythropoietin expression and bioactivity. *Biochim Biophys Acta.* 1425(3), 441-452.

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en el tratamiento de la infertilidad en un paciente que tiene una HAM \geq 26 pmol/L y un peso corporal $<$ 42 kg, comprendiendo la composición una dosis diaria de 6 a 8 μ g de FSH recombinante.
5
2. Una composición para uso en el tratamiento de la infertilidad en un paciente que tiene una HAM \geq 40 pmol/L y un peso corporal $<$ 52 kg, comprendiendo la composición una dosis diaria de 6 a 8 μ g de FSH recombinante.
10
3. Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el tratamiento de la infertilidad incluye determinar la concentración de HAM en suero y el peso corporal del paciente.
15
4. Una composición para uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 3 para el tratamiento de un paciente que tiene un peso corporal $<$ 42 kg, por ejemplo $<$ 31,5 kg.
20
5. Una composición para uso de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3 para el tratamiento de un paciente que tiene un peso corporal $<$ 52 kg, por ejemplo $<$ 50 kg, por ejemplo $<$ 45 kg, por ejemplo $<$ 42 kg, por ejemplo $<$ 31,5 kg.
25
6. Una composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 y 4 para el tratamiento de un paciente que tiene, por ejemplo, una HAM \geq 26 pmol/L, por ejemplo, una HAM \geq 28 pmol/L, por ejemplo, una HAM \geq 30 pmol/L, por ejemplo, una HAM \geq 40 pmol/L.
30
7. Una composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, 3 y 5 para el tratamiento de un paciente que tiene, por ejemplo, una HAM \geq 40 pmol/L.
35
8. Una composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento de la infertilidad incluye un paso de identificar el paciente basándose en la concentración de HAM en suero y el peso corporal del paciente, y un paso de administrar la dosis al paciente que tiene una HAM \geq 26 pmol/L y un peso corporal $<$ 42 kg.
40
9. Una composición para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende una dosis diaria de 6 μ g de FSH recombinante.
10. Una composición para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde la FSH recombinante incluye sialilación α 2,3 y α 2,6.
11. Un medicamento para uso en el tratamiento de la infertilidad en un paciente que comprende hormona estimulante del folículo recombinante (FSH); en donde el medicamento se administra a un paciente identificado por tener una concentración de HAM en suero de \geq 26 pmol/L y un peso corporal menor que 42 kg; y en donde el medicamento se administra a una dosis diaria de 6 a 8 μ g de FSH recombinante.
12. Un medicamento para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el tratamiento de la infertilidad incluye un paso de determinar la concentración de HAM en suero y el peso corporal del paciente, y un paso de administrar la dosis a un paciente que tiene la concentración de HAM en suero y el peso corporal definidos.

Figura 1 Peso corporal y concentración de HAM de pacientes

