

Elonva[®]

(corifollitropin alfa):

**Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη
στην ασθενή προσέγγιση
της ελεγχόμενης διέγερσης
των ωοθηκών**



Elonva[®]

(corifollitropin alfa):

**Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη
στην ασθενή προσέγγιση
της ελεγχόμενης διέγερσης
των ωοθηκών**

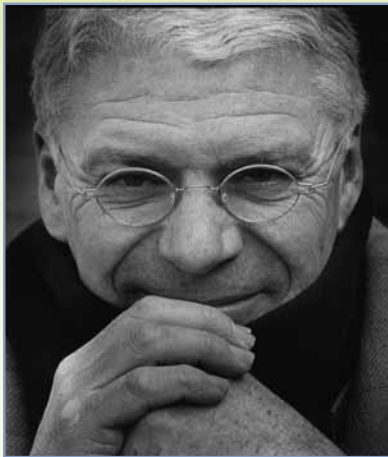
Πριν συνταγογραφήσετε το προϊόν παρακαλούμε να συμβουλευθείτε την
Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος που βρίσκεται στις τελευταίες
σελίδες του εντύπου

Πίνακας περιεχομένων

Εισαγωγή	2
Ιστορική αναδρομή	4
Ανασκόπηση Elonva[®] (corifollitropin alfa)	4
Πρόγραμμα Κλινικών Δοκιμών Elonva[®] (corifollitropin alfa)	5
Προκλινικά δεδομένα	6
Φαρμακοκινητική και φαρμοδυναμική	6
Κλινικά δεδομένα	7
Ασφάλεια και ανεπιθύμητες ενέργειες	16
Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών	16
Ανοσογονικότητα	18
Περίληψη και συμπεράσματα	18
Βιβλιογραφικές παραπομπές	20

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Paul Devroey, MD, PhD
Centre for Reproductive Medicine
UZ Brussel
Brussels, Belgium



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (ART), ειδικότερα η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF), βασίζονται στην ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών (COS) μέσω της οποίας επιτυγχάνεται η ανάπτυξη και ωρίμανση ενός επαρκούς αριθμού ωαρίων και βελτιώνονται οι πιθανότητες σύλληψης.^{1,2} Παραδοσιακά, τα συμβατικά θεραπευτικά σχήματα COS απαιτούν επαναλαμβανόμενες, καθημερινές ενέσεις ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH)³, που η ασθενής κάνει μόνη της μαζί με εκτεταμένη χρονικά χρήση αγωνιστών γοναδοεκλυτίνης (GnRH), τόσο πριν, όσο και κατά τη διάρκεια της διέγερσης, με σκοπό να κατασταλεί η πρόωρη αιχμή ενδογενούς ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH).¹ Η διαθεσιμότητα των GnRH ανταγωνιστών επέτρεψε την ανάπτυξη πρωτοκόλλων COS που παρουσιάζουν πλεονεκτήματα έναντι των πρωτοκόλλων με GnRH αγωνιστές, όπως, μεταξύ άλλων, μικρότερης διάρκειας θεραπεία, λιγότερο πολύπλοκα σχήματα διέγερσης και μειωμένη ταλαιπωρία των ασθενών.⁴ Αν και οι πρόοδοι στις μεθόδους χορήγησης της FSH (π.χ. η εισαγωγή της Puregon Pen® [ένεση follitropin beta]) μείωσαν σε κάποιο βαθμό την επιβάρυνση για τους ασθενείς, οι καθημερινές ενέσεις όμως εξακολουθούν να είναι αναγκαίες.³

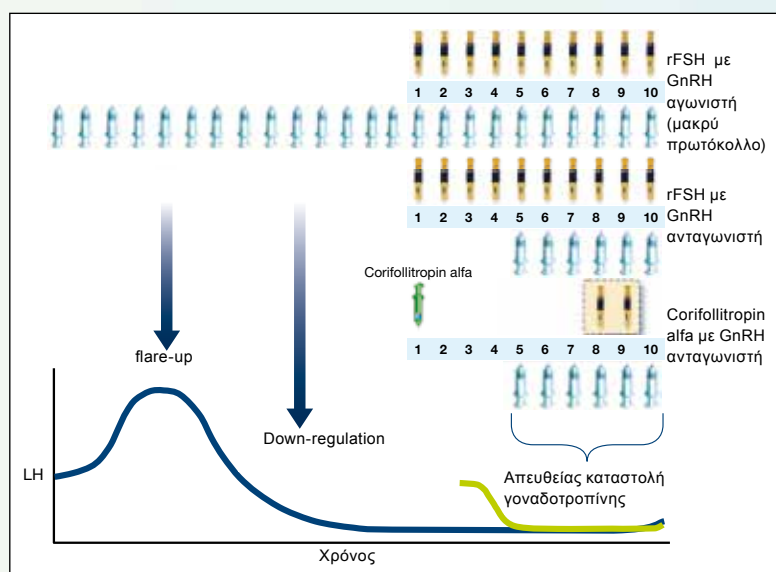
Μετά τη γέννηση του πρώτου παιδιού με εξωσωματική γονιμοποίηση, έχουν σημειωθεί τεράστια επιτεύγματα στον τομέα της θεραπείας της υπογονιμότητας: η ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίων (ICSI), η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD), η κρυοσυντήρηση, η μεταφορά ενός μόνο εμβρύου (SET) κτλ. Παρά τα επιτεύγματα αυτά, έχει παραβλεφθεί σημαντικά ένας τομέας: το στρες που δημιουργεί η υπογονιμότητα και η θεραπεία αυτής στους ασθενείς. Η υπογονιμότητα καθαυτή είναι μια στρεσογόνος κατάσταση. Η θεραπευτική της αντιμετώπιση μπορεί να είναι εξίσου εξουθενωτική λόγω της πολυπλοκότητας των σχημάτων, αλλά και του σωματικού και συναισθηματικού σθένους που απαιτείται κατά τη διαδικασία.^{5,6} Ιδιαίτερα

επιβαρυντική είναι η φάση της διέγερσης των ωοθηκών. Οι ασθενείς αναφέρουν μεγάλο ποσοστό αρνητικών συναισθημάτων, τα οποία συνεπάγονται διαρκή προβληματισμό, στρες και άγχος.⁵ Αυτό το στρες και το άγχος είναι εν γένει βαρύτερης μορφής από τα συναισθήματα που αναφέρουν οι ασθενείς γενικά κατά τη διαδικασία IVF.⁵ Επιπλέον, το στρες έχει αποδειχτεί ότι επιδρά αρνητικά στα ποσοστά ωοληψίας,⁷ στα ποσοστά γονιμοποίησης⁷ και στα ποσοστά κύησης μετά από IVF,⁶ που σημαίνει ότι η ανακούφιση αυτού του σωματικού και ψυχικού βάρους που σχετίζεται με την ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών ίσως οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα με τις ART.

Σε μια πρόσφατη έρευνα μεταξύ ζευγαριών που διέκοψαν τη διαδικασία IVF πριν από την επίτευξη κύησης ("dropout"), η πιο συχνή αιτία dropout ήταν η σωματική ή ψυχολογική επιβάρυνση από τη θεραπεία.⁸ Η δυσφορία των ασθενών από τις καθημερινές ενέσεις είναι πολύ σημαντικότερη από ότι αντιλαμβάνονται οι περισσότεροι γιατροί.⁵ Το στρες αυτό οφείλεται όχι μόνο στη σωματική δυσφορία που προκαλούν οι ενέσεις, που κάνουν οι ασθενείς μόνες τους, αλλά και στην ανησυχία για σφάλματα κατά τη χορήγηση, για παράδειγμα, όσον αφορά την ορθή τεχνική, τη σωστή δόση και τον χρονικό προγραμματισμό των ενέσεων, ενώ ένας άλλος παράγοντας στρες είναι η αβεβαιότητα για την αίσια έκβαση της θεραπείας.⁵ Σε μια μελέτη που βασίστηκε σε συνεντεύξεις, 57% των ασθενών ανέφεραν ότι ανησυχούν για λάθη που σχετίζονται με τις ενέσεις και 47% των ερωτηθέντων ειδικών γονιμότητας ανέφεραν ότι προβληματίζονται για το εάν οι ασθενείς οι ίδιοι χορηγούν σωστά τις ενέσεις.⁹ Ποσοστό 28% των ζευγαριών που διέκοψαν ένα πρόγραμμα IVF στη συγκεκριμένη

έρευνα δήλωσαν ότι η κύρια αιτία διακοπής της θεραπείας ήταν το σωματικό και συναισθηματικό "τίμημα".⁸ Επιπροσθέτως, η καταπόνηση από τη θεραπεία ήταν μεγαλύτερη με κάθε διαδοχικό κύκλο σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε τυπικό μακρύ πρωτόκολλο με αγωνιστή για COS και, μάλιστα, ήταν μεγαλύτερη συγκριτικά με ασθενείς που υποβάλλονταν σε COS με πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή.¹⁰ Αυτή η καταπόνηση, σε συνδυασμό με το στρες που σχετίζεται με την ένεση του φαρμάκου, συμβάλλει σε ποσοστά διακοπής της θεραπείας που κυμαίνονται από 39,9% μετά τον πρώτο κύκλο έως 62,2% μετά τον τέταρτο κύκλο για ζευγάρια που συμμετέχουν σε προγράμματα ART ή IVF χωρίς να επιτύχουν γέννηση ζώντος νεογνού, ακόμη και πριν την ολοκλήρωση όλων των κύκλων-για τους οποίους το κόστος είχε καλυφθεί.^{11,12}

Ευτυχώς, η ανάπτυξη νέων κλινικών πρωτοκόλλων που απαιτούν λιγότερες ενέσεις μπορεί να ανακουφίσει πιθανώς τις ασθενείς που υποβάλλονται σε ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών.³ Όπως περιγράφεται παραπάνω, η χρήση ενός GnRH ανταγωνιστή μειώνει τη σωματική καταπόνηση των ασθενών συγκριτικά με ένα



Σχήμα 1. Ο αριθμός των ενέσεων που απαιτούνται στην COS έχει μειωθεί με τη χρήση του πρωτοκόλλου με GnRH ανταγωνιστή.

Elonva® (corifollitropin alfa): Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη στην ασθενή προσέγγιση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών

μακρύ πρωτόκολλο GnRH αγωνιστή, στο οποίο απαιτούνται καθημερινές ενέσεις ή ενέσιμο σκεύασμα μακράς δράσης (depot) από το μέσο της ωχρινικής φάσης του προηγούμενου κύκλου και για διάστημα 2 εβδομάδων περίπου πριν ξεκινήσει η διαδικασία COS (Σχήμα 1).¹³ Εκτός από τον μικρότερο αριθμό ενέσεων, μερικά άλλα πλεονεκτήματα της χρήσης πρωτοκόλλου GnRH ανταγωνιστή είναι τα εξής: αποφυγή της αρχικής πρόσκαιρης αύξησης των γοναδοτροπινών, (flare-up), μη εμφάνιση συμπτωμάτων έλλειψης οιστρογόνων, μικρότερης διάρκειας κύκλοι, χαμηλότερος κίνδυνος για σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (OHSS) και μειωμένη απαιτούμενη ποσότητα γοναδοτροπίνης. Δεδομένου ότι το στρες μπορεί να επιδράσει αρνητικά στα αποτελέσματα της IVF,^{11,14} οι θεραπευτικές στρατηγικές που απαιτούν λιγότερες ενέσεις ενδεχομένως ελαφρύνουν περαιτέρω τη θεραπεία και βελτιώνουν το βαθμό αποδοχής της διαδικασίας.³ Ειδικότερα, σε μια μελέτη αναφοράς αποτελεσμάτων από τις ασθενείς, που αφορούσε στην επίδραση διέγερσης των ωοθηκών η πλειοψηφία των γυναικών ανέφεραν ότι η μειορία των ενέσεων ήταν τόσο αρνητική που ακόμη και 1 λιγότερη ένεση έχει μεγάλη σημασία γι' αυτές.⁵ Η βελτιωμένη αποδοχή της COS και η μείωση της επιβάρυνσης της θεραπείας μπορεί, κατ' επέκταση, να οδηγήσει σε μικρότερο ποσοστό dropout και, πιθανώς, σε καλύτερα αποτελέσματα των προγραμμάτων θεραπείας.^{8,11}

Οι επιπτώσεις από τη διακοπή της θεραπείας στο αθροιστικό ποσοστό κύησης παρατηρήθηκαν σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 2130 γυναίκες: τα αναμενόμενα ποσοστά ήταν χαμηλότερα από τα πραγματικά λόγω της μείωσης του αριθμού των ασθενών μετά από dropout.¹¹ Τα δεδομένα από 4102 κύκλους IVF σε αυτές τις γυναίκες δείχνουν μια διαφορά σχεδόν 30% μεταξύ των αναμενόμενων και των πραγματικών ποσοστών κύησης.

Η corifollitropin alfa είναι μια νέα ανασυνδυασμένη ορμόνη γονιμότητας, η οποία έχει περίπου διπλάσιο χρόνο ημίσειας ζωής από την ανασυνδυασμένη

FSH (rFSH) και είναι ο πρώτος και μοναδικός παρατεταμένος διεγέρτης των ωοθυλακίων.³ Μία μόνο ένεση corifollitropin alfa αρκεί για τη διέγερση και τη διατήρηση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων για διάστημα 1 εβδομάδας σε γυναίκες που υποβάλλονται σε COS για IVF ή ICSI και μπορεί να υποκαταστήσει με ασφάλεια 7 ημέρες χορήγησης συμβατικής γοναδοτροπίνης (Σχήμα 1).³ Σκοπός της παρούσας μονογραφίας είναι να περιγραφούν οι ιδιότητες της corifollitropin alfa, η οποία έχει αποδειχτεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών για IVF και ICSI.³

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η επιτυχής εκχύλιση γοναδοτροπινών ανθρώπινης προέλευσης (π.χ. ανθρώπινη υποφυσιακή γοναδοτροπίνη [hPG] και ανθρώπινη εμμηνοπαυσιακή γοναδοτροπίνη [hMG]) οδήγησε στη χρήση σκευασμάτων ανθρώπινης γοναδοτροπίνης για την ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών.^{2,15} Εδώ και πάνω από 20 χρόνια, παρά την τελειοποίηση των τεχνικών καθαρισμού που δίνουν προϊόντα μεγαλύτερης καθαρότητας, η ανομοιογένεια μεταξύ των παρτίδων είχε σαν αποτέλεσμα κυμαινόμενη βιολογική δράση.^{16,17} Περαιτέρω βελτιώσεις έδωσαν hMG με μειωμένες ποσότητες μη δραστηκών πρωτεϊνών και, τελικά, προέκυψε η κεκαθαρωμένη FSH ούρων (uFSH), η οποία προκαλεί λιγότερες αντιδράσεις υπερευαισθησίας και μετριάξει τον πόνο από τις ενέσεις.² Υπήρχαν, όμως, πολλά προβλήματα με τη χρήση γοναδοτροπινών ανθρώπινης προέλευσης. Καταρχάς, η παγκόσμια ζήτηση για hPG και hMG, των οποίων ο εφοδιασμός ήταν περιορισμένος, αυξήθηκε ραγδαία και χρειάστηκε παραγωγή μεγάλης κλίμακας.^{2,15} Δεύτερον, εντοπίστηκαν κρούσματα νόσου Creutzfeldt-Jakob (CJD) τα οποία συσχετίστηκαν με τη χρήση άλλων ορμονών υποφυσιακής προέλευσης, συμπεριλαμβανομένης της ανθρώπινης υποφυσιακής αυξητικής ορμόνης και της hPG.^{18,19} Για τον λόγο αυτό, η χρήση hPG εγκαταλείφθηκε και η hMG ούρων κατέστη η βασική πηγή εξωγενών γοναδοτροπινών για

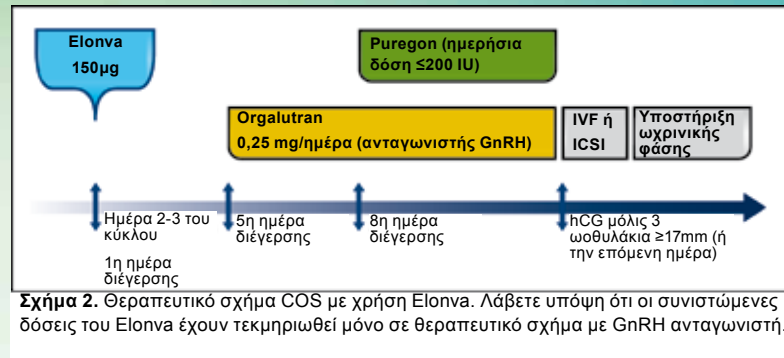
κλινική χρήση.¹⁵ Τέλος, την ίδια περίοδο περίπου, η ανάπτυξη και τελειοποίηση της τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA προσέφερε τη δυνατότητα παρασκευής απεριόριστων ποσοτήτων φαρμακολογικά δραστικής FSH.¹⁵ Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της rFSH για την πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας (ή υπερωοθυλακιωρρηξίας για IVF), μαζί με τις κηύσεις που επιτεύχθηκαν από τη χρήση της, αναφέρθηκαν για πρώτη φορά το 1992.^{20,21} Μεγάλου μεγέθους, πολυκεντρικές μελέτες που ακολούθησαν απέδειξαν επίσης την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της rFSH.²²

Στα τρέχοντα θεραπευτικά σχήματα COS απαιτείται καθημερινή ένεση συμβατικής γοναδοτροπίνης, λόγω του σχετικά μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της.¹⁵ Προσφάτως, το Elonva® (corifollitropin alfa), ένας παρατεταμένος διεγέρτης των ωοθυλακίων, εγκρίθηκε για την ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών σε συνδυασμό με GnRH ανταγωνιστή, για την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων σε γυναίκες που συμμετέχουν σε πρόγραμμα ART.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ELONVA® (CORIFOLLITROPIN ALFA)

Το Elonva είναι μια νέα ανασυνδυασμένη ορμόνη γονιμότητας που έχει σχεδιαστεί ως ένας παρατεταμένος διεγέρτης των ωοθυλακίων με το ίδιο προφίλ φαρμακοδυναμικής με την rFSH, αλλά με αισθητά παρατεταμένη διάρκεια δράσης της FSH. Χάρη στην ικανότητά του να διεγείρει και να διατηρεί την αύξηση πολλαπλών ωοθυλακίων για μία ολόκληρη εβδομάδα, μία μόνο υποδόρια ένεση της συνιστώμενης δόσης Elonva αντικαθιστά τις πρώτες 7 ενέσεις οποιουδήποτε σκευάσματος rFSH που χορηγείται καθημερινά σε κύκλο θεραπείας COS.

Συγκριτικά με τον χρόνο ημίσειας ζωής της



ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), ο χρόνος ημίσειας ζωής της FSH είναι σχετικά σύντομος.¹⁵ Ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής της hCG οφείλεται στην παρουσία 4 Ο-συζευγμένων ολιγοσακχαριτών σερίνης που συνδέονται στο εκτεταμένο υδρόφιλο καρβοξυτελικό πεπτιδίδιο και σε έναν μεγάλο αριθμό υπολειμμάτων προλίνης (9 από 30) που προσδίδουν αντοχή στην αποδόμηση από πρωτεολυτικά ένζυμα επί της β-υποομάδας hCG.^{23,24} Οι διαθέσιμες τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA, όπως η εξειδικευμένη θέσης μεταλλαξιογένεση και η μεταφορά γονιδίων, επιτρέπει να τροποποιήσουμε τις ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες. Πιθανολογήθηκε ότι η σύντηξη του καρβοξυτελικού πεπτιδίου από την β-υποομάδα της hCG με την β-υποομάδα FSH θα δώσει μια πρωτεΐνη που έχει τη βιολογική δράση της FSH αλλά παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής.²⁴ Η ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που προκύπτει από αυτή τη σύντηξη, η corifollitropin alfa, έχει μεγαλύτερο χρόνο απορρόφησης, παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής στην κυκλοφορία και ενισχυμένη βιολογική δράση έναντι της ανθρώπινης FSH φυσικού τύπου.²⁴ Λόγω της παρατεταμένης απορρόφησης και του μεγαλύτερου χρόνου ημίσειας ζωής της corifollitropin alfa, η συχνότητα της χορήγησης FSH είναι δυνατό να μειωθεί, με αποτέλεσμα περισσότερες ημέρες ελεύθερες ενέσεων για τις ασθενείς που υποβάλλονται σε COS.³

Το Elonva είναι διαθέσιμο σε προγεμισμένη σύριγγα σε δόσεις 100 µg/0,5 mL και 150 µg/0,5 mL και χορηγείται ως εφάπαξ υποδόρια (SC) ένεση, κατά

Elonva® (corifollitropin alfa): Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη στην ασθενή προσέγγιση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών

προτίμηση στο κοιλιακό τοίχωμα. Η κατάλληλη δόση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος της ασθενούς. Η συνιστώμενη δοσολογία για ασθενείς με βάρος ≤60 kg είναι 100 μg και 150 μg για ασθενείς με βάρος >60 kg. Η προγεμισμένη σύριγγα είναι συσκευασμένη μαζί με αποστειρωμένη βελόνα ένεσης, η οποία διαθέτει αυτόματο σύστημα ασφάλειας, για την αποφυγή τρυπήματος με τη βελόνα μετά τη χρήση. Έχει τεκμηριωθεί σε κλινικές δοκιμές ότι οι συγκεκριμένες δοσολογίες οδηγούν σε ποσοστά συνεχιζόμενης κύησης συγκρίσιμα με εκείνα του Puregon®.

Ένα συνιστώμενο πρωτόκολλο θεραπείας COS με χρήση Elonva παρουσιάζεται στο Σχήμα 2. Ειδικότερα, το Elonva χορηγείται τη 2η ή 3η ημέρα του έμμηνου κύκλου. Επτά ημέρες αργότερα (την ημέρα διέγερσης 8), η ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών μπορεί να συνεχιστεί, αν χρειάζεται, με καθημερινές ενέσεις Puregon μέχρι να ικανοποιηθούν τα κριτήρια διέγερσης της τελικής ωρίμανσης του ωαρίου.²⁵ Η δόση Puregon εξαρτάται από την ωοθηκική ανταπόκριση. Σε ασθενείς με κανονική ανταπόκριση, ενδείκνυται ημερήσια δόση 150 IU rFSH. Για να αποτραπεί η πρόωρη αιχμή LH, θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με GnRH ανταγωνιστή την 5η ημέρα ή την 6η ημέρα εάν η ωοθηκική ανταπόκριση φαίνεται πως καθυστερεί. Οι συνιστώμενες δόσεις Elonva έχουν τεκμηριωθεί μόνο σε θεραπευτικό σχήμα με GnRH ανταγωνιστή.

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ELONVA (CORIFOLLITROPIN ALFA)

Το πρόγραμμα κλινικών δοκιμών για το Elonva είναι το μεγαλύτερο πρόγραμμα γονιμότητας που

έχει διεξαχθεί ποτέ, με συμμετοχή 2500 και πλέον ασθενών σε 78 κέντρα IVF 23 χωρών. Η κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Elonva για τη διέγερση και τη διατήρηση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων σε γυναίκες που συμμετέχουν σε πρόγραμμα ART τεκμηριώθηκε σε 3 μεγάλες κλινικές δοκιμές: τις Engage, Ensure και Trust. Οι μελέτες Engage και Ensure είναι οι 2 κύριες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες που θα περιγραφούν εδώ. Η Trust είναι μια ανοικτή, μίας ομάδας μελέτη ασφάλειας που διεξήχθη για να εκτιμηθεί η μη ανοσογονικότητα και το προφίλ ασφάλειας του Elonva σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επαναλαμβανόμενους κύκλους COS με πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή πολλαπλών δόσεων. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της Trust φαίνεται πως επιβεβαιώνουν τα ευρήματα για την ασφάλεια που προέκυψαν από τις μελέτες Engage και Ensure.²⁶

Προκλινικά δεδομένα

Όπως περιγράφηκε παραπάνω, η corifollitropin alfa είναι μια νέα ανασυνδυασμένη ορμόνη γονιμότητας, η οποία σχεδιάστηκε ως παρατεταμένος διεγέρτης των ωοθηκών. Αυτή η παρατεταμένη βιοδραστικότητα αποδείχθηκε πρώτα σε μη ώριμους, επίμυες στους οποίους είχαν χορηγηθεί οιστρογόνα.²⁴ Η βιολογική ισχύς, η οποία καθορίστηκε βάσει του αυξημένου βάρους των ωοθυλακίων και της παραγωγής οιστρογόνων, ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ζώα που έλαβαν τη συνδυασμένη πρωτεΐνη έναντι των ζώων που έλαβαν FSH φυσικού τύπου.²⁴ Η βιοδραστικότητα της corifollitropin επιβεβαιώθηκε μέσω παραγωγής οιστρογόνων από καλλιέργεια κοκκιδών κυττάρων²⁴ και ήταν παρόμοια με της FSH φυσικού τύπου.²⁴ Η παρουσία της υβριδικής β-υποομάδας δεν παρεμβαίνει στην αναδίπλωση της β-υποομάδας

Πίνακας 1. Περίληψη γενικών παραμέτρων φαρμακοκινητικής για την Corifollitropin Alfa²⁷

	C _{max} (ng/mL) n=18	t _{max} (h) n=18	t _{1/2} (h) n=14	AUC _{0-∞} (ng·h/mL) n=14	Cl _{app} (L/h/kg) n=14
Μέσος όρος (SD)	0.426 (0.116)	45.9 (18.0)	94.7 (26.2)	81.5 (18.8)	0.00245 (0.00046)

C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση οποιαδήποτε στιγμή, t_{max} = χρονική στιγμή κατά την οποία έχει επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση, t_{1/2} = χρόνος ημίσειας ζωής, AUC_{0-∞} = επιφάνεια κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από t=0 h με αναγωγή στο άπειρο, Cl_{app} = φαινομενική κάθαρση που ορίζεται από την κάθαρση δια της απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας.

της FSH, δεν επηρεάζει την ικανότητα της corifollitropin alfa να συνδέεται σε υποδοχέα FSH και δεν συνεπάγεται βιολογική δράση LH ή hCG.²⁴

Φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική

Όπως ήταν αναμενόμενο, ο συνδυασμός του καρβοξυτελικού πεπτιδίου της hCG με την β-υποομάδα της FSH αυξάνει τον χρόνο ημίσειας ζωής της corifollitropin alfa κατά 2 με 3 φορές περίπου, σε σύγκριση με την rFSH.²⁷ Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ($t_{1/2}$) της corifollitropin alfa σε άνδρες με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό είναι $94,7 \pm 26,2$ ώρες και κυμαίνεται από 60 έως 75 ώρες σε υγιείς, με κατασταλαμένη υπόφυση γυναίκες, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της rFSH φυσικού τύπου είναι κατά προσέγγιση 34 ώρες σε υγιείς γυναίκες με κατασταλαμένη υπόφυση.²⁷⁻²⁹ Ο παρατεταμένος $t_{1/2}$ της corifollitropin alfa δεν εξαρτάται από τη δόση εντός του εύρους δοσολογιών που μελετήθηκαν,²⁸ που σημαίνει ότι και η διάρκεια δράσης της FSH θα είναι σταθερή εντός του ίδιου εύρους.

Η μέγιστη συγκέντρωση corifollitropin alfa στον ορό αυξάνει σε συνάρτηση με τη χορηγούμενη δόση, αλλά η κανονικοποίηση ως προς τη δόση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων δεν αναδεικνύει σημαντικές διαφορές όσον αφορά τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που μετρήθηκαν.²⁸ Ο χρόνος μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση (t_{max}) είναι σταθερός και συγκρίσιμος μεταξύ των δόσεων. Η μέγιστη συγκέντρωση corifollitropin alfa επιτυγχάνεται 36-48 ώρες μετά την ένεση και δεν είναι δόσοεξαρτώμενη.²⁸ Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά όλες οι φαρμακοκινητικές παράμετροι για την corifollitropin alfa.

Οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της corifollitropin alfa εκτιμήθηκαν βάσει των συγκεντρώσεων ορμόνης στον ορό σε άνδρες που είχαν υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό²⁷ και βάσει της ανταπόκρισης των ωοθυλακίων και τις συγκεντρώσεις ορμόνης σε υγιείς

γυναίκες με κατασταλαμένη υπόφυση²⁸ και σε γυναίκες ασθενείς που είχαν ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια.³⁰ Η ένεση corifollitropin alfa επέφερε σημαντικές αυξήσεις της ανασταλίνης Β στον ορό.^{27,28,30} Σε υγιείς γυναίκες με κατεσταλαμένη υπόφυση, μία μόνο ένεση corifollitropin alfa διέγειρε την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων, ενώ ο αριθμός και η διάμετρος των ωοθυλακίων αυξήθηκαν σε συνάρτηση με τη δόση της corifollitropin alfa.²⁸

Κλινικά δεδομένα

Πρώιμες μελέτες

Μια πρώτη μελέτη διεξήχθη με χορήγηση εφάπαξ ένεσης corifollitropin alfa (σε δόση 7, 5, 15, 30 ή 60 μg) σε 55 ασθενείς που είχαν ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια.³⁰ Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί εάν η χορήγηση εφάπαξ χαμηλής δόσης corifollitropin alfa είναι επαρκής για την πρόκληση ρήξης ενός μόνου ωοθυλακίου σε ανωοθυλακιόρρηκτικές γυναίκες και την αναστροφή της ανωοθυλακιόρρηκτης κατάστασης. Συνεπώς, δεν χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον ποσότητες εξωγενών γοναδοτροπινών για την υποστήριξη της ανάπτυξης ωοθυλακίων ή την πρόκληση ωοθυλακιόρρηξιάς. Σε περίπτωση κινδύνου για υπερδιέγερση των ωοθηκών, οι ενδογενείς γοναδοτροπίνες κατεστάλησαν και η αυτόματη ωοθυλακιόρρηξία απετράπη μέσω ημερήσιων ενέσεων 2 mg GnRH ανταγωνιστή (Orgalutran®).³⁰ Απουσία πρόσθετης ποσότητας FSH ή hCG, η corifollitropin alfa ενεργοποίησε και διατήρησε την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων έως τα προ της ωοθυλακιόρρηξιάς μεγέθη, αλλά η συχνότητα αυτόματης ωοθυλακιόρρηξιάς ήταν χαμηλή εντός του δοσολογικού εύρους που δοκιμάστηκε και στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών.³⁰ Το συμπέρασμα ήταν ότι η corifollitropin alfa είναι πιθανώς ωφέλιμη για την πρόκληση ωοθυλακιόρρηξιάς εάν ακολουθήσουν ημερήσιες ενέσεις rFSH προς υποστήριξη του κυρίαρχου ωοθυλακίου(ων) μέχρι την ωοθυλακιόρρηξία, αλλά ενδεχομένως να μην είναι εφικτό να διατηρήσουμε την ανάπτυξη ενός μόνο ωοθυλακίου σε όλες τις ασθενείς με μία

Elonva® (corifollitropin alfa): Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη στην ασθενή προσέγγιση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών

εφάπαξ χαμηλή δόση.

Κατά τη διάρκεια της φαρμακοκινητικής μελέτης που διεξήχθη σε υγιείς γυναίκες με κατασταλαμένη υπόφυση, 7 ασθενείς έλαβαν μία εφάπαξ ένεση 120-μg corifollitropin alfa, η οποία ενεργοποίησε και διατήρησε την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων, όπως και σε COS με καθημερινή χορήγηση rFSH (150 IU) επί 7 ημέρες.²⁸ Τα αποτελέσματα από αυτή τη μελέτη δείχνουν ότι η corifollitropin alfa υποστηρίζει την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων επί 7 ημέρες. Για τον λόγο αυτό, διεξήχθη μια άλλη μελέτη, προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της corifollitropin alfa στα πλαίσια ενός νέου θεραπευτικού σχήματος για COS.³¹

Μελέτη καταλληλότητας σε COS

Η πρώτη μελέτη που εκτίμησε τη καταλληλότητα της χρήσης corifollitropin alfa σε COS για τη διέγερση και τη διατήρηση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων επί 7 ημέρες, ήταν μια ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη 4 ομάδων. Οι ασθενείς (N=99) που υποβλήθηκαν σε COS και IVF ή ICSI έλαβαν μία ένεση corifollitropin alfa (120, 180 ή 240 μg) ή Puregon ημερησίως (150 IU, ομάδα ελέγχου), ξεκινώντας από την 3η ημέρα του κύκλου.³¹ Στις ασθενείς που έλαβαν corifollitropin alfa,

η διέγερση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων συνοδεύτηκε από χορήγηση υποδόριας (SC) ένεσης 150 IU Puregon ημερησίως, ξεκινώντας 7 ημέρες μετά την πρώτη ένεση (ημέρα διέγερσης 8), ενώ οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου συνέχισαν να λαμβάνουν ενέσεις Puregon καθημερινά.³¹ Η συγχορήγηση του GnRH ανταγωνιστή ganirelix (Orgalutran, 0,25 mg/ημερησίως SC) προσαρμόστηκε ανάλογα με τις ανάγκες και ξεκινούσε όταν το μεγαλύτερο ωοθυλάκιο ξεπερνούσε τα 14 mm, προκειμένου να αποτραπεί η πρόωρη αιχμή της LH.³¹ Η τελική ωρίμανση του ωαρίου προκλήθηκε με μία SC ένεση 10.000 IU hCG (Pregnyl®), όταν εντοπίστηκαν 3 ωοθυλάκια ≥ 17 mm μέσω ενδοκολπικής υπερηχογραφίας.³¹

Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν η συνολική δόση Puregon, οι παράμετροι κλινικής έκβασης, ο αριθμός και το μέγεθος των ωοθυλακίων και η ορμονική ανταπόκριση.³¹ Η διάρκεια της διέγερσης και η συνολική ποσότητα Puregon που χορηγήθηκε από την 8η ημέρα θεραπείας κι έπειτα ήταν παρόμοιες, χωρίς στατιστικά σημαντικές διαφορές στις 4 ομάδες θεραπείας.³¹ Η διάμεση ημέρα έναρξης του GnRH ανταγωνιστή ήταν η ημέρα 7,0 της διέγερσης σε όλα τα σκέλη

Πίνακας 2. Δυναμική ωοθυλακίων και κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς που έλαβαν εφάπαξ ένεση Corifollitropin Alfa (120, 180 ή 240 μg) ή rFSH καθημερινά (150 IU) στη μελέτη καταλληλότητας³¹

	Corifollitropin alfa, 120 μg (n=25)	Corifollitropin alfa, 180 μg (n=24)	Corifollitropin alfa, 240 μg (n=25)	rFSH καθημερινά, 150 IU (n=24)
Ημέρα 8, μέσος όρος (SD)				
≥11 mm	8,8 (5,6)	9,3 (5,7)	10,3 (6,6)	9,4 (6,9)
≥15 mm	2,5 (2,0, P=0,05)	2,5 (2,0, P=0,06)	3,8 (3,1, P=0,93)	4,2 (2,4)
≥17 mm	0,8 (1,1, P=0,02)	0,9 (1,1, P=0,04)	1,4 (1,5, P=0,51)	1,9 (1,7)
Ημέρα hCG, μέσος όρος (SD)				
≥11 mm	12,7 (6,8)	13,5 (7,1)	15,5 (8,3)	12,3 (7,3)
≥15 mm	5,9 (2,5)	6,6 (3,1)	7,8 (3,1)	6,3 (2,4)
≥17 mm	3,3 (0,9)	3,5 (1,2)	4,0 (2,0)	3,7 (1,3)
Αριθμός ωαρίων ανά κύκλο, μέσος όρος (SD)	11,0 (7,1)	11,1 (7,5)	12,0 (7,3)	7,9 (4,1)
Ωάρια σε στάδιο μετάφασης II σε ICSI	10,9 (6,9, n=11)	8,5 (6,3, n=14)	9,1 (5,5, n=15)	8,6 (3,0, n=11)
Ποσοστό γονιμοποίησης, μέσος όρος (SD)	73 (27%)	68 (31%)	67 (31%)	74 (15%)
Αριθμός εμβρύων που προέκυψαν				
Σύνολο, μέσος όρος (SD)	8,5 (5,5)	6,6 (4,9)	7,3 (5,9)	5,3 (3,2)
Καλής ποιότητας, μέσος όρος (SD)	4,8 (5,0)	3,8 (3,3)	3,9 (4,1)	3,8 (3,4)
Που μεταφέρθηκαν, μέσος όρος (SD)	2,0 (0,2)	2,0 (0,5)	1,9 (0,5)	2,0 (0,3)
Ποσοστό συνεχιζόμενης κύησης ανά κύκλο	4/25	5/24	6/25	10/24

Η σύγκριση των ομάδων θεραπείας πραγματοποιήθηκε με χρήση ANOVA και όταν η τιμή P ήταν <0,05, πραγματοποιήθηκε t test Dunnett για τη σύγκριση των 3 ομάδων θεραπείας με corifollitropin alfa.

θεραπείας.³¹ Απαιτήθηκε μέσος όρος 3 ημερών χορήγησης Puregon σε ασθενείς που είχαν λάβει corifollitropin alfa, ανεξάρτητα από την αρχική δόση corifollitropin alfa.³¹ Η μέση συνολική ποσότητα Puregon στις ασθενείς που έλαβαν corifollitropin alfa ήταν 450 IU, σε σύγκριση με μέση συνολική δόση Puregon 1350 IU στις ασθενείς της ομάδας ελέγχου.³¹ Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, ο μέσος αριθμός ωαρίων που ελήφθησαν ήταν παρόμοιος με όλες τις δόσεις corifollitropin alfa (μέσο εύρος, 11,0-12,0) και παρατηρήθηκε τάση να είναι μικρότερος σε ασθενείς που έλαβαν Puregon (μέσος όρος, 7,9).³¹ Οι 3 δόσεις corifollitropin alfa είχαν ως αποτέλεσμα συγκρίσιμη ανάπτυξη ωοθυλακίων και συγκρίσιμα κλινικά αποτελέσματα στις αντίστοιχες ομάδες θεραπείας. Δεν εντοπίστηκαν διαφορές ως προς τα κλινικά αποτελέσματα έναντι της καθημερινής θεραπείας με Puregon. Η πρώτη κύηση και γέννηση ζώντος νεογνού με το εν λόγω θεραπευτικό σχήμα αναφέρθηκε το 2003.³² Λόγω αυτής της πρώτης επιτυχούς κύησης και της επιβεβαίωσης της σκοπιμότητας της χρήσης corifollitropin alfa στα πλαίσια προγράμματος ART, διεξήχθησαν επιπλέον

μελέτες ώστε να προσδιοριστεί το βέλτιστο σχήμα corifollitropin alfa στην ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών.

Μελέτη καθορισμού δόσης

Η συνολική δόση Puregon που χρειάστηκε για να ικανοποιηθούν τα κριτήρια χορήγησης hCG ήταν παρόμοια και με τις 3 δόσεις corifollitropin alfa στη μελέτη καταλληλότητας. Αυτό σημαίνει ότι οι δόσεις corifollitropin alfa που δοκιμάστηκαν ήταν πολύ υψηλές ώστε να αποδειχθεί σημαντική συσχέτιση δόσης-ανταπόκρισης.³¹ Ως εκ τούτου, διεξήχθη μια μεγάλη μελέτη, πολυκεντρική, ανοικτή, τυχαιοποιημένη μελέτη για να εκτιμηθεί η συσχέτιση δόσης-ανταπόκρισης με βάση τον αριθμό των ωαρίων που λαμβάνονται μετά τη χορήγηση εφάπαξ ένεσης corifollitropin alfa με χαμηλότερο δοσολογικό εύρος από 60 έως 180 µg.³ Όπως και στην προηγούμενη μελέτη, χορηγήθηκαν 3 δόσεις corifollitropin alfa (60, 120 ή 180 µg) ως εφάπαξ ένεση τη 2η ή 3η ημέρα του κύκλου και ακολούθησε χορήγηση σταθερής καθημερινής δόσης Puregon, ξεκινώντας 1 εβδομάδα αργότερα.³ Το σχήμα

Πίνακας 3. Δυναμική ωοθυλακίων και κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς που έλαβαν εφάπαξ ένεση Corifollitropin Alfa (60, 120 ή 180 µg) ή rFSH καθημερινά (150 IU) στη μελέτη καθορισμού δόσης³

	Corifollitropin alfa, 60 µg (n=78)	Corifollitropin alfa, 120 µg (n=77)	Corifollitropin alfa, 180 µg (n=79)	rFSH καθημερινά, 150 IU (n=81)
Αριθμός συμπλεγμάτων ωοφόρου δίσκου-ωαρίου που ελήφθησαν, μέσος όρος (SD) ανά κύκλο	5.2 (5.5)	10.3 (6.3) ^a	12.5 (8.0) ^b	7.7 (6.3) ^c
Αριθμός ωαρίων σε στάδιο II μετάφασης, μέσος όρος (SD) για ασθενείς με ωοληψία και ICSI μόνο	7.7 (5.5)	10.1 (6.0)	11.6 (6.6)	5.9 (3.0)
Ποσοστό γονιμοποίησης, ^d μέση τιμή (SD)	60.5 (27.1)	65.2 (23.9)	59.8 (22.7)	61.7 (27.9)
Αριθμός εμβρύων που προέκυψαν, μέσος όρος ± SD:				
Σύνολο ^e	4.9 (3.3)	7.1 (4.1)	8.2 (6.5)	5.1 (4.2)
Καλής ποιότητας (βαθμού I και II) ^f	2.2 (2.0)	3.5 (2.7)	3.5 (3.4)	2.4 (2.3)
Καλής ποιότητας που μεταφέρθηκαν ^g	1.3 (0.7)	1.4 (0.7)	1.3 (0.7)	1.2 (0.7)
Ποσοστό εμφύτευσης, ^h μέσος όρος (SD)	20.5 (34.6)	19.8 (38.3)	17.1 (37.0)	18.2 (35.8)
Βιώσιμη κύηση ^{στ}				
Ανά εκκινημένο κύκλο, αριθμός (%)	12 (15%)	14 (18%)	12 (15%)	14 (17%)
Ανά εμβρυομεταφορά, αριθμός (%)	12 (27%)	14 (20%)	12 (17%)	14 (21%)
Συνεχιζόμενη κύηση ^ζ				
Ανά εκκινημένο κύκλο	12 (15%)	12 (16%)	11 (14%)	11 (14%)
Ανά εμβρυομεταφορά	12 (27%)	12 (17%)	11 (16%)	11 (17%)
Συνεχιζόμενη κύηση συμπεριλαμβανομένου 1 έτους κρυσσυντηρημένων κύκλων, ^η αριθμός (%)	14 (18%)	21 (27%)	19 (24%)	16 (20%)
Αριθμός κρυσσυντηρημένων κύκλων (ασθενείς, κρυσσυντηρημένοι κύκλοι)	8, 11	18, 25	23, 34	16, 22

SD = τυπική απόκλιση.

^a120 έναντι 60 µg: P<0,0001, ^b180 έναντι 60 µg: P<0,0001 και 180 έναντι 120 µg: P=0,028, ^crFSH έναντι 60 µg: P=0,009, ^drFSH έναντι 120 µg: P=0,020, ^erFSH έναντι 180 µg: P<0,001,

^fΠεριορίζεται σε ασθενείς με IVF ή ICSI, ^g Περιορίζεται σε ασθενείς με εμβρυομεταφορά, ^hΕνδομήτρια εγκυμοσύνη με τουλάχιστον 1 βιώσιμο έμβρυο επιβεβαιωμένη με υπερηχογραφία,

^{στ}Τουλάχιστον 1 βιώσιμο έμβρυο με καρδιακή δραστηριότητα βάσει υπερηχογραφίας έπειτα από 12 εβδομάδες κύησης, ^ζΣυνεχιζόμενη εγκυμοσύνη, συμπεριλαμβανομένων φρέσκων και κρυσσυντηρημένων κύκλων

Elonva® (corifollitropin alfa): Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη στην ασθενή προσέγγιση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών

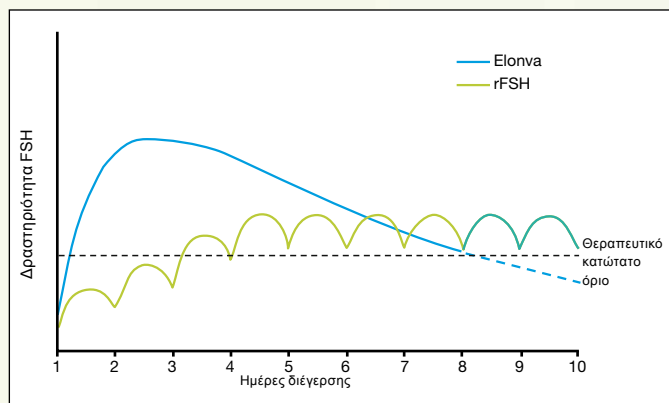
ημερήσιας χορήγησης Puregon και η δόση hCG για την πρόκληση της τελικής ωρίμανσης του ωαρίου ήταν παρόμοια με τα όσα περιγράφονται παραπάνω, αλλά η θεραπεία με τον GnRH ανταγωνιστή ganirelix ξεκίνησε υποχρεωτικά την 5η ημέρα της θεραπείας, δηλ. το σχήμα χορήγησης του ανταγωνιστή δεν ήταν ευέλικτο.³ Μια ομάδα ασθενών έλαβε Puregon καθημερινά (150 IU) και χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα θετικού ελέγχου.³ Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης αυτής ήταν ο αριθμός των συμπλεγμάτων ωοφόρου δίσκου-ωαρίου που ελήφθησαν.³ Άλλα καταληκτικά σημεία ήταν η συνολική δόση Puregon που απαιτήθηκε, ο αριθμός και το μέγεθος των ωοθυλακίων, οι συγκεντρώσεις ορμονών στον ορό, το ποσοστό γονιμοποίησης, ο αριθμός και η ποιότητα των εμβρύων που προέκυψαν και μεταφέρθηκαν και τα ποσοστά κύησης.³

Μια εφάπαξ δόση corifollitropin alfa ήταν επαρκής για τη διέγερση και τη διατήρηση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων για διάστημα 1 εβδομάδας. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 3, ο αριθμός των ωαρίων που ελήφθησαν έδειξε ότι υπάρχει σχέση δόσης-ανταπόκρισης και ήταν σημαντικά μεγαλύτερος με τις μεγαλύτερες δόσεις corifollitropin alfa έναντι της δόσης 60 µg corifollitropin alfa και της ημερήσιας χορήγησης Puregon.³ Δοσοεξαρτώμενη αύξηση του μέσου αριθμού ωοθυλακίων ≥ 11 mm παρατηρήθηκε την 8η ημέρα θεραπείας πριν από την έναρξη της ημερήσιας χορήγησης Puregon, καθώς και την ημέρα της χορήγησης hCG.³ Αν και η συνολική ποσότητα Puregon που απαιτήθηκε ήταν μικρότερη και χρειάστηκαν λιγότερες ενέσεις μετά την εφάπαξ ένεση corifollitropin alfa, η corifollitropin alfa δεν τροποποίησε, ούτε επιτάχυνε τη δυναμική της COS, δεδομένου ότι η μέση διάρκεια διέγερσης ήταν παρόμοια στις ομάδες θεραπείας (10 έως 11 ημέρες σε ασθενείς που έλαβαν corifollitropin alfa και 10 ημέρες σε ασθενείς που έλαβαν Puregon καθημερινά).³

Μεγαλύτερος μέσος αριθμός εμβρύων καλής

ποιότητας επιτεύχθηκε με δόσεις 120 και 180 µg corifollitropin alfa.³ Η συχνότητα μεταφοράς ενός μόνο εμβρύου καλής ποιότητας και τα ποσοστά εμφύτευσης ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες.³ Η συχνότητα και το ποσοστό συνεχιζόμενης κύησης ήταν επίσης παρόμοια σε όλες τις ομάδες, ωστόσο, το αθροιστικό ποσοστό κύησης ήταν ελαφρώς υψηλότερο σε ασθενείς που έλαβαν 120 ή 180 µg corifollitropin alfa, πιθανώς λόγω του μεγαλύτερου αριθμού εμβρύων καλής ποιότητας που ήταν διαθέσιμα στις εν λόγω ομάδες θεραπείας.³

Τα αποτελέσματα της μελέτης καθορισμού δόσης δείχνουν ότι η βέλτιστη δόση corifollitropin alfa για τη διέγερση και τη διατήρηση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων για διάστημα 7 ημερών είναι πάνω από 60 µg και κάτω από 180 µg.³ Εφαρμόστηκε ακολούθως μοντελοποίηση και προσομοίωση ώστε να προσδιοριστεί η βέλτιστη δόση corifollitropin alfa προς χρήση σε πρόγραμμα 1 εβδομάδας για ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών.³³ Με βάση 5 παραμέτρους-επίπεδα ανασταλτίνης Β, όγκος ωοθυλακίων την 8η ημέρα διέγερσης, ποσοστό ακύρωσης κύκλων, αριθμός ωαρίων και φαρμακοκινητική της corifollitropin alfa (σύμφωνα με δεδομένα από 3000 και πλέον ασθενείς)³³-αναπτύχθηκε ένα στατιστικό μοντέλο για την προσομοίωση των ανταποκρίσεων των ωοθηκών μετά από διαφορετικές εφάπαξ δόσεις corifollitropin



Σχήμα 3. Μία ένεση Elonva διατηρεί τη δραστηριότητα FSH πέραν του ελάχιστου κατώτατου ορίου για τουλάχιστον 7 ημέρες και μοιάζει με ένα πρωτόκολλο φυσικό step-down μείωσης^{28,31}.

Πίνακας 4. Κλινικά αποτελέσματα (ποσοστά κύησης) μετά από χρήση Elonva ή rFSH στη δοκιμή Engage

	Elonva (150 µg) n=756	rFSH (200 IU/ημερησίως) n=750
Βιοχημική κύηση (%)	364 (48.1)	352 (46.9)
Κλινική κύηση (%)	322 (42.6)	308 (41.1)
Βιώσιμη κύηση (%)	302 (39.9)	293 (39.1)
Συνεχιζόμενη κύηση (%)	294 (38.9)	286 (38.1)
Μονήρης κύηση (% ως ποσοστό συνεχιζόμενης κύησης)	211 (71.8)	220 (76.9)
Πολύδυμη κύηση (% ως ποσοστό συνεχιζόμενης κύησης)	83 (28.2)	66 (23.1)
Αποβολή (%)	27 (8.4)	21 (6.8)
Έκτοπη κύηση (%)	7 (1.0)	9 (1.3)

alfa. Η κατώτατη δόση corifollitropin alfa που συνεπάγεται αμελητέο ποσοστό ακύρωσης κύκλων επιλέχθηκε ως η βέλτιστη δόση για τις κλινικές δοκιμές φάσης 3.

Τα επίπεδα ανασταλτίνης Β στον ορό συμπεριλήφθηκαν στο μοντέλο, επειδή στη μελέτη δόσης-ανταπόκρισης το χρονικό προφίλ των συγκεντρώσεων ανασταλτίνης Β στον ορό διαπιστώθηκε ότι είναι ένας ευαίσθητος δείκτης ανεπαρκούς ωοθηκικής ανταπόκρισης. Μετά από εφάπαξ ένεση 60 µg, η ανεπαρκής διέγερση των ωοθυλακίων αποτυπώθηκε με πρόωρη μείωση των συγκεντρώσεων της ανασταλτίνης Β από την ημέρα 6 κι έπειτα, καθώς και με υψηλό ποσοστό ακύρωσης κύκλων.³ Το εύρημα αυτό υποστηρίζει τα αποτελέσματα άλλων μελετών, στις οποίες επίσης αποδείχθηκε ότι η ανεπαρκής διέγερση των ωοθυλακίων συσχετίζεται με την τιμή της ανασταλτίνης Β.^{34,35}

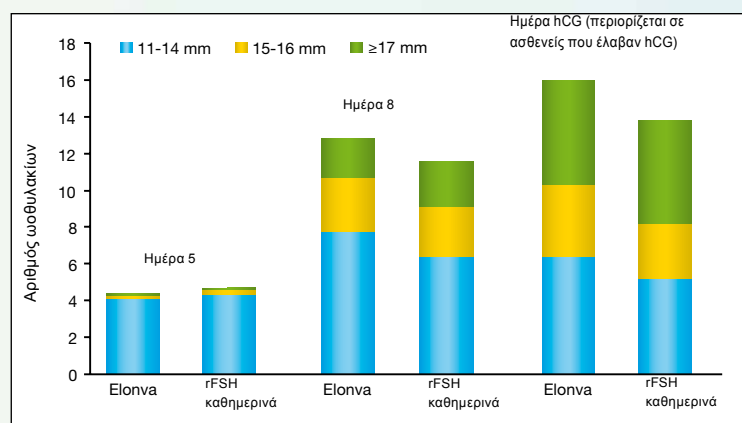
Εφόσον το σωματικό βάρος αποδείχθηκε ότι είναι μείζων καθοριστικός παράγοντας της έκθεσης σε corifollitropin alfa και της έκβασης της θεραπείας,³³ επιλέχθηκαν 2 δόσεις Elonva για ασθενείς σε κλινικές δοκιμές: 100 µg για ασθενείς με σωματικό βάρος ≤60 kg και 150 µg για ασθενείς με σωματικό βάρος >60 kg. Οι συγκεκριμένες δόσεις στους αντίστοιχους πληθυσμούς ασθενών

παρέχουν ένα προφίλ δράσης FSH το οποίο μοιάζει σε μεγάλο βαθμό με το πρωτόκολλο φυσικής σταδιακής μείωσης (step-down protocol) (Σχήμα 3^{28,31}), όπου οι συγκεντρώσεις FSH, ενώ παραμένουν πάνω από ένα καθορισμένο όριο, φθίνουν αργά καθώς τα ωοθυλάκια αναπτύσσονται.

Φάσης 3 μελέτες αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του Elonva (corifollitropin alfa)

Engage

Η Engage ήταν μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία κλινική δοκιμή μη κατωτερότητας για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας μιας εφάπαξ ένεσης 150-µg Elonva ακολουθούμενη από ημερήσια χορήγηση Puregon από την 8η ημέρα διέγερσης και μετά συμπεριλαμβανομένης και της ημέρας χορήγησης hCG.³⁶ Μια δεύτερη ομάδα



Σχήμα 4. Ο αριθμός και η κατανομή μεγέθους των ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια της COS με Elonva ή rFSH καθημερινά στην κλινική μελέτη Engage.

Elonva® (corifollitropin alfa): Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη στην ασθενή προσέγγιση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών

ασθενών, που έλαβαν ενέσεις 200 IU Puregon καθημερινά, μια συνήθη φαρμακευτική αγωγή για COS σε προγράμματα ART, αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου δραστικής θεραπείας. Η Engage είναι η μεγαλύτερη κλινική δοκιμή που έχει διεξαχθεί μέχρι σήμερα σε IVF/ICSI. Συμμετείχαν 34 κέντρα στην Ευρώπη και στη Βόρειο Αμερική. Και οι δύο θεραπείες συμπεριλάμβαναν ημερήσια χορήγηση του GnRH ανταγωνιστή ganirelix (0,25 mg SC), ξεκινώντας από την 5η ημέρα θεραπείας μέχρι και την ημέρα χορήγησης hCG χορήγηση 5000 ή 10.000 IU hCG για την πρόκληση της τελικής ωρίμανσης του ωαρίου. Επίσης χορηγήθηκε προγεστερόνη (τουλάχιστον 600 mg/ημερησίως κολπικά ή τουλάχιστον 50 mg/d IM) για την υποστήριξη της ωχρινικής φάσης την ημέρα της ωοληψίας και συνεχίστηκε για τουλάχιστον 6 εβδομάδες, εκτός εάν υπήρχε εμμηνορρυσία ή αρνητικό τεστ κύησης 14 ημέρες τουλάχιστον μετά την εμβρυομεταφορά.

Ο προγραμματισμένος αριθμός ασθενών για τη μελέτη Engage ήταν συνολικά 1400. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 (700 ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας). Συμπεριλήφθηκαν γυναίκες από ζευγάρια που είχαν ένδειξη για COS και IVF ή

ICSI. Άλλα κριτήρια ένταξης ήταν τα εξής: ηλικία ≥ 18 έτη αλλά ≤ 36 έτη τη στιγμή της υπογραφής της συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, σωματικό βάρος >60 kg και ≤ 90 kg και δείκτης μάζας σώματος ≥ 18 και ≤ 32 kg/m² και κανονικός έμμηνος κύκλος από 24 έως 35 ημέρες.

Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό συνεχιζόμενης κύησης (εκτιμώμενο τουλάχιστον 10 εβδομάδες μετά την εμβρυομεταφορά) και ο αριθμός των ωαρίων που ελήφθησαν. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία συμπεριλαμβάνονταν οι ακόλουθοι παράμετροι κλινικής έκβασης: ποσότητα Puregon που απαιτήθηκε (συνολική και από την 8η ημέρα θεραπείας μέχρι την ημέρα χορήγησης hCG), ενδοκρινολογικές παράμετροι, αριθμός και κατανομή μεγέθους ωοθυλακίων (≥ 11 mm, ≥ 15 mm και ≥ 17 mm) βάσει υπερηχογραφικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και την ημέρα της χορήγησης hCG, αριθμός και ποιότητα ωαρίων, ποσοστό γονιμοποίησης, αριθμός και ποιότητα εμβρύων, ποσοστό εμφύτευσης, ποσοστό αποβολής και ποσοστό κύησης. Οι εκτιμήσεις της ασφάλειας περιλάμβαναν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια

Πίνακας 5. Αποτελέσματα μετά από χρήση Elonva ή καθημερινές ενέσεις rFSH στη δοκιμή Engage

	Elonva (150 µg) n=756	rFSH καθημερινά (200 IU/ημέρα) n=750
Μέσος (SD) αριθμός ωαρίων που ελήφθησαν	13.7 (8.2) ^a	12.5 (6.7) ^a
Αριθμός ασθενών με αξιολόγηση της ποιότητας των ωαρίων ^b	n=413	n=417
Αριθμός ωαρίων	13,8 (7,6)	12,1 (6,3)
Αριθμός ωαρίων σε στάδιο I μετάφασης	1,1 (1,5)	0,9 (1,3)
Αριθμός ωαρίων σε στάδιο II μετάφασης	10,8 (6,5)	9,2 (5,1)
Αριθμός ωαρίων σε στάδιο βλαστοκύστης	1,5 (1,9)	1,7 (2,2)
Αριθμός ωαρίων σε στάδιο II μετάφασης ως ποσοστό επί του συνόλου (%)	78,9 (18,9)	77,4 (18,1)
Αριθμός ασθενών με αξιολόγηση του ποσοστού γονιμοποίησης ^c	n=727	n=737
Ποσοστό γονιμοποίησης (%)	66,0 (23,4)	67,6 (22,9)
Αριθμός ασθενών με αξιολόγηση εμβρύων την Ημέρα 3 ^d	n=714	n=729
Σύνολο	8,3 (5,6)	7,4 (4,8)
Καλής ποιότητας	4,6 (4,3)	4,4 (3,9)
Αριθμός ασθενών με εμβρυομεταφορά ^e	n=672	n=704
Συνολικός αριθμός μεταφερόμενων εμβρύων	1,7 (0,4)	1,7 (0,4)
Αριθμός ασθενών με μεταφορά 1 εμβρύου	173 (25,7)	190 (27,0)
Αριθμός ασθενών με μεταφορά 2 εμβρύων	496 (73,8)	514 (73,0)
Αριθμός ασθενών με μεταφορά 3 εμβρύων	3 (0,4)	0
Μεταφορά εμβρύων καλής ποιότητας	1,4 (0,7)	1,4 (0,7)
Ποσοστό εμφύτευσης ^e (%)	36,2 (41,6)	32,2 (40,1)

^a P<0,001, ^bΣυμπεριλαμβάνονται 3 ασθενείς για τις οποίες εκτιμήθηκε η ποιότητα των ωαρίων, αλλά δεν πραγματοποιήθηκε ICSI, ^cΠεριορίζεται σε ασθενείς με IVF και/ή ICSI, ^dΕξαιρούνται ασθενείς με μεταφορά ή κρυσσυντήρηση εμβρύων πριν από την ημέρα 3, ^eΠεριορίζεται σε ασθενείς με εμβρυομεταφορά

(ΑΕ) (OHSS, εκτοπη κύηση, αποβολή και μέτρια ή κακή βαθμολογία ως προς οποιαδήποτε παράμετρο ανοχής).

Συνολικά στη μελέτη εντάχθηκαν 1506 ασθενείς και αποτέλεσαν τον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) της μελέτης Engage, 756 στην ομάδα Eionva και 750 στην ομάδα ελέγχου δραστικής ουσίας. Εξ αυτών, 1472 ασθενείς (739 ασθενείς στην ομάδα Eionva και 733 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου δραστικής ουσίας) αποτέλεσαν τον πληθυσμό σύμφωνα με το πρωτόκολλο (PP), ο οποίος περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που δεν έχουν κάποια σοβαρή παραβίαση του πρωτοκόλλου.

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, το ποσοστό συνεχιζόμενης κύησης με Eionva ήταν 38,9% έναντι 38,1% με καθημερινή χορήγηση Puregon. Αυτό σημαίνει ότι η εκτιμώμενη διαφορά ρίσκου όσον αφορά τη συνεχιζόμενη κύηση μεταξύ Eionva και δραστικής ουσίας ελέγχου είναι 0,9% στον πληθυσμό ITT (και 1,1% στον πληθυσμό PP, τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Δεδομένου ότι το προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας ήταν διαφορά της τάξης του 8%, τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι μια εφάπαξ ένεση Eionva είναι εξαιρετικά αποτελεσματική και μη κατώτερη της δραστικής ουσίας ελέγχου όσον αφορά τα ποσοστά συνεχιζόμενης κύησης. Τα κλινικά αποτελέσματα (περιλαμβανομένων των ποσοστών κύησης, αποβολής και έκτοπης κύησης) μετά την ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών ήταν επίσης παρόμοια με τις δύο θεραπείες (Πίνακας 4).

Η εκτιμώμενη διαφορά των θεραπειών ως προς τον αριθμό των ωαρίων που ελήφθησαν είναι 1,2 συμπλέγματα ωοφόρου δίσκου-ωαρίου υπέρ του Eionva στους πληθυσμούς ITT και PP. Το αποτέλεσμα αυτό υπάγεται στο προκαθορισμένο εύρος ισοδυναμίας -3 έως +5 ωαρίων, επομένως, οι 2 θεραπείες είναι ισοδύναμες, παρά το ότι υπήρχε σημαντική διαφορά υπέρ του Eionva ($P=0,001$). Και οι δύο ομάδες είχαν συγκρίσιμους αριθμούς βασικών ωοθυλακίων με άντρο (<11 mm) την 1η ημέρα διέγερσης πριν από την πρώτη ένεση (12,3 στην ομάδα Eionva και 12,4 στην ομάδα ελέγχου δραστικής ουσίας). Η ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών με κάθε θεραπεία είχε αποτέλεσμα παρόμοια αύξηση του αριθμού ωοθυλακίων ≥ 11 mm (Σχήμα 4). Ο αριθμός και η κατανομή του μεγέθους των ωοθυλακίων την 8η ημέρα θεραπείας και την ημέρα χορήγησης hCG ήταν παρόμοια, αν και ο μέσος αριθμός ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα του Eionva. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, ο αριθμός και η ποιότητα των ωαρίων, τα ποσοστά γονιμοποίησης, ο αριθμός και η ποιότητα των εμβρύων και τα ποσοστά εμφύτευσης μετά την ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών ήταν παρόμοια με τις δύο θεραπείες. Ο μέσος αριθμός εμβρύων καλής ποιότητας που μεταφέρθηκαν ήταν 1,4 και στις δύο ομάδες.

Η διάμεση δόση Puregon που χορηγήθηκε από την 8η ημέρα θεραπείας κι έπειτα (400 IU) και ο συνολικός μέσος αριθμός ημερών διέγερσης (9,0) ήταν ίδια και για τις δύο ομάδες θεραπειών σε

Πίνακας 6. Ποσοστό γονιμοποίησης, αριθμός εμβρύων καλής ποιότητας και κλινικά αποτελέσματα μετά από εφάπαξ δόση Eionva (100 µg) ή rFSH καθημερινά (150 IU) στη μελέτη Ensure

	Eionva (100 µg)	rFSH (150 IU/ημέρα)
Ποσοστό γονιμοποίησης, μέση τιμή (SD)	67,6 (22,5) n=264	67,7 (25,4) n=124
Αριθμός εμβρύων καλής ποιότητας, μέσος όρος (SD) ^a	3,4 (3,0) n=264	3,0 (3,0) n=124
Αριθμός εμβρύων καλής ποιότητας που μεταφέρθηκαν, μέση τιμή (SD) ^b	1,3 (0,8) n=246	1,3 (0,8) n=121
Κλινικά αποτελέσματα (%)	n=268	n=128
Βιοχημική κύηση	37,7	45,3
Κλινική κύηση	29,1	37,5
Βιώσιμη κύηση	25,7	35,2
Συνεχιζόμενη κύηση	25,4 ^γ	34,4 ^γ

^aΕμβρυα καλής ποιότητας την 3η ημέρα, περιορίζεται σε ασθενείς με IVF/ICSI, ^bΠεριορίζεται σε ασθενείς με εμβρυομεταφορά, ^γ $P=0,06$

Elonva® (corifollitropin alfa): Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη στην ασθενή προσέγγιση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών

ασθενείς που έλαβαν hCG. Καθώς οι ασθενείς που έλαβαν τη δραστική ουσία ελέγχου ελάμβαναν ημερήσιες ενέσεις Puregon, η αθροιστική δόση ήταν μεγαλύτερη σε αυτές τις ασθενείς. Το κριτήριο για χορήγηση hCG (3 τουλάχιστον ωοθυλάκια ≥ 17 mm) ικανοποιήθηκε την 8η ημέρα θεραπείας ή πριν από την 8η ημέρα θεραπείας στο 32,9% των ασθενών που έλαβαν Elonva και στο 42,9% των ασθενών στην ομάδα δραστικής ουσίας ελέγχου.

Οι συγκεντρώσεις ορού LH, οιστραδιόλης, ανασταλτίνης B και προγεστερόνης ήταν παρόμοιες στις 2 ομάδες θεραπείας κατά τη διάρκεια και μετά τη διέγερση. Για να εκτιμηθεί εάν τα επίπεδα ενδογενούς LH είχαν επίδραση στα ποσοστά συνεχιζόμενης κύησης, δηλ. εάν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα ποσοστά συνεχιζόμενης κύησης και των επιπέδων LH, πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική ανάλυση. Και στις δύο ομάδες της μελέτης, τα αποτελέσματα για ασθενείς με χαμηλά, φυσιολογικά ή υψηλά επίπεδα ενδογενούς LH κατά τη διάρκεια της διέγερσης ήταν ισοδύναμα.^{37,38} Η ανοσοαντιδραστικότητα της FSH ορού την 5η ημέρα της διέγερσης ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες θεραπείας στην έναρξη της δοκιμής, αλλά μεγαλύτερη στις ασθενείς που είχαν λάβει εφάπαξ ένεση Elonva, έναντι των ασθενών που έλαβαν ημερήσιες ενέσεις Puregon.

Το προφίλ ασφάλειας του Elonva στη μελέτη Engage ήταν παρόμοιο με εκείνο της δραστικής ουσίας σύγκρισης, δηλαδή των ημερήσιων ενέσεων

Puregon, δεδομένου ότι το ποσοστό ασθενών που εμφάνισαν τουλάχιστον 1 ΑΕ ήταν συγκρίσιμο στις δύο ομάδες θεραπείας. Το ποσοστό σοβαρών ΑΕ (ΣΑΕ), ο αριθμός ασθενών με τουλάχιστον 1 ΑΕ που σχετίζεται με το φάρμακο και ο αριθμός ασθενών με τουλάχιστον 1 ΑΕ βαριάς μορφής κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν διέφεραν σημαντικά. Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη συμμετοχή στη μελέτη λόγω ΑΕ ή ΣΑΕ ήταν υψηλότερο στην ομάδα του Elonva σε σύγκριση με την ομάδα του Puregon (2,1% έναντι 0,4%, αντίστοιχα), γενικά λόγω υπερβολικής ωοθηκικής ανταπόκρισης πριν ή μετά την ωοληψία. Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια από τη μελέτη Engage περιγράφονται πιο λεπτομερώς στο κεφάλαιο *Ασφάλεια και ανεπιθύμητες ενέργειες* της παρούσας μονογραφίας.

Ensure

Η Ensure ήταν επίσης μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστική ουσία κλινική δοκιμή ισοδυναμίας (μη κατωτερότητας) που εκτίμησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μιας εφάπαξ ένεσης Elonva 100 μg για τη διέγερση και τη διατήρηση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων στα πλαίσια COS σε γυναίκες που είχαν σωματικό βάρος ≤ 60 kg.³⁹ Η δοκιμή διεξήχθη σε 19 κέντρα στην Ευρώπη και στην Ασία. Μετά την εφάπαξ ένεση Elonva, η χορήγηση δόσης ≤ 200 IU Puregon ημερησίως ξεκίνησε 1 εβδομάδα αργότερα (την 8η ημέρα θεραπείας). Η καθημερινή χορήγηση Puregon αποτέλεσε τη δραστική ουσία σύγκρισης στη μελέτη Ensure, όπως και στη μελέτη

Πίνακας 7. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου σε γυναίκες που έλαβαν Elonva, κατά οργανικό σύστημα και συχνότητα

Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές ($\geq 1\%$, $< 10\%$)	Κεφαλαλγία
	Όχι συχνές ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)	Ζάλη
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές ($\geq 1\%$, $< 10\%$)	Ναυτία
	Όχι συχνές ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)	Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα και διάταση κοιλίας
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές ($\geq 1\%$, $< 10\%$)	ΟΗSS, πυελικό άλγος και δυσφορία, ενοχλήσεις στους μαστούς
	Όχι συχνές ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$)	Συστροφή ωοθήκης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στο σημείο χορήγησης του φαρμάκου	Συχνές ($\geq 1\%$, $< 10\%$)	Κόπωση

Engage, ωστόσο η καθημερινή δόση ήταν 150 IU ημερησίως. Και οι δύο ομάδες θεραπείας έλαβαν τον GnRH ανταγωνιστή ganirelix καθημερινά (0,25 mg SC, από την 5η ημέρα διέγερσης μέχρι την ημέρα χορήγησης hCG) και hCG για την πρόκληση της τελικής ωρίμανσης του ωαρίου. Επίσης έγινε υποστήριξη της ωχρινικής φάσης μετά από την IVF ή την ICSI.

Ο προγραμματισμένος αριθμός ασθενών για τη δοκιμή Ensure ήταν συνολικά 330. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1, ήτοι 220 ασθενείς έλαβαν Elonva και 110 έλαβαν Puregon καθημερινά. Συμπεριλήφθηκαν γυναίκες από ζευγάρια που είχαν ένδειξη για COS και IVF ή ICSI. Άλλα κριτήρια ένταξης ήταν τα εξής: ηλικία ≥ 18 έτη αλλά ≤ 36 έτη τη στιγμή της υπογραφής της συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, σωματικό βάρος ≤ 60 kg και δείκτης μάζας σώματος ≥ 18 και ≤ 32 kg/m² και κανονικός έμμηνος κύκλος από 24 έως 35 ημέρες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της δοκιμής Ensure ήταν ο αριθμός των ωαρίων που ελήφθησαν, με περιθώριο ισοδυναμίας και όρια εμπιστοσύνης 95% της διαφοράς από -3 έως +5 ωάρια. Αντίθετα με τη μελέτη Engage, η μελέτη αυτή δεν είχε ισχύ για να καθοριστούν τα ποσοστά κύησης, αν και η παράμετρος αυτή συμπεριλαμβανόταν μαζί με άλλες μεταβλητές προς ανάλυση. Οι άλλες μεταβλητές ήταν το ποσοστό ακύρωσης κύκλων, η συνολική δόση Puregon (συνολική και από την 8η ημέρα θεραπείας μέχρι την ημέρα χορήγησης hCG), ενδοκρινολογικές παράμετροι, ο αριθμός και η κατανομή μεγέθους των ωοθυλακίων, το ποσοστό γονιμοποίησης, ο αριθμός και η ποιότητα των εμβρύων, το ποσοστό εμφύτευσης και το ποσοστό κύησης. Οι εκτιμήσεις της ασφάλειας περιλάμβαναν οποιαδήποτε ΣΑΕ (και ΟΗSS), την τοπική ανοχή και την ανάπτυξη αντισωμάτων κατά της corifollitropin alfa.

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 396 ασθενείς, 268 στην ομάδα του Elonva και 128 στην ομάδα ελέγχου δραστικής ουσίας. Ο μέσος αριθμός συμπλεγμάτων

ωοφόρου δίσκου-ωαρίου (\pm τυπική απόκλιση) που ελήφθησαν ανά αρχόμενο κύκλο ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς που έλαβαν Elonva και ακολούθως Puregon ($13,3 \pm 7,3$) σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν μόνο Puregon καθημερινά ($10,6 \pm 5,9$). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα διαφορά των θεραπειών 2,5, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ του Elonva ($P < 0,001$), ωστόσο ήταν εντός του περιθωρίου ισοδυναμίας -3 έως +5 ωαρίων. Με βάση αυτά τα κριτήρια, η δόση Elonva 100 μg δεν ήταν κατώτερη της ημερήσιας χορήγησης Puregon για ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών σε γυναίκες βάρους ≤ 60 kg (Πίνακας 6).

Όσον αφορά άλλες μεταβλητές που εκτιμήθηκαν στη μελέτη Ensure, οι ενδοκρινολογικές παράμετροι ήταν παρόμοιες και με τις δύο θεραπείες, εκτός από την ανοσοαντίδραση της FSH ορού, η οποία ήταν υψηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν Elonva την 3η και 5η ημέρα διέγερσης. Λόγω του σχεδιασμού της θεραπείας, η συνολική δόση Puregon και ο αριθμός των ημερών θεραπείας με Puregon ήταν μεγαλύτερα στις ασθενείς της ομάδας ελέγχου δραστικής ουσίας, αλλά η δόση του Puregon από την 8η ημέρα μέχρι την ημέρα χορήγησης hCG (300 IU σε ασθενείς που έλαβαν Elonva και 275 IU σε ασθενείς που έλαβαν Puregon καθημερινά) και ο συνολικός αριθμός ημερών διέγερσης δεν διέφεραν σημαντικά (διάμεση τιμή 9,0 και εύρος 6-15 και για τις δύο θεραπείες). Κατά μέσο όρο, χρειάστηκαν 2 ημέρες θεραπείας με Puregon μετά από εφάπαξ ένεση Elonva. Τα ποσοστά των ασθενών που ικανοποιούσαν τα κριτήρια χορήγησης hCG την 8η ημέρα ή πριν από την 8η ημέρα θεραπείας ήταν επίσης παρόμοια (32,8% σε ασθενείς που έλαβαν Elonva και 39,8% σε ασθενείς που έλαβαν Puregon καθημερινά). Όπως φαίνεται στον Πίνακα 6, τα ποσοστά γονιμοποίησης, ο αριθμός των εμβρύων καλής ποιότητας και τα κλινικά αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα. Ο μέσος αριθμός εμβρύων καλής ποιότητας που προέκυψαν για την ομάδα Elonva ήταν 3,4 έναντι 3,0 για την ομάδα Puregon. Ο ίδιος αριθμός εμβρύων καλής ποιότητας (1,3) μεταφέρθηκαν σε κάθε ομάδα. Το

Elonva® (corifollitropin alfa): Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη στην ασθενή προσέγγιση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών

ποσοστό βιοχημικής κήσης για το Elonva ήταν 37,7% έναντι 45,3% για την ομάδα του Puregon. Το ποσοστό συνεχιζόμενης κήσης ήταν 25,4% για το Elonva, έναντι 34,4% για το Puregon. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Οι εκτιμήσεις της ασφάλειας έδειξαν ότι τα ποσοστά ΑΕ και ΣΑΕ ήταν παρόμοια. Τα στοιχεία αυτά περιγράφονται πιο λεπτομερώς στο κεφάλαιο *Ασφάλεια και ανεπιθύμητες ενέργειες* της παρούσας μονογραφίας.

Ασφάλεια και ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα προκλινικά δεδομένα δεν ανέδειξαν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες τοξικότητας, εφάπαξ και επαναλαμβανόμενης δόσης καθώς και τη φαρμακολογική ασφάλεια της corifollitropin alfa. Τα κλινικά δεδομένα για την ασφάλεια αποδεικνύουν ότι το Elonva είναι ασφαλές και καλά ανεκτό. Οι ΑΕ έχουν εν γένει χαμηλή συχνότητα εμφάνισης και ήπια έως μέτρια βαρύτητα, όπως και με τις καθημερινές ενέσεις Puregon στα πλαίσια ελεγχόμενης διέγερσης ωοθηκών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που αναφέρθηκαν συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Elonva σε κλινικές δοκιμές ήταν πυελική δυσφορία (5,5%), ΟΗSS (5,2%), πυελικό άλγος (4,1%), κεφαλαλγία (3,2%), ναυτία (1,7%), κόπωση (1,4%) και ενόχληση στους μαστούς (συμπεριλαμβανομένης ευαισθησίας μαστών) (1,2%).

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες από το φάρμακο σε γυναίκες που έλαβαν Elonva (κατά σύστημα οργάνων και συχνότητα) σε κλινικές δοκιμές παρατίθενται στον Πίνακα 7. Έχουν επίσης αναφερθεί έκτοπη κήση, αποβολή και πολύδυμες κήσεις μετά τη χορήγηση Elonva, αυτά όμως τα αποτελέσματα θεωρείται ότι σχετίζονται με τη διαδικασία ART ή την επακόλουθη κήση.

Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης μετά την ένεση, όπως, μεταξύ άλλων, ερυθρότητα, κνησμός, πόνος, οίδημα και/ή εκχυμώσεις ήταν σπάνιες

και χαρακτηρίστηκαν ως ήπιες όταν συνέβησαν. Καμία δεν χαρακτηρίστηκε ως "μέτριου βαθμού" ή "σοβαρή".²⁷ Δεν έχει παρατηρηθεί τερατογένεση σχετιζόμενη με το φάρμακο. Οι αιματολογικές μετρήσεις ήταν φυσιολογικές και δεν αναφέρθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές σε αιματολογικά, βιοχημικά ή εργαστηριακά αποτελέσματα.^{27,28} Κατά τη διάρκεια των μελετών επιλογής δοσολογίας και καθορισμού δόσης, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με όλες τις θεραπείες, που σημαίνει ότι το προφίλ ασφάλειας δεν είναι διαφορετικό με μεγαλύτερες δόσεις Elonva.³¹

Σε κλινικές δοκιμές στις οποίες χρησιμοποιήθηκε Puregon καθημερινά ως δραστική ουσία σύγκρισης, τα ποσοστά ΑΕ και ΣΑΕ ήταν σε γενικές γραμμές συγκρίσιμα μεταξύ των θεραπειών.^{3,30,31} Η χρήση Elonva για ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών ενέχει τους ίδιους κινδύνους με τις υπόλοιπες θεραπείες γοναδοτροπινών και των ART, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας πολύδυμων κήσεων. Επομένως, τα ζευγάρια θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για τη μητέρα και το νεογνό. Καθώς οι γυναίκες που υποβάλλονται σε ART έχουν συχνά σαλπινγικές ανωμαλίες, η επίπτωση έκτοπης κήσης ενδέχεται να είναι αυξημένη. Αν και η επίπτωση έκτοπης κήσης με Elonva δεν διέφερε από την επίπτωση έκτοπης κήσης με Puregon (Πίνακας 4), συνιστάται η πραγματοποίηση υπερηχογραφήματος για να αποκλειστεί η πιθανότητα εξωμήτριας κήσης.

Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών (ΟΗSS) διακρίνεται από ιατρική σκοπιά από τη διόγκωση της ωοθήκης και αντιπροσωπεύει το σοβαρότερο κίνδυνο της θεραπείας με γοναδοτροπίνες.⁴⁰ Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα ήπιου και μέτριου βαθμού ΟΗSS είναι κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια και ήπια έως μέτρια διόγκωση των ωοθηκών και των ωοθηκικών κύστεων. Το ΟΗSS βαριάς μορφής, που μπορεί να απειλήσει τη ζωή, έχει τα εξής κλινικά σημεία και συμπτώματα: μεγάλου μεγέθους

ωοθηκικές κύστες, οξύ κοιλιακό άλγος, ασκίτης, πνευριτικό εξίδρωμα, υδροθώρακας, δύσπνοια, ολιγουρία, αιματολογικές ανωμαλίες και αύξηση του βάρους. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να συμβεί φλεβική ή αρτηριακή θρομβοεμβολή λόγω OHSS.⁴⁰ Το OHSS εμφανίζεται γενικά εάν η ασθενής είχε υπερβολική ανταπόκριση σε γοναδοτροπίνες και παρήγαγε μεγάλο αριθμό (≥ 20) ωοθυλακίων, με συνεπακόλουθη αύξηση της σύνθεσης οιστρογόνων.⁴⁰ Η αιτιολογία του OHSS δεν είναι σαφής και λόγω της ιδιοπαθούς φύσης του, το σύνδρομο δεν είναι δυνατό να αποτραπεί πλήρως κατά την ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών.⁴⁰

Το ποσοστό OHSS μετά τη χορήγηση Eionva δεν διέφερε σημαντικά από εκείνο που παρατηρήθηκε με καθημερινή χορήγηση Puregon σε κλινικές μελέτες. Δεν έχουν αναφερθεί περιπτώσεις OHSS σε γυναίκες με ανωοθυλακιορρηκτική υπογονιμότητα.³⁰ Στις μελέτες δόσης-ανταπόκρισης και καθορισμού δόσης για ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών, τα ποσοστά OHSS που παρατηρήθηκαν μετά από εφάπαξ ένεση Eionva ήταν συγκρίσιμα με τα ποσοστά που παρατηρούνται με καθημερινή χορήγηση Puregon.^{3,31} Στη μελέτη Engage, η συχνότητα OHSS (ήπιας, μέτριας και βαριάς μορφής) ήταν 7,0% στην ομάδα του Eionva και 6,3% στην ομάδα του Puregon. Συνολικά, 4,2% των ασθενών που έλαβαν Eionva και 2,6% των ασθενών που έλαβαν Puregon καθημερινά ανέφεραν μέτριου βαθμού ή σοβαρού βαθμού σημεία OHSS ($P=0,15$). Νοσηλεία για OHSS απαιτήθηκε στο 1,9% των ασθενών που έλαβαν Eionva και στο 1,2% των ασθενών που έλαβαν Puregon καθημερινά. Παρόμοια ποσοστά OHSS σημειώθηκαν και στην κλινική δοκιμή Ensure.

Elonva® (corifollitropin alfa): Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη στην ασθενή προσέγγιση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών

Τη στιγμή της σύνταξης της παρούσας μονογραφίας, η χρήση Elonva δεν συνιστάται σε γυναίκες με ιστορικό OHSS. Επίσης, η χρήση του Elonva δεν έχει αναλυθεί σε περιπτώσεις στις οποίες ο αριθμός βασικών ωοθυλακίων με άντρο είναι >20.

Ανοσογονικότητα

Η corifollitropin alfa παρήχθη από καλά αναγνωρισμένες κυτταρικές γραμμές από ωοθήκες κινεζικών χάμστερ (CHO) στις οποίες μεταφέρθηκαν τα γονίδια που κωδικοποιούν τις α- και β-υποομάδες της ανθρώπινης FSH και το καρβοξυτελικό πεπτιδίο της hCG.^{24,27} Στις περισσότερες κλινικές δοκιμές δεν παρατηρήθηκε σχηματισμός αντισωμάτων κατά της corifollitropin alfa.^{27,28,30,31} Η μελέτη Engage ήταν η μόνη μελέτη στην οποία το δείγμα 2 ασθενών μετά τη θεραπεία παρουσίαζε σημαντική αύξηση αντισωμάτων κατά της corifollitropin alfa. Η δράση των αντισωμάτων ήταν εξαιρετικά ασθενής και δεν εμφανίστηκε αδρανοποιητική. Επομένως, δεν επηρέασαν τη δραστηριότητα του Elonva. Και οι δύο ασθενείς είχαν κανονική ωοθηκική ανταπόκριση, κατέστη δυνατή η ωοληψία (συλλέχθηκαν 16 και 15 ωάρια, αντίστοιχα) και επιτεύχθη κύηση. Η μία ασθενής είχε κεφαλαλγία και ναυτία κατά τη διάρκεια της διέγερσης και άλγος μετά την ωοληψία, ενώ η άλλη ασθενής δεν παρουσίασε καμία ΑΕ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ένα παραδόξως μεγάλο ποσοστό ζευγαριών, από 39,9% έως 62,2%, διακόπτουν τα προγράμματα ART ή IVF χωρίς την επίτευξη γέννησης ζώντος νεογνού.^{11,12} Καθώς η διακοπή του προγράμματος θεραπείας στερεί το ζευγάρι από μια βέλτιστη αθροιστική πιθανότητα επιτυχούς επίτευξης κύησης, η "διακοπή" (drop out) μπορεί να θεωρηθεί

ως μια δυσμενής έκβαση της θεραπείας.⁸ Οι ασθενείς αποχωρούν από προγράμματα ART και IVF για διάφορους λόγους, αλλά ο συχνότερος που αναφέρεται είναι η σωματική και ψυχολογική καταπόνηση.⁸ Η θεραπεία της υπογονιμότητας είναι εξαιρετικά στρεσογόνος λόγω της πολυπλοκότητας της διαδικασίας, του κόστους και του σωματικού και συναισθηματικού σθένους που απαιτείται. Όλα αυτά γεννούν αρνητικά συναισθήματα, όπως διαρκή ανησυχία και άγχος.⁵ Η ανακάλυψη νέων θεραπειών που ανακουφίζουν από το στρες και το βάρος της ελεγχόμενης διέγερσης ωοθηκών, δηλ. σχημάτων περισσότερο "φιλικών προς την ασθενή", μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα ποσοστά συνέχισης των προγραμμάτων ART και, κατ' επέκταση, γεννήσεων ζώντος νεογνού.^{8,9}

Το Elonva (corifollitropin alfa) είναι μια νέα ανασυνδυασμένη ορμόνη γονιμότητας που έχει σχεδιαστεί ως παρατεταμένος διεγέρτης των ωοθυλακίων. Διαθέτει το ίδιο προφίλ φαρμακοδυναμικής με την rFSH, αλλά αισθητά παρατεταμένη διάρκεια FSH δράσης. Χάρη στην ικανότητά του να διεγείρει και να διατηρεί την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων για μία ολόκληρη εβδομάδα, μία εφάπαξ υποδόρια ένεση της συνιστώμενης δόσης Elonva αντικαθιστά τις πρώτες 7 ενέσεις οποιουδήποτε σκευάσματος rFSH που χορηγείται καθημερινά σε κύκλο θεραπείας COS.

Το Elonva ενδείκνυται για ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών σε συνδυασμό με GnRH ανταγωνιστή για την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων και την επίτευξη κύησης σε γυναίκες που συμμετέχουν σε πρόγραμμα ART. Η αποτελεσματικότητα του Elonva έχει αποδειχτεί στο μεγαλύτερο πρόγραμμα κλινικών μελετών σε IVF που έχει διεξαχθεί μέχρι σήμερα. Η χρήση Elonva σε πρωτόκολλο με ανταγωνιστή GnRH μειώνει τον αριθμό των ενέσεων κατά 70% (από 35 σε 10), σε σύγκριση με τη συμβατική καθημερινή χορήγηση γοναδοτροπίνης

σε επιμήκη πρωτόκολλα αγωνιστή. Το Elonva χορηγείται ως μια εφάπαξ υποδόρια ένεση, κατά προτίμηση στο κοιλιακό τοίχωμα, κατά τη διάρκεια της πρώιμης παραγωγικής φάσης του έμμηνου κύκλου. Διατίθεται σε προγεμισμένες σύριγγες σε δόσεις 100 μg/0,5 mL (για ασθενείς με σωματικό βάρος ≤60 kg) και 150 μg/0,5 mL (για ασθενείς με σωματικό βάρος >60 kg). Μια εφάπαξ ένεση της ενδεδειγμένης δόσης έχει αποτέλεσμα επίπεδα ανοσοαντιδραστικής FSH στον ορό τη 2η ημέρα, τα οποία παραμένουν πάνω από το ελάχιστο κατώτατο όριο FSH μέχρι την 8η ημέρα (Σχήμα 3). Η χρήση μεγαλύτερης δόσης Elonva δεν προσφέρει επιπρόσθετο όφελος, καθώς τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με εκείνα των συνιστώμενων δόσεων, ακόμη και όταν χρησιμοποιήθηκαν μεγαλύτερες δόσεις σε μελέτες καταλληλότητας και καθορισμού της δόσης.^{3,31}

Η ημερήσια δόση Puregon που χρησιμοποιείται εξαρτάται από την ωθηκική ανταπόκριση, αν και μια σταθερή δόση 150 IU από την 8η ημέρα διέγερσης φαίνεται πως αρκεί για την ικανοποίηση των κριτηρίων χορήγησης hCG. Το σημαντικότερο, το 33% περίπου όλων των ασθενών που έλαβαν Elonva ικανοποίησαν τα κριτήρια χορήγησης hCG και δεν χρειάστηκε επιπλέον ποσότητα Puregon. Η θεραπεία με GnRH ανταγωνιστή θα πρέπει να ξεκινά την 5η ημέρα της διέγερσης (ή την 6η ημέρα, εάν η ωθηκική ανταπόκριση φαίνεται πως καθυστερεί), προκειμένου να αποτραπεί η πρόωρη αιχμή της LH. Οι δόσεις Elonva έχουν τεκμηριωθεί μόνο με θεραπευτικό σχήμα στο οποίο χρησιμοποιείται GnRH ανταγωνιστής.

Οι ΑΕ έχουν εν γένει χαμηλή συχνότητα εμφάνισης και ήπια έως μέτρια βαρύτητα, όπως και με τις καθημερινές ενέσεις Puregon στα πλαίσια ελεγχόμενης διέγερσης ωθηκών. Οι αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης ήταν σπάνιες

και χαρακτηρίστηκαν ως ήπιες όταν συνέβησαν. Δεν εντοπίστηκαν αντισώματα με κλινική σημασία κατά της corifollitropin alfa. Η συχνότητα OHSS που οδήγησε σε εισαγωγή σε νοσοκομείο ήταν χαμηλή (1,9% στη μελέτη Engage), παρόμοια με τα ποσοστά που παρατηρούνται όταν χρησιμοποιείται rFSH καθημερινά και εντός των ορίων της καθιερωμένης φροντίδας, όταν χρησιμοποιούνται διάφορα σχήματα GnRH αναλόγων για ελεγχόμενη διέγερση ωθηκών. Επομένως, και οι δύο δόσεις 100 μg και 150 μg του Elonva που δοκιμάστηκαν ήταν ασφαλείς και καλά ανεκτές.

Συμπεραίνοντας, το Elonva είναι μια νέα ανασυνδυασμένη ορμόνη γονιμότητας που μπορεί να χορηγηθεί ως εφάπαξ ένεση για τη διέγερση και τη διατήρηση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων κατά τις πρώτες 7 ημέρες ενός σχήματος διέγερσης ωθηκών. Η χρήση του Elonva σε πρωτόκολλο GnRH ανταγωνιστή για ελεγχόμενη διέγερση ωθηκών μπορεί να μειώσει σημαντικά τον αριθμό των καθημερινών ενέσεων για τις ασθενείς.³ Μια εφάπαξ ένεση Elonva έχει συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με 7 ημερήσιες ενέσεις Puregon. Σε κλινικές δοκιμές, το Elonva είχε αποτέλεσμα συγκρίσιμους αριθμούς ληφθέντων ωαρίων και εμβρύων διαθέσιμων προς μεταφορά και συγκρίσιμα ποσοστά κύησης με την ημερήσια χορήγηση Puregon. Το Elonva αποτελεί ένα εναλλακτικό, απλουστευμένο θεραπευτικό σχήμα για ελεγχόμενη διέγερση ωθηκών σε προγράμματα IVF/ICSI, το οποίο είναι εύχρηστο για την ασθενή και δυνητικά λιγότερο στρεσογόνο. Αυτά τα χαρακτηριστικά του Elonva θα μειώσουν τα ποσοστά dropout-ασθενών από προγράμματα ART λόγω σωματικής και ψυχολογικής καταπόνησης και, επομένως, θα εξασφαλίσουν καλύτερα αποτελέσματα συνολικά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2007;369(9563):743-749.
2. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev*. 2006;27(2):170-207.
3. The Corifollitropin Alfa Dose-finding Study Group. A randomized dose-response trial of a single injection of corifollitropin alfa to sustain multifollicular growth during controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod*. 2008;23(11):2484-2492.
4. Fauser BC, Devroey P, Yen SS, et al. Minimal ovarian stimulation for IVF: appraisal of potential benefits and drawbacks. *Hum Reprod*. 1999;14(11):2681-2686.
5. Brod M, Verhaak CM, Wiebinga CJ, Gerris J, Hoomans EHM. Improving clinical understanding of the impact of ovarian stimulation on women's lives. *Reprod BioMed Online*. 2009;18(3):391-400.
6. Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21(2):293-308.
7. Klonoff-Cohen H, Natarajan L. The concerns during assisted reproductive technologies (CART) scale and pregnancy outcomes. *Fertil Steril*. 2004;81(4):982-988.
8. Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2008;23(9):2050-2055.
9. Huisman D, Raymakers X, Hoomans EH. Understanding the burden of ovarian stimulation: fertility expert and patient perceptions. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(suppl 2):5-10.
10. de Klerk C, Macklon NS, Heijnen EM, et al. The psychological impact of IVF failure after two or more cycles of IVF with a mild versus standard treatment strategy. *Hum Reprod*. 2007;22(9):2554-2558.
11. Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril*. 2004;81(2):258-261.
12. Schröder AK, Katalinic A, Diedrich K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(5):600-606.
13. de Klerk C, Heijnen EM, Macklon NS, et al. The psychological impact of mild ovarian stimulation combined with single embryo transfer compared with conventional IVF. *Hum Reprod*. 2006;21(3):721-727.
14. Smeenk JM, Verhaak CM, Eugster A, van Minnen A, Zielhuis GA, Braat DD. The effect of anxiety and depression on the outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2001;16(7):1420-1423.
15. Lunenfeld B. Historical perspectives in gonadotrophin therapy. *Hum Reprod Update*. 2004;10(6):453-467.
16. Balen AH, Hayden CJ, Rutherford AJ. What are the clinical benefits of recombinant gonadotrophins? Clinical efficacy of recombinant gonadotrophins. *Hum Reprod*. 1999;14(6):1411-1417.
17. Rose MP, Gaines Das RE, Balen AH. Definition and measurement of follicle stimulating

hormone. *Endocr Rev.* 2000;21(1):5-22.

18. Cochius JI, Burns RJ, Blumbergs PC, Mack K, Alderman CP. Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin. *Aust N Z J Med.* 1990;20(4):592-593.
19. Dumble LJ, Klein RD. Creutzfeldt-Jakob legacy for Australian women treated with human pituitary gonadotropins. *Lancet.* 1992;340(8823):847-848.
20. Devroey P, Van Steirteghem A, Mannaerts B, Coelingh Bennink H. First singleton term birth after ovarian superovulation with rhFSH. *Lancet.* 1992;340(8827):1108-1109.
21. Germond M, Dessole S, Senn A, Loumaye E, Howles C, Beltrami V. Successful in-vitro fertilisation and embryo transfer after treatment with recombinant human FSH. *Lancet.* 1992;339(8802):1170.
22. Out HJ, Mannaerts BM, Driessen SG, Bennink HJ. A prospective, randomized, assessor-blind, multicentre study comparing recombinant and urinary follicle stimulating hormone (Puregon versus Metrodin) in in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1995;10(10):2534-2540.
23. Birken S, Canfield RE. Isolation and amino acid sequence of COOH-terminal fragments from the beta subunit of human choriogonadotropin. *J Biol Chem.* 1977;252(15):5386-5392.
24. Fares FA, Suganuma N, Nishimori K, LaPolt PS, Hsueh AJ, Boime I. Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(10):4304-4308.
25. Kolibianakis EM, Albano C, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, Devroey P. Prolongation of the follicular phase in in vitro fertilization results in a lower ongoing pregnancy rate in cycles stimulated with recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril.* 2004;82(1):102-107.
26. Fatemi HM, Oberyé J, Popovic-Todorovic B, Witjes H, Mannaerts B. First results with corifollitropin alfa in a long GnRH agonist protocol. (ESHRE Oral Presentation O-283) *Hum Reprod.* 2009;24(suppl1):i114.
27. Bouloux PM, Handelsman DJ, Jockenhövel F, et al. First human exposure to FSH-CTP in hypogonadotrophic hypogonadal males. *Hum Reprod.* 2001;16(8):1592-1597.
28. Duijkers IJ, Klipping C, Boerrigter PJ, Machielsen CS, De Bie JJ, Voortman G. Single dose pharmacokinetics and effects on follicular growth and serum hormones of a long-acting recombinant FSH preparation (FSH-CTP) in healthy pituitary-suppressed females. *Hum Reprod.* 2002;17(8):1987-1993.
29. Voortman G, van de Post J, Schoemaker RC, van Gerven JM. Bioequivalence of subcutaneous injections of recombinant human follicle stimulating hormone (Puregon[®]) by Pen-injector and syringe. *Hum Reprod.* 1999;14(7):1698-1702.
30. Balen AH, Mulders AG, Fauser BC, et al. Pharmacodynamics of a single low dose of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-carboxy terminal peptide, corifollitropin alfa) in women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6297-6304.
31. Devroey P, Fauser BC, Platteau P, Beckers NG, Dhont M, Mannaerts BM. Induction of multiple follicular development by a single dose of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-CTP, corifollitropin alfa) for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization.

Elonva® (corifollitropin alfa): Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη στην ασθενή προσέγγιση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών

- J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5): 2062-2070.
32. Beckers NG, Macklon NS, Devroey P, Platteau P, Boerrigter PJ, Fauser BC. First live birth after ovarian stimulation using a chimeric long-acting human recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) agonist (recFSH-CTP) for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003;79(3):621-623.
 33. de Greef R, Struijs M, de Haan A, Marintcheva-Petrova M, Mannaerts B. Dose selection of Org 36286 (corifollitropin alfa) using pharmacokinetic and dynamic modeling and simulation. *Hum Reprod.* 2007;22(suppl 1):i39.
 34. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, et al. Serum inhibin B levels measured early during FSH administration for IVF may be of value in predicting the number of oocytes to be retrieved in normal and low responders. *Hum Reprod.* 2002;17(9):2331-2337.
 35. Fawzy M, Lambert A, Harrison RF, et al. Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome. *Hum Reprod.* 2002;17(6):1535-1543.
 36. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser BC. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3063-3072.
 37. Doody K, Witjes H, Mannaerts B, Gordon K. Success rates of a standardized rFSH/GnRH antagonist protocol are not affected by endogenous LH levels. (ESHRE Oral Presentation O-255). *Hum Reprod.* 2009;24(suppl 1):i102.
 38. Leader A, Witjes H, Mannaerts B, et al. Ongoing pregnancy rates with corifollitropin alfa/gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist regimen are not impacted by endogenous luteinizing hormone (LH) levels. (ASRM Oral Presentation O-10). *Fertil Steril.* 2009;92(suppl3):S3.
 39. Mannaerts B; Corifollitropin alfa ENSURE Study Group. Corifollitropin alfa for controlled ovarian stimulation in IVF treatment: results from a randomized trial in lower body weight women. *RBM Online.* In press.
 40. Braude P, Rowell P. Assisted conception. III--problems with assisted conception. *BMJ.* 2003;327(7420):920-923.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Elonva 100 ή 150 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 100 ή 150 μικρογραμμάρια corifollitropin alfa σε 0,5 ml ενέσιμο διαλύματος.

Η corifollitropin alfa είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται στα Ωοθηκικά κύτταρα Κινέζικου Κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Διαυγές και άχρωμο υδατικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ελεγχόμενη Διέγερση των Ωοθηκών (COS) σε συνδυασμό με έναν ανταγωνιστή της Εκλυτικής Ορμόνης Γοναδοτροπινών (GnRH) για την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων σε γυναίκες που συμμετέχουν σε ένα πρόγραμμα Τεχνολογίας Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Elonva θα πρέπει να ξεκινά υπό την επίβλεψη ενός γιατρού με εμπειρία στη θεραπεία προβλημάτων γονιμότητας.

Δοσολογία

Σε γυναίκες με σωματικό βάρος ≤ 60 κιλών θα πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ δόση των 100 μικρογραμμάτων.

Σε γυναίκες με σωματικό βάρος > 60 κιλών θα πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ δόση των 150 μικρογραμμάτων.

Ημέρα διέγερσης 1:

Το Elonva θα πρέπει να χορηγείται ως εφάπαξ υποδόρια ένεση, κατά προτίμηση στο κοιλιακό τοίχωμα, κατά τη διάρκεια της πρώιμης ωοθυλακικής φάσης του καταμήνιου κύκλου.

Οι συνιστώμενες δόσεις του Elonva έχουν καθιερωθεί μόνο σε ένα σχήμα θεραπείας με έναν ανταγωνιστή της GnRH (βλ. επίσης παράγραφο 4.1 και 4.4).

Ημέρα διέγερσης 5 ή 6:

Η θεραπεία με έναν ανταγωνιστή της Εκλυτικής Ορμόνης Γοναδοτροπινών (GnRH) θα πρέπει να ξεκινάει την ημέρα διέγερσης 5 ή την ημέρα 6 ανάλογα με την ανταπόκριση των ωοθηκών, δηλ. τον αριθμό και το μέγεθος των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων και/ή την ποσότητα της οιστραδιόλης που βρίσκεται στην κυκλοφορία. Ο GnRH ανταγωνιστής χρησιμοποιείται για την αποτροπή επεισοδίου πρώιμης έκλυσης Ωχρινοτρόπου Ορμόνης (LH).

Ημέρα διέγερσης 8:

Επτά ημέρες μετά την ένεση με Elonva, η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί με ημερήσιες ενέσεις (ανασυνδυασμένης) Ωοθυλακιοτρόπου Ορμόνης ((rec)FSH) μέχρι να επιτευχθούν τα κριτήρια για την πρόκληση της τελικής ωρίμανσης των ωαρίων (3 ωοθυλάκια ≥ 17 mm). Η ημερήσια δόση της (rec)FSH μπορεί να εξαρτάται από την ωοθηκική ανταπόκριση. Στις φυσιολογικά ανταποκριθείσες συνιστάται μία ημερήσια δόση των 150 IU (rec)FSH. Η χορήγηση της (rec)FSH την ημέρα χορήγησης της ανθρώπινης Χοριακής Γοναδοτροπίνης (hCG) μπορεί να παραληφθεί, ανάλογα με την ωοθηκική ανταπόκριση. Γενικά, επιτυγχάνεται επαρκής ανάπτυξη των ωοθυλακίων κατά μέσο όρο μέχρι την ένατη ημέρα της θεραπείας (εύρος 6 έως 18 ημέρες).

Μόλις παρατηρηθούν τρία ωοθυλάκια ≥ 17 mm, μία εφάπαξ δόση 5.000 έως 10.000 IU hCG χορηγείται την ίδια ημέρα ή την επόμενη ημέρα για την πρόκληση της τελικής ωρίμανσης των ωαρίων. Σε περίπτωση υπερβολικής ωοθηκικής ανταπόκρισης, βλ. τις συστάσεις που δίνονται στην παράγραφο 4.4 προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για την ανάπτυξη συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών (OHSS).

Ειδικόι πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία: Δεν έχουν πραγματοποιηθεί κλινικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Από τη στιγμή που η αποβολή της corifollitropin alfa μπορεί να επηρεασθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η χρήση του Elonva σε αυτές τις γυναίκες δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

Elonva® (corifollitropin alfa): Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη στην ασθενή προσέγγιση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών

Ηπατική δυσλειτουργία: Παρόλο που δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάζει την αποβολή της corifollitropin alfa (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η χρήση του Elonva στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι σχετική με την εγκεκριμένη ένδειξη.

Τρόπος χορήγησης

Η υποδόρια ένεση με Elonva μπορεί να πραγματοποιηθεί από την ίδια τη γυναίκα ή το σύντροφό της, με την προϋπόθεση ότι έχουν δοθεί κατάλληλες οδηγίες από τον γιατρό. Η αυτοχορήγηση του Elonva θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο από γυναίκες που είναι πρόθυμες, επαρκώς εκαπιδευμένες και που έχουν πρόσβαση στη συμβουλή ειδικού.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Όγκοι της ωοθήκης, του μαστού, της μήτρας, της υπόφυσης ή του υποθαλάμου.
- Μη φυσιολογική (μη εμμηνορρυσιακή) κολπική αιμορραγία χωρίς κάποια γνωστή/διαγνωσμένη αιτία.
- Πρωτοπαθής ανεπάρκεια των ωοθηκών.
- Κύστεις των ωοθηκών ή διογκωμένες ωοθήκες.
- Ιστορικό Συνδρόμου Υπερδιέγερσης Ωοθηκών (OHSS).
- Προηγούμενος κύκλος COS που οδήγησε σε περισσότερα από 30 ωοθυλάκια ≥ 11 mm μετρούμενα με εξέταση με υπερήχους.
- Βασικός αριθμός ωοθυλακίων του άντρου > 20 .
- Ινομυωματώδεις όγκοι της μήτρας ασύμβατοι με την κύηση.
- Δυσπλασίες των οργάνων αναπαραγωγής ασύμβατες με την κύηση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

- Πριν την έναρξη της θεραπείας, η υπογονιμότητα του ζευγαριού θα πρέπει να αξιολογείται καταλλήλως και να εκτιμώνται οι θεωρούμενες ως αντενδείξεις για εγκυμοσύνη. Ειδικότερα, οι γυναίκες θα πρέπει να αξιολογούνται για υποθυρεοειδισμό, ανεπάρκεια του φλοιού των επινεφριδίων, υπερπρωλακτιναιμία και όγκους

της υπόφυσης ή του υποθαλάμου και να δίνεται κατάλληλη ειδική θεραπεία.

- Το Elonva προορίζεται μόνο για εφάπαξ υποδόρια ένεση. Επιπρόσθετες ενέσεις με Elonva δεν θα πρέπει να χορηγούνται εντός του ίδιου θεραπευτικού κύκλου.
- Τις πρώτες επτά ημέρες μετά τη χορήγηση του Elonva, δεν θα πρέπει να χορηγείται (rec)FSH (βλ. επίσης παράγραφο 4.2).
- Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια η απέκκριση της corifollitropin alfa μπορεί να επηρεασθεί (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2). Συνεπώς, η χρήση του Elonva δεν συνιστάται σε αυτές τις γυναίκες.
- Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του Elonva σε συνδυασμό με έναν αγωνιστή της GnRH. Τα αποτελέσματα μίας μικρής μη ελεγχόμενης μελέτης υποδεικνύουν μία υψηλότερη ωοθηκική ανταπόκριση από ότι στο συνδυασμό με έναν ανταγωνιστή της GnRH. Συνεπώς, η χρήση του Elonva δεν συνιστάται σε συνδυασμό με έναν αγωνιστή της GnRH (βλ. επίσης παράγραφο 4.2).
- Το Elonva δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Σε αυτές τις γυναίκες η χρήση του Elonva δεν συνιστάται.
- Η ωοθηκική ανταπόκριση φάνηκε να είναι υψηλότερη μετά τη θεραπεία με Elonva από ότι μετά τη θεραπεία με ημερήσια recFSH. Συνεπώς, γυναίκες με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για υψηλή ωοθηκική ανταπόκριση μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην ανάπτυξη OHSS κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Elonva. Για τις γυναίκες που έχουν τον πρώτο κύκλο ωοθηκικής διέγερσής τους, για τις οποίες οι παράγοντες κινδύνου είναι μόνο μερικώς γνωστοί, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση για ενδεχόμενη ωοθηκική υπερανταπόκριση.
- Σύνδρομο Υπερδιέγερσης Ωοθηκών (OHSS): Το OHSS είναι μία ιατρική κατάσταση διαφορετική από τη διόγκωση των ωοθηκών χωρίς επιπλοκές. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του ήπιου και μέτριου OHSS είναι κοιλιακό άλγος, ναυτία, διάρροια, ήπια προς μέτρια διόγκωση των ωοθηκών και κύστεις των ωοθηκών. Το σοβαρό OHSS μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα του σοβαρού OHSS είναι μεγάλες κύστεις των ωοθηκών (με τάση ρήξης), οξύ κοιλιακό άλγος, ασκίτης, υπεζωκοτική συλλογή, υδροθώρακας, δύσπνοια, ολιγουρία, αιματολογικές διαταραχές και αύξηση σωματικού βάρους. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανισθεί φλεβική ή αρτηριακή θρομβοεμβολή σχετιζόμενη με το OHSS.

Τα σημεία και τα συμπτώματα του OHSS διεγείρονται από τη χορήγηση της ανθρώπινης Χοριακής Γοναδοτροπίνης (hCG) και από την κύηση (ενδογενής hCG). Το πρώιμο OHSS εμφανίζεται συνήθως εντός 10 ημερών μετά τη χορήγηση της hCG και μπορεί να σχετίζεται με μία υπερβολική ανταπόκριση των ωοθηκών στη διέγερση με γοναδοτροπίνη. Συνήθως, το πρώιμο OHSS υποχωρεί αυτόματα με την έναρξη της έμμηνου ρύσης. Το όψιμο OHSS εμφανίζεται πάνω από 10 μέρες μετά τη χορήγηση της hCG, ως συνέπεια (πολύδυμης) κύησης. Λόγω του κινδύνου ανάπτυξης OHSS, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση της hCG.

Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου του OHSS, θα πρέπει να γίνεται υπερηχογραφικός έλεγχος της ωοθυλακικής ανάπτυξης και/ή προσδιορισμός των επιπέδων οιστραδιόλης ορού πριν από τη θεραπεία και ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Στην ART υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για OHSS με 18 ή περισσότερα ωοθυλάκια διαμέτρου 11 mm ή μεγαλύτερα. Όταν υπάρχουν συνολικά 30 ή περισσότερα ωοθυλάκια συνιστάται να παραλείπεται η χορήγηση της hCG.

Με βάση την ωοθηκική ανταπόκριση, τα ακόλουθα μέτρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αποτροπή του OHSS:

- αποφυγή περαιτέρω διέγερσης με μία γοναδοτροπίνη για ένα μέγιστο 3 ημερών,
- καθυστέρηση πρόκλησης της τελικής ωρίμανσης των ωαρίων με χορήγηση της hCG μέχρι τα επίπεδα οιστραδιόλης να σταθεροποιηθούν ή να μειωθούν,
- χορήγηση δόσης μικρότερης από 10.000 IU hCG για την πρόκληση της τελικής ωρίμανσης των ωαρίων, π.χ. 5.000 IU hCG ή 250 μικρογραμμάρια rec-hCG (τα οποία είναι ισοδύναμα με περίπου 6.500 IU),
- κρυσταλλοποίηση όλων των εμβρύων για μελλοντική μεταφορά,
- παράλειψη της hCG και ακύρωση του θεραπευτικού κύκλου.

Για την υποστήριξη της ωχρινικής φάσης, η χορήγηση της hCG θα πρέπει να αποφεύγεται.

Η πιστή τήρηση της συνιστώμενης δόσης του Elonva και του σχήματος θεραπείας και η προσεκτική παρακολούθηση της ωοθηκικής ανταπόκρισης είναι σημαντική για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου του OHSS.

- Πολύδυμες κύσεις και τοκετοί έχουν αναφερθεί για όλες τις θεραπείες με γοναδοτροπίνη. Η γυναίκα και ο σύντροφός της θα πρέπει να ενημερώνονται για τους ενδεχόμενους κινδύνους για τη μητέρα (επιπλοκές κατά την κύηση και τον τοκετό) και το νεογνό (χαμηλό σωματικό βάρος κατά τη γέννηση) πριν την έναρξη της θεραπείας. Σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε μεθόδους ART ο κίνδυνος πολύδυμης κύησης σχετίζεται κυρίως με τον αριθμό των εμβρύων που μεταφέρθηκαν.
- Από τη στιγμή που οι υπογόνιμες γυναίκες που υποβάλλονται σε ART, και ιδιαίτερα σε IVF, έχουν συχνά ανωμαλίες των σαλπίνγων, η συχνότητα εμφάνισης εξωμήτριων κυήσεων μπορεί να αυξηθεί. Είναι σημαντικό να υπάρχει πρώιμη υπερηχογραφική επιβεβαίωση ότι μία κύηση είναι ενδομήτρια και να αποκλεισθεί η πιθανότητα εξωμήτριας κύησης.
- Η συχνότητα εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών μετά την ART μπορεί να είναι λίγο υψηλότερη από ότι μετά από αυτόματες συλλήψεις. Αυτό πιστεύεται ότι οφείλεται στις διαφορές στα γονικά χαρακτηριστικά (π.χ. ηλικία της μητέρας, χαρακτηριστικά σπέρματος) και στη υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης πολύδυμων κυήσεων.
- Υπάρχουν αναφορές νεοπλασμάτων των ωοθηκών και άλλων νεοπλασμάτων του αναπαραγωγικού συστήματος, καλοήθη και κακοήθη, σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε πολλαπλά θεραπευτικά σχήματα για θεραπεία της υπογονιμότητας. Δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί εάν η θεραπεία με γοναδοτροπίνες αυξάνει το βασικό κίνδυνο τέτοιων όγκων στις υπογόνιμες γυναίκες ή όχι.
- Σε γυναίκες με γενικά αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια, όπως προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό, σοβαρή παχυσαρκία (Δείκτης Σωματικού Βάρους > 30 kg/m²) ή θρομβοφιλία, η θεραπεία με γοναδοτροπίνες μπορεί να αυξήσει περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο. Σε αυτές τις γυναίκες τα οφέλη χορήγησης της γοναδοτροπίνης πρέπει να σταθμίζονται έναντι των κινδύνων. Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι η κύηση από μόνη της εγκυμονεί επίσης αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με το Elonva και άλλα φάρμακα. Αφού η corifollitropin alfa δεν είναι υπόστρωμα των ενζύμων του κυτοχρώματος P450, δεν αναμένονται μεταβολικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Elonva® (corifollitropin alfa): Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη στην ασθενή προσέγγιση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν έχει αναφερθεί τερατογενετικός κίνδυνος, μετά από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών, στην κλινική χρήση των γοναδοτροπινών. Όταν συμβεί ακούσια έκθεση στο Elonva κατά τη διάρκεια της κύησης, τα κλινικά στοιχεία δεν είναι επαρκή για να αποκλείσουν ένα ανεπιθύμητο αποτέλεσμα στην κύηση. Σε μελέτες σε ζώα έχει παρατηρηθεί τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια στην παράγραφο 5.3). Η χρήση του Elonva κατά τη διάρκεια της κύησης δεν συνιστάται.

Θηλασμός

Η χρήση του Elonva κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Το Elonva μπορεί να προκαλέσει ζάλη. Οι γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται ότι εάν αισθάνονται ζάλη, δεν θα πρέπει να οδηγήσουν ή να χειριστούν μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το φάρμακο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Elonva σε κλινικές δοκιμές είναι ΟΗSS (5,2%, βλ. επίσης παράγραφο 4.4), άλγος πυέλου (4,1%) και δυσφορία (5,5%), κεφαλαλγία (3,2%), ναυτία (1,7%), κόπωση (1,4%) και ενοχλήσεις στο στήθος (συμπεριλαμβανομένης ευαισθησίας) (1,2%).

Ο παρακάτω πίνακας εμφανίζει τις κύριες ανεπιθύμητες αντιδράσεις από το φάρμακο σε γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με Elonva σε κλινικές δοκιμές σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος και τη συχνότητα: συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές	Κεφαλαλγία Ζάλη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές Όχι συχνές	Ναυτία Κοιλιακό άλγος, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα και διάταση της κοιλίας
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές Όχι συχνές	ΟΗSS, άλγος πυέλου και δυσφορία, ενοχλήσεις στο στήθος Συστροφή ωοθήκης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί εξωμήτρια κύηση, αποβολή και πολύδυμες κύσεις. Αυτές θεωρείται ότι σχετίζονται με τη μέθοδο ART ή με επακόλουθη κύηση.

4.9 Υπερδοσολογία

Περισσότερες από μία ένεση με Elonva εντός ενός θεραπευτικού κύκλου ή πολύ υψηλή δόση του Elonva και/ή της (rec)FSH είναι πιθανό να αυξήσουν τον κίνδυνο για ΟΗSS. Σχετικά με τα μέτρα για την πρόληψη και τη διαχείριση του ΟΗSS βλ. παράγραφο 4.4.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ορμόνες του φύλου και τροποποιητικά με δράση στο γεννητικό σύστημα, γοναδοτροπίνες.
κωδικός ATC: G03GA09

Η corifollitropin alfa έχει σχεδιασθεί ως παρατεταμένο διεγερτικό των ωοθυλακίων με το ίδιο φαρμακοδυναμικό προφίλ όπως η (rec)FSH, αλλά με μία ιδιαίτερα παρατεταμένη διάρκεια δραστηριότητας FSH. Λόγω της ικανότητάς της να εκκινεί και να διατηρεί την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων για μία ολόκληρη εβδομάδα, μία εφάπαξ υποδόρια ένεση της συνιστώμενης δόσης του Elonva μπορεί να αντικαταστήσει τις πρώτες επτά ενέσεις οποιουδήποτε ημερήσιου σκευάσματος (rec)FSH σε έναν θεραπευτικό κύκλο COS. Η μεγάλη διάρκεια της δραστηριότητας της FSH επετεύχθη προσθέτοντας το θερματικό καρβοξυ πεπτιδίο της β-υπομονάδας της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) στη β-αλυσίδα της ανθρώπινης FSH. Η corifollitropin alfa δεν επιδεικνύει κάποια ενδογενή δραστηριότητα των LH/hCG.

Πληροφορίες από κλινικές δοκιμές

Σε δύο τυχαίοποιημένες, διπλά τυφλές, κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με μία εφάπαξ υποδόρια ένεση με Elonva, 100 μικρογραμμάρια (δοκιμή A) ή 150 μικρογραμμάρια (δοκιμή B), για τις πρώτες επτά ημέρες της COS οδήγησαν σε έναν σημαντικά υψηλότερο αριθμό ανακτώμενων ωαρίων συγκριτικά με τη θεραπεία με μία ημερήσια δόση των 150 ή 200 IU recFSH, αντιστοίχως. Ωστόσο, η διαφορά ήταν εντός των προκαθορισμένων διαστημάτων ισοδυναμίας.

Κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας	Δοκιμή A Σωματικό βάρος ≤ 60 kg		Δοκιμή B Σωματικό βάρος > 60 kg	
	100 μικρογραμμάρια Elonva (N=268)	150 IU recFSH (N=128)	150 μικρογραμμάρια Elonva (N=756)	200 IU recFSH (N=750)
Μέσος αριθμός ανακτηθέντων ωαρίων	13,3	10,6	13,7	12,5
Διαφορά [95% CI]	2,5 [1,2; 3,9]		1,2 [0,5;1,9]	

Στη δοκιμή με τα 150 μικρογραμμάρια (δοκιμή B) η κύηση μελετήθηκε επίσης ως κύρια παράμετρος αποτελεσματικότητας για το Elonva σε άμεση σύγκριση με τη recFSH και τεκμηριώθηκαν παρόμοια ποσοστά επιτυχίας.

Κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας	Δοκιμή B Σωματικό βάρος > 60 kg	
	150 μικρογραμμάρια Elonva (N=756)	200 IU recFSH (N=750)
Ποσοστό κύησης σε εξέλιξη (%)	38,9	38,1
Διαφορά [95% CI]	0,9 [-3,9; 5,7]	

Εκτός από μία λίγο μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης του OHSS (μη σημαντική), το προφίλ ασφάλειας της εφάπαξ ένεσης με Elonva ήταν συγκρίσιμο με τις ημερήσιες ενέσεις με recFSH (βλ. επίσης παράγραφο 4.8).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Elonva σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Βλέπε 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η corifollitropin alfa έχει ένα χρόνο ημίσειας ζωής αποβολής 69 ωρών (59 79 ώρες). Μετά τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσης, οι συγκεντρώσεις της corifollitropin alfa στον ορό είναι αρκετές για τη διατήρηση της ανάπτυξης πολλαπλών ωοθυλακίων για μία ολόκληρη εβδομάδα. Αυτό δικαιολογεί την αντικατάσταση των πρώτων επτά ενέσεων της ημερήσιας (rec)FSH με μία εφάπαξ υποδόρια ένεση με Elonva σε COS για την ανάπτυξη πολλαπλών ωοθυλακίων και κύηση σε μία μέθοδο ART (βλ. παράγραφο 4.2).

Ύστερα από μία εφάπαξ υποδόρια ένεση με Elonva, οι μέγιστες συγκεντρώσεις corifollitropin alfa στον ορό επιτυγχάνονται μετά από 44 ώρες (34 57 ώρες¹). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 58% (48 70%¹). Ο όγκος κατανομής και η κάθαρση στη σταθερή κατάσταση είναι 9,2 l (6,5 13,1 l¹) και 0,13 l/h (0,10 0,18 l/h¹), αντιστοίχως. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της corifollitropin alfa είναι ανεξάρτητες από τη χορηγούμενη δόση σε ένα ευρύ φάσμα (7,5 240 μικρογραμμάρια).

Το σωματικό βάρος είναι ένας καθοριστικός παράγοντας της έκθεσης στην corifollitropin alfa. Σε κλινικές μελέτες, οι συγκεντρώσεις της corifollitropin alfa στον ορό ήταν παρόμοιες μετά τη χορήγηση 100 μικρογραμμάρια corifollitropin alfa σε γυναίκες με σωματικό βάρος ≤ 60 κιλών και 150 μικρογραμμάρια corifollitropin alfa σε γυναίκες με σωματικό βάρος > 60 κιλών.

Η κατανομή, ο μεταβολισμός και η αποβολή της corifollitropin alfa μοιάζουν πολύ με άλλες γοναδοτροπίνες, όπως οι FSH, hCG και LH. Μετά την απορρόφηση στο αίμα, η corifollitropin alfa κατανέμεται κυρίως στις ωσθήκες και τα νεφρά. Η αποβολή της corifollitropin alfa γίνεται κυρίως μέσω των νεφρών και μπορεί να επηρεασθεί σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.2 και 4.4). Ο μεταβολισμός του ήπατος συνεισφέρει σε μικρό βαθμό στην αποβολή της corifollitropin alfa. Παρόλο που δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάζει το φαρμακοκινητικό προφίλ της corifollitropin alfa.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων και φαρμακολογικής ασφάλειας.

Elonva® (corifollitropin alfa): Μια απλουστευμένη, επικεντρωμένη στην ασθενή προσέγγιση της ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών

Μελέτες για τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε επίμυες και κουνέλια έδειξαν ότι η corifollitropin alfa δεν επηρεάζει τη γονιμότητα. Χορήγηση της corifollitropin alfa σε επίμυες και κουνέλια, πριν από και αμέσως μετά το ζευγάρισμα και κατά την πρώιμη φάση της κύησης, οδήγησε σε εμβρυοτοξικότητα. Στα κουνέλια, όταν χορηγήθηκε πριν από το ζευγάρισμα, παρατηρήθηκε τερατογένεση. Και η εμβρυοτοξικότητα και η τερατογένεση θεωρούνται συνέπεια της υπερωορρηκτικής κατάστασης του ζώου που δεν μπορεί να υποστηρίξει έναν αριθμό εμβryών πάνω από ένα φυσιολογικό όριο. Η συνάφεια αυτών των ευρημάτων για την κλινική χρήση του Elonva είναι περιορισμένη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό νάτριο
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 20
Μεθειονίνη
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C-8°C). Για ευκολία, ο ασθενής μπορεί να φυλάξει το προϊόν σε θερμοκρασία 25°C ή μικρότερη για μία περίοδο όχι μεγαλύτερη του 1 μηνός. Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε τη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Elonva διατίθεται σε προγεμισμένες σύριγγες με μηχανισμό ασφαλείας τύπου luer του 1 ml (υδρολυτικό γυαλί τύπου I), κλεισμένες με ένα ελαστομερές έμβολο βρωμοβουτυλίου και ένα πώμα στην άκρη. Η σύριγγα είναι εξοπλισμένη με ένα αυτόματο σύστημα ασφαλείας για την πρόληψη τραυματισμών από το τρύπημα με τη βελόνη μετά τη χρήση και συσκευάζεται

μαζί με μία αποστειρωμένη βελόνη σύριγγας. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος.

Το Elonva διατίθεται σε συσκευασίες της 1 προγεμισμένης σύριγγας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μην χρησιμοποιείτε το Elonva εάν το διάλυμα δεν είναι διαυγές.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/09/609/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

26 Οκτωβρίου 2010

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

26 ΑΥΓΟΥΣΤΟΥ 2010

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (ΕΜΕΑ) <http://www.emea.europa.eu/>

Λ.Τ. 100μg €1.008,93 150μg €1.037,22

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή:
Συμπληρώστε την
«Κίτρινη Κάρτα»
Αναφέρατε:
• ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
τα νέα φάρμακα
• Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα
Γνωστά φάρμακα

Elonva[®]

(corifollitropin alfa):
Μια απλουστευμένη,
επικεντρωμένη στην
ασθενή προσέγγιση της
ελεγχόμενης διέγερσης των
ωοθηκών



Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας N.V Organon, The Netherlands

Τοπικός αντιπρόσωπος: Merck Sharp & Dohme Φαρμακευτική Βιομηχανική & Εμπορική Α.Ε.

Αγίου Δημητρίου 63, Άλιμος 17456, Τηλ: 210 9897300, Fax: 210 9897444