



MD/EP 3675894 T2 2022.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3675894 (13) T2

(51) Int. Cl.: A61K 38/24 (2006.01.01)
A61P 15/08 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 0700 (22) Data de depozit: 2018.08.31 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 18768795.9, 2018.08.31 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3675894, 2020.07.08 (31) Numărul cererii prioritare: 17189119 (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.09.01 (33) Țara cererii prioritare: EP	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 03/2022, 2022.03.31 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 44/2021, 2021.11.03 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 08/2020, 2020.08.31
(71) Solicitant: FERRING B.V., NL (72) Inventatori: ARCE SAEZ Joan-Carles, DK; HELMGAARD Lisbeth, DK; KLEIN Bjarke Mirner, DK (73) Titular: FERRING B.V., NL (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Compoziție pentru stimularea ovariană controlată

(57) Rezumat:

1

Preparate care includ FSH, de exemplu FSH recombinat, pentru utilizare în tratamentul infertilității la pacienții cu nivel AMH ridicat și greutate corporală scăzută.

2

Revendicări: 12
Figuri: 1

MD/EP 3675894 T2 2022.03.31

(54) Composition for controlled ovarian stimulation**(57) Abstract:**

Preparations¹ including FSH, for
example recombinant FSH, for use in the
treatment of infertility in patients having high

AMH and low bodyweight.²
Claims: 12
Fig.: 1

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)**

Prezenta invenție se referă la compoziții și produse farmaceutice pentru tratamentul infertilității.

Tehnicile tehnologiei de reproducere asistată (ART), cum ar fi fertilizarea in vitro (IVF), sunt bine cunoscute. Aceste tehnici ART necesită, în general, o etapă de stimulare ovariană controlată (COS), în care un grup de foliculi este stimulat până la maturitate deplină. Regimuri de COS standard includ administrarea de gonadotrofine, cum ar fi hormon foliculostimulant (FSH), singur sau în combinație cu activitatea de hormon luteinizant (LH) pentru a stimula dezvoltarea foliculară, în mod normal cu administrarea de analogi de GnRH înainte și/sau în timpul stimulării pentru a preveni descărcarea prematură de LH. Compozițiile farmaceutice utilizate în general pentru COS includ hormonul foliculostimulant recombinant (rFSH), incluzând Rekoverle® și Gonal F, FSH derivat urinar, preparate de LH + FSH recombinant, menotrofină derivată urinar [gonadotrofină de menopauză umană (hMG)] și gonadotrofină de menopauză umană înalt purificată (HP-hMG). IVF poate fi asociată cu un risc de sindrom de hiperstimulare ovariană (OHSS), care poate pune viața în pericol în cazurile grave.

Abilitatea de a prezice răspunsul potențial al femeilor la stimularea ovariană controlată (COS) poate permite dezvoltarea de protocoale de COS individualizate. Astfel de protocoale individualizate ar putea, de exemplu, reduce riscul de OHSS la femeile pentru care se anticipează că au un răspuns excesiv la stimulare, și/sau îmbunătăți rezultatele sarcinii la femeile clasificate ca având răspuns slab. Concentrația serică de hormon anti-Müllerian (AMH) este acum stabilită ca un marker de încredere al rezervei ovariene. Niveluri descrescătoare de AMH sunt corelate cu un răspuns ovarian redus la gonadotrofine în timpul COS. Mai mult, niveluri ridicate de AMH constituie un bun predictor al răspunsului ovarian excesiv, și un indicator de risc de OHSS.

Într-un studiu preliminar la femei sub 35 de ani supuse la ART, algoritmul de dozare CONSORT (care încorporează FSH bazal, BMI, vârsta și AFC) a fost utilizat pentru a anticipa doza de pornire de FSH optimă pentru COS la femeile cu risc de a dezvolta OHSS (Olivennes și colab., 2009). Individualizarea dozei a dus la o producție de oocyte adecvată și proporție bună de sarcini. Totuși, au existat proporții ridicate de renunțări în grupul cu doză mică (75 UI FSH) din cauza răspunsului inadecvat, și OHSS a apărut la o proporție semnificativă a pacienților.

Prin urmare, este nevoie de protocoale de COS individualizate care să asigure răspuns adecvat la stimulare, și/sau risc scăzut de OHSS.

Așa cum este indicat mai sus, protocoale de COS standard pot include administrarea de FSH. FSH este secretat în mod natural de glanda hipofiză anterioară și are rol în susținerea dezvoltării foliculare și a ovulației. FSH cuprinde o subunitate alfa de 92 de aminoacizi, de asemenea comună pentru alți hormoni glicoproteici LH și CG, și o subunitate beta de 111 aminoacizi, unică pentru FSH, care conferă specificitatea biologică a hormonului (Pierce și Parsons, 1981). Fiecare subunitate este modificată post-translațional prin adăugarea de resturi carbohidrat complexe. Ambele subunități poartă 2 situsuri pentru atașarea glicanului N-legat, subunitatea alfa la aminoacizii 52 și 78, și subunitatea beta la resturile de aminoacizi 7 și 24 (Rathnam și Saxena, 1975, Saxena și Rathnam, 1976). FSH este astfel glicozilat până la aproximativ 30% din masă (Dias și Van Roey, 2001. Fox și colab. 2001).

FSH purificat din urină umană post-menopauză a fost folosit timp de mulți ani în tratamentul infertilității; atât pentru a promova ovulația în reproducerea naturală, cât și pentru a oferi oocyte pentru tehnologii de reproducere asistată. Singurele produse de FSH recombinant (rFSH) aprobate până în prezent pentru stimularea ovariană, cum ar fi folitropină alfa (GONAL-F, Merck Serono/EMD Serono) și folitropină beta (PUREGON/Follistim, MSD/Schering-Plough), sunt derivate de la o linie celulară de ovar de hamster chinezesc (CHO).

Există o eterogenitate considerabilă asociată cu preparatele de FSH care se referă la diferențe în cantitățile de diferite izoforme prezente. Izoformele de FSH individuale prezintă secvențe de aminoacizi identice, dar diferă în ce privește măsura în care acestea sunt modificate post-translațional; izoforme speciale sunt caracterizate prin eterogenitatea structurilor din ramificările de carbohidrați și încorporarea de diferite cantități de acid sialic (un glucid terminal), care ambele par să influențeze bioactivitatea izoformei specifice.

Glicozilarea FSH natural este extrem de complexă. Glicanii din FSH hipofizar derivat în mod natural pot conține o gamă largă de structuri care pot include combinații de glicani mono-, bi-, tri- și tetra-antene (Pierce și Parsons, 1981, Ryan și colab., 1987, Baenziger și Green, 1988). Glicanii pot purta modificări suplimentare: fucozile în miez, glucozamină bisectoare, lanțuri extinse cu acetil lactozamină, sialilare parțială sau totală, sialilare cu legături $\alpha 2,3$ și $\alpha 2,6$, și galactozamină sulfată înlocuită pentru galactoză (Dalpathado și colab., 2006). În plus, există diferențe între distribuțiile structurilor de glican la situsurile individuale de glicozilare. Un nivel comparabil de complexitate a glicanului a fost găsit în FSH derivat din serul indivizilor și din urina femeilor post-menopauză (Wide și colab., 2007).

Glicozilarea produselor de FSH recombinant reflectă domeniul de glicozil transferaze prezente în linia celulară gazdă. Produsele de rFSH disponibile comercial derivate din celule ovariene de hamster chinezesc (celule CHO) prelucrate prin inginerie au o gamă de modificări de glicani mai limitată decât cele găsite pe produsele naturale. Exemple de eterogenitate redusă la glicani găsită în celule rFSH derivat de la CHO includ lipsa de glucozamină bisectoare și un conținut redus de fucozilare în miez și extensii de acetil lactozamină (Hard *și colab.*, 1990). În plus, celulele CHO sunt capabile numai să adauge acid sialic folosind legătura $\alpha 2,3$ (Kagawa *și colab.*, 1988, Takeuchi *și colab.*, 1988, Svensson *și colab.*, 1990); rFSH derivat din celule CHO include doar acid sialic $\alpha 2,3$ - legat și nu include acid sialic $\alpha 2,6$ -legat.

Astfel, FSH derivat din celule CHO este diferit de FSH produs în mod natural (de exemplu, FSH hipofizar/seric/urinar uman) care conține glicani cu un amestec de acid sialic $\alpha 2,3$ -legat și $\alpha 2,6$ -legat, cu o predominanță a celui dintâi.

Solicitanții de față au dezvoltat un FSH recombinant derivat dintr-o linie celulară umană, care face obiectul cererii internaționale de brevet nr. PCT/GB2009/000978, publicată ca WO2009/127826A. FSH recombinant cu un amestec de acid sialic $\alpha 2,3$ -legat și acid sialic $\alpha 2,6$ -legat a fost obținut prin procesarea unei linii celulare umane pentru a exprima atât rFSH, cât și $\alpha 2,3$ sialiltransferaza. Produsul exprimat este foarte acid și conține un amestec de acid sialic $\alpha 2,3$ -legat și acid sialic $\alpha 2,6$ -legat; acesta din urmă este furnizat de activitatea sialiltransferazei endogene. S-a constatat că tipul de legătură a acidului sialic, $\alpha 2,3$ - sau $\alpha 2,6$ -, poate avea o influență dramatică asupra clearance-ului biologic al FSH. FSH-ul recombinant cu un amestec de acid sialic legat atât de $\alpha 2,3$, cât și de $\alpha 2,6$ prezintă două avantaje față de rFSH exprimat în celule CHO convenționale: în primul rând, materialul este mai puternic sialilat datorită activităților combinate ale celor două sialiltransferaze; și în al doilea rând, materialul seamănă mai mult cu FSH-ul natural. Este probabil ca acest lucru să fie mai adecvat din punct de vedere biologic în comparație cu produsele recombinante derivate din celule CHO care au produs numai acid sialic $\alpha 2,3$ -legat (Kagawa *și colab.*, 1988, Takeuchi *și colab.*, 1988, Svensson *și colab.*, 1990) și au un conținut redus de acid sialic (Ulloa-Aguirre *și colab.* 1995, Andersen *și colab.* 2004).

Secvența de aminoacizi a FSH recombinant derivat din linia celulară umană care face obiectul cererii internaționale de brevet nr. PCT/GB2009/000978, publicată ca WO2009/127826A, este secvența nativă și este identică cu FSH uman natural și cu produsele rFSH derivate din CHO existente. Cu toate acestea, actualii solicitanți au constatat că produsele de FSH recombinant de origine umană (adică FSH recombinant obținut sau exprimat într-o linie celulară umană, de ex., obținut prin ingineria unei linii celulare umane) care au un amestec de acid sialic $\alpha 2,3$ -legat și acid sialic $\alpha 2,6$ -legat poate fi deosebit de eficient atunci când este utilizat în protocoale COS (de ex., individualizate).

La 13 decembrie 2016, Comisia Europeană (CE) a acordat autorizația de introducere pe piață pentru REKOVELLE® (folitropină delta, cunoscută și sub numele de FE999049), un hormon recombinant de stimulare a foliculilor (rFSH uman) derivat din linia celulară umană, pentru utilizare în stimularea ovariană controlată pentru dezvoltarea de foliculi multipli la femeile care se supun tehnologiilor de reproducere asistată (ART), cum ar fi un ciclu de fertilizare *in vitro* (IVF) sau de injectare intracitoplasmatică de spermă (ICSI). REKOVELLE® este primul rFSH derivat dintr-o linie celulară umană. Produsul REKOVELLE® (folitropină delta) este obținut prin metodele prezentate în cererea internațională de brevet nr. PCT/GB2009/000978.

Au fost efectuate două studii randomizate, controlate, cu evaluator în regim orb, în grupuri paralele, multicentrice, de fază 2, stratificate cu hormon anti-Müllerian (AMH), la pacienți IVF/ICSI, unul în Europa și unul în Japonia, cu scopul de a determina relația doză-răspuns a FE 999049 și numărul de oocite recoltate. În ambele studii, randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelurile de AMH la screening; AMH scăzut (5,0-14,9 pmol/L) sau AMH ridicat (15,0-44,9 pmol/L). În cadrul studiului european de fază 2 cu răspuns la doză, au fost investigate cinci doze de FE 999049, variind de la 5,2 $\mu\text{g}/\text{zi}$ până la 12,1 $\mu\text{g}/\text{zi}$, și a fost inclus și un grup de referință pentru un produs rFSH aprobat (GONAL-F, 150 UI/zi). În cadrul studiului japonez de fază 2 cu răspuns la doză, au fost investigate trei doze de FE 999049 (6 $\mu\text{g}/\text{zi}$, 9 $\mu\text{g}/\text{zi}$ și 12 $\mu\text{g}/\text{zi}$) și a fost inclusă, de asemenea, o terapie de referință a produsului rFSH aprobat (FOLLISTIM, 150 UI/zi). În prezent, folitropina beta (FOLLISTIM) este singurul medicament aprobat în Japonia pentru stimularea ovariană controlată în ciclurile IVF/ICSI.

În studiile de fază 2 europene și japoneze, doza zilnică a fost fixă pe toată perioada de stimulare. În ambele studii, s-a observat o relație doză-răspuns semnificativă din punct de vedere statistic pentru FE 999049 în ceea ce privește numărul de oocite prelevate pentru populația totală și pentru fiecare strat de randomizare AMH. S-au obținut rate de sarcină acceptabile cu toate dozele de FE 999049. În plus, profilul doză-răspuns FE 999049 observat a fost similar în studiul european și în studiul japonez.

Această lucrare a permis dezvoltarea unor protocoale COS individualizate pentru dozarea produsului REKOVELLE® (folitropină delta, FE999049).

Solicitanții au constatat că, în general, este necesară prelevarea a aproximativ nouă oocite pentru a permite selectarea a două oocite de înaltă calitate pentru transfer.

Solicitanții au constatat că pentru subiecții care au AMH redus ($AMH < 15$ pmol/L pe litru) este necesară o doză destul de ridicată de folitropină delta (de exemplu 12 μ g) pentru a realiza acest lucru. La această doză, 8 până la 14 oocite vor fi preluate de la 60% dintre subiecții cu AMH redus. Aceasta este o îmbunătățire neașteptată și semnificativă față de tratamentul subiecților cu AMH redus tratați cu 150 UI Gonal-f, la care 8 până la 14 oocite sunt preluate de la doar 33% dintre subiecți. Solicitanții au constatat că nu este necesar să se adapteze această doză în funcție de greutatea corporală a pacientului.

Cu toate acestea, 60% din populație (și 80% dintre femeile sub 30 de ani tratate pentru infertilitate) au AMH ridicat (adică, $AMH \geq 15$ pmol/L). Pentru acești subiecți este, în general, destul de simplu să se precizeze o medie de 9 până la 11 oocite; problema cu protocoalele de stimulare este riscul de OHSS. Solicitanții au constatat că la pacienți la care s-au administrat doze mici de folitropină delta există o relație între oocitele prelevate și greutatea corporală a subiectului. Aceasta înseamnă că poate exista un risc asociat cu tratamentul cu o doză fixă de FSH (care este uzual în domeniu). Solicitanții de față au stabilit o relație între doza de FSH și nivelul de AMH și greutatea subiectului, care asigură un profil de siguranță îmbunătățit (risc redus de OHSS) cu o colectare acceptabilă sau îmbunătățită de oocite în comparație cu protocoalele de tratament cunoscute.

Posologia REKOVELLE este individualizată pentru fiecare pacientă și vizează obținerea unui răspuns ovarian care este asociat cu un profil de siguranță/eficacitate favorabil, adică vizează obținerea unui număr adecvat de oocite prelevate și reducerea intervențiilor de prevenire a sindromului de hiperstimulare ovariană (OHSS). REKOVELLE se dozează în micrograme.

Pentru primul ciclu de tratament, doza zilnică individuală va fi determinată pe baza concentrației hormonului anti-müllerian (AMH) seric și a greutății corporale a femeii. Doza trebuie să se bazeze pe o determinare recentă a AMH (adică în ultimele 12 luni) măsurată cu ajutorul următorului test de diagnosticare de la Roche: testul imunologic ELECSYS AMH Plus. Doza zilnică individuală trebuie menținută pe toată durata perioadei de stimulare.

Pentru femeile cu $AMH < 15$ pmol/L, doza zilnică de REKOVELLE este de 12 micrograme, indiferent de greutatea corporală.

] Pentru femeile cu $AMH \geq 15$ pmol/L, doza zilnică de REKOVELLE scade de la 0,19 până la 0,10 micrograme/kg prin creșterea concentrației de AMH (Tabelul 1, mai jos).

Doza trebuie rotunjită la cea mai apropiată valoare de 0,33 micrograme pentru a corespunde scării de dozare de pe stiloul injector. Doza zilnică maximă pentru primul ciclu de tratament este de 12 micrograme. Pentru calcularea dozei de REKOVELLE, greutatea corporală trebuie măsurată fără pantofi și haină chiar înainte de începerea stimulării.

Tabelul A Regimul de dozare

AMH(p mol/L)	15	5-16	7	8	9-20	1-22	3-24	5-27	8-32	3-39	40
Doza zilnică fixă de REKOVELLE	2,0 mcg	,19 mcg/ kg	,18 mcg/ kg	,17 mcg/ kg	,16 mcg/ kg	,15 mcg/ kg	,14 mcg/ kg	,13 mcg/ kg	,12 mcg/ kg	,11 mcg/ kg	,10 mcg/ kg
mcg: micrograme											

Concentrația de AMH trebuie exprimată în pmol/L și trebuie rotunjită la cel mai apropiat număr întreg. Dacă concentrația de AMH este exprimată în ng/mL, concentrația ar trebui transformată în pmol/L prin înmulțirea cu 7,14 ($ng/mL \times 7,14 = pmol/L$) înainte de utilizare.

Tratamentul cu REKOVELLE trebuie inițiat în a doua sau a treia zi după începerea sângerării menstruale, și continuat până la obținerea unei dezvoltări foliculare adecvate (≥ 3 foliculi ≥ 17 mm), ceea ce se întâmplă, în medie, în a noua zi de tratament (interval de 5 până la 20 de zile). Se administrează o singură injecție de 250 micrograme de gonadotropină corionică umană recombinantă (hCG) sau 5000 UI de hCG pentru a induce maturarea foliculară finală. La pacientele cu dezvoltare foliculară excesivă (≥ 25 foliculi ≥ 12 mm), tratamentul cu REKOVELLE trebuie întrerupt și nu trebuie efectuată declanșarea maturării foliculare finale cu hCG.

Pentru cicluri de tratament ulterioare, doza zilnică de REKOVELLE trebuie menținută sau modificată în funcție de răspunsul ovarian al pacientei în ciclul anterior. Dacă pacienta a avut un răspuns ovarian adecvat în ciclul anterior fără a dezvolta OHSS, trebuie utilizată aceeași doză zilnică. În cazul unui hipo-răspuns ovarian în ciclul anterior, doza zilnică în ciclul următor trebuie crescută cu 25% sau 50%, în funcție de gradul de răspuns observat. În cazul unui hiper-răspuns ovarian în ciclul anterior, doza zilnică în ciclul următor trebuie să fie redusă cu 20% sau 33%, în funcție de gradul de răspuns observat. La pacientele care au dezvoltat OHSS sau au prezentat risc de OHSS într-un ciclu anterior, doza zilnică

pentru ciclul următor este cu 33% mai mică decât doza din ciclul în care a apărut OHSS sau riscul de OHSS. Doza zilnică maximă este de 24 micrograme.

Eficacitatea și siguranța regimului de dozare individualizat pentru FE 999049 pe baza AMH seric și a greutateii corporale a femeii au fost confirmate într-un studiu de fază 3 de amploare, ESTHER-1 (Evidence based Stimulation Trial with Human rFSH in Europe and Rest of World), efectuat în 11 țări, inclusiv în Europa, America de Nord și America Latină. Studiul ESTHER-1 a fost efectuat pe 1326 de paciente IVF/ICSI care au fost randomizate 1:1 la stimularea ovariană controlată cu unul dintre următoarele tratamente: 1) FE 999049 în regimul său de dozare individualizat cu doza zilnică fixată pe tot parcursul simulării, sau 2) un produs rFSH derivat din CHO aprobat (folitropină alfa, GONAL-F) la o doză inițială standard de 150 UI/zi, urmată de ajustări ale dozei pe baza răspunsului folicular al subiectului în timpul stimulării. S-a demonstrat că FE 999049, în regimul său de dozare individualizat, este non-inferior folitropinei alfa în ceea ce privește rata de sarcină în evoluție (30,7% față de 31,6%) și rata de implantare în evoluție (35,2% față de 35,8%). Pentru întreaga populație, nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între grupurile de tratament în ceea ce privește numărul de oocite prelevate, cu o medie de 10,0 pentru FE 999049 și 10,4 pentru folitropină alfa. Cu toate acestea, regimul de dozare individualizat al FE 999049 în comparație cu folitropina alfa a condus la un număr semnificativ mai mare statistic de oocite prelevate în rândul pacientelor cu AMH <15 pmol/L (populație cu risc de hipo-răspuns), cu o medie de 8,0 față de 7,0, și la un număr semnificativ de oocite mai mic statistic în rândul pacientelor cu AMH ≥15 pmol/L (populație cu risc de hiper-răspuns), cu o medie de 11,6 față de 13,3. Relevanța clinică imediată a acestei modificări a răspunsului ovarian în cazul tratamentului cu FE 999049 s-a concretizat prin faptul că au fost semnificativ mai puține paciente cu răspuns ovarian extrem în comparație cu folitropina alfa, adică <4 oocite în rândul pacientelor cu AMH <15 pmol/L (12% față de 18%) și ≥15 sau ≥20 oocite în rândul pacientelor cu AMH ≥15 pmol/L (28% față de 35% și 10% față de 16%). Procentul de paciente cu un răspuns ovarian adecvat, definit pentru FE 999049 ca fiind de 8-14 oocite, a fost atins de un număr semnificativ mai mare statistic de paciente tratate cu FE 999049 comparativ cu folitropina alfa, respectiv 43% față de 38%, în pofida implementării ajustărilor dozei în timpul stimulării pentru 37% dintre pacientele din grupul cu folitropină alfa, spre deosebire de regimul de dozare individualizat cu doză fixă pentru FE 999049. S-a observat o doză totală de gonadotropină semnificativ mai mică statistic în grupul FE 999049 comparativ cu grupul produsului rFSH derivat din CHO, cu o medie de 90 μg, respectiv 104 μg.

Cel mai grav risc asociat cu tratamentul cu gonadotropine este sindromul de hiperstimulare ovariană (OHSS). În general, în cadrul studiilor ESTHER-1 de fază 3, OHSS și/sau intervențiile preventive ale OHSS precoce au apărut în 4,4% din ciclurile cu FE 999049 și în 6,5% din ciclurile cu folitropină alfa. OHSS moderat/sever și/sau intervenții preventive de OHSS precoce au fost observate la o incidență de 3,3% și 5,6% din ciclurile de tratament cu FE 999049, respectiv cu folitropină alfa.

Studiile anterioare au raportat rate de OHSS între 5% și 28,3% la paciente japoneze. În cadrul studiului de fază 2 pentru FE 999049 din Japonia, incidența OHSS precoce moderat/sever a fost de 19,5% pentru subiecții din grupul FOLLISTIM. În pofida variației în raportarea incidenței OHSS, incidența ridicată a OHSS la pacientele japoneze cu FIV/ICSI ilustrează o nevoie clară în Japonia de o opțiune de tratament cu un profil OHSS mai sigur. Pe baza a peste 1300 de cicluri în cadrul studiului de fază 3 ESTHER-1, regimul de dozare individualizat pentru FE 999049 a fost asociat cu o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a proporției de subiecți cu OHSS precoce și/sau intervenții preventive pentru OHSS precoce, în comparație cu regimul standard de produs rFSH derivat din CHO, cu o incidență de 4,7% în grupul FE 999049 și de 6,2% în grupul folitropină alfa.

În numeroase populații asiatice (de exemplu din Japonia, China, Coreea de Sud și India), multe femei au o greutate corporală scăzută, în comparație cu femeile din SUA și Europa de Vest. Prin urmare, există riscul ca administrarea unei doze fixe, adecvată pentru populația generală din Europa, la pacientele asiatice/japoneze, să conducă la faptul că pacientele cu greutate corporală scăzută primesc o doză de FSH care este mare în termeni de doză/kg corp. Acest lucru, la rândul său, ar putea duce la riscul de supra-răspuns și OHSS la aceste paciente. Protocoalele tradiționale cu "doză fixă" de FSH pot fi un factor care să explice unele rate ridicate de OHSS raportate în studiile japoneze.

Protocolul de dozare prezentat în Tabelul A contribuie într-o oarecare măsură la atenuarea acestui risc, deoarece se face dozarea în funcție de greutatea corporală a pacienților. Cu toate acestea, dozele foarte mici de gonadotropine sunt potențial asociate cu o recrutare foliculară inadecvată și un răspuns ovarian slab. Prin urmare, există riscul ca dozarea în conformitate cu protocolul din tabelul A să ducă la paciente foarte ușoare cu AMH ridicat, care primesc o doză de FSH care poate fi suboptimală din punct de vedere al eficacității. Prin urmare, este necesară o dozare eficientă a pacientelor mai ușoare (greutate < 60 kg) cu AMH ridicat, reducând în același timp riscul de suprastimulare și OHSS la aceste paciente (care pot fi mai predispuse la acest risc, pentru că au AMH ridicat și greutate corporală scăzută).

Solicitanții de față au identificat paciente din studiul japonez de fază 2 menționat mai sus (a se vedea, de asemenea, Exemplul 2 de mai jos) care (pe baza AMH și a greutateii corporale) ar fi primit <6

μg FE 999049 în conformitate cu regimul de dozare individualizat FE 999049 stabilit în Tabelul A, dar care au primit de fapt fie 6 μg FE 999049, fie 150 UI FOLLISTIM conform randomizării. Acesta a fost doar un număr foarte limitat de pacienți (5 pacienți în grupul de 6 μg FE 999049 și 3 pacienți în grupul de 150 UI FOLLISTIM). În mod surprinzător, răspunsul ovarian de 15 sau mai multe oocite nu a fost observat la niciuna dintre cele 5 pacienți din grupul de 6 μg FE 999049, ci la 2 din 3 pacienți (66,7%) din grupul de 150 UI FOLLISTIM. De asemenea, în mod surprinzător, dezvoltarea foliculară excesivă care a necesitat declanșarea cu agonist GnRH nu a fost observată la niciuna dintre cele 5 pacienți din grupul de 6 μg FE 999049, ci la 1 din 3 pacienți (33,3%) din grupul de 150 UI FOLLISTIM. OHSS precoce a fost raportat la 1 din 5 pacienți (20,0%) în grupul de 6 μg FE 999049 și la 1 din 3 pacienți (33,3%) în grupul de 150 UI FOLLISTIM. Aceste date susțin utilizarea sigură și eficientă a 6 μg FE 999049 la pacientele japoneze IVF/ICSI, inclusiv la acele pacienți cu greutate corporală <60 kg și AMH ≥15 pmol/L.

Solicitanții au constatat în mod surprinzător că este posibil să se specifice o doză minimă de 6 μg pentru a ține cont de greutatea corporală mai mică a populației japoneze, cu intenția de a evita subdozarea pacientelor japoneze cu greutate corporală mică și, astfel, de a menține eficacitatea la aceste pacienți, evitând în același timp efectele secundare, cum ar fi OHSS. Se va aprecia că acest efect tehnic este valabil pentru orice populație asiatică.

Conform prezentei invenții, într-un prim aspect, este prevăzută o compoziție (de exemplu, o compoziție farmaceutică) pentru utilizare în tratamentul infertilității la un pacient asiatic (de exemplu, un pacient asiatic de sex feminin) care are AMH ≥ 15 pmol/L (de exemplu AMH ≥ 16 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 19 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 26 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 28 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 40 pmol/L) și greutate corporală < 60 kg, compoziția cuprinzând o doză zilnică de 6 până la 8 μg FSH recombinant. Mai preferabil, compoziția cuprinde o doză zilnică de 6 μg FSH recombinant.

Conform prezentei invenții, într-un aspect, este prevăzută o compoziție (de exemplu, o compoziție farmaceutică) pentru utilizare în tratamentul infertilității la un pacient asiatic (de exemplu, un pacient asiatic de sex feminin) care are AMH ≥ 26 pmol/L și greutate corporală < 52 kg, compoziția cuprinzând o doză zilnică de 6 până la 8 μg FSH recombinant.

Tratamentul infertilității poate include o etapă (sau etape) de determinare a nivelului seric de AMH și a greutății corporale a pacientului. Tratamentul infertilității poate include o etapă de administrare a dozei la pacientul care are nivelul seric de AMH și greutatea corporală definite. De exemplu, tratamentul infertilității poate include o etapă (sau etape) de determinare a nivelului seric de AMH și a greutății corporale a pacientului, și o etapă de administrare a dozei la pacientul care are AMH ≥ 15 pmol/L (de exemplu AMH ≥ 16 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 19 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 26 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 28 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 40 pmol/L) și greutate corporală < 60 kg [< 59 kg, de exemplu < 56 kg, de exemplu < 55 kg, de exemplu < 52 kg, de exemplu < 50 kg, de exemplu < 45 kg, de exemplu < 42 kg, de exemplu < 31,5 kg].

Etapă de determinare a nivelului seric de AMH al pacientului poate avea loc cu până la douăsprezece luni înainte ca doza să fie administrată pentru prima dată pacientului. De preferință, nivelul seric de AMH al pacientului este determinat (măsurat) cu ajutorul testului imunologic ELECSYS AMH Plus (disponibil de la Roche, din Elveția, a se vedea www.roche.com). Etapa de determinare a greutății corporale a pacientului poate avea loc chiar înainte (de exemplu, cu 0 până la 2 zile înainte) de administrarea primei doze pacientului. Etapa de determinare a greutății corporale a pacientului poate fi făcută utilizând cântare, așa cum sunt bine cunoscute.

Compoziția (de exemplu compoziție farmaceutică) poate fi pentru utilizare în tratamentul infertilității la un pacient asiatic cu o greutate corporală < 59 kg, de exemplu < 56 kg, de exemplu < 55 kg, de exemplu < 52 kg, de exemplu < 50 kg, de exemplu < 45 kg, de exemplu < 42 kg, de exemplu < 31,5 kg. Compoziția (de exemplu compoziție farmaceutică) poate fi pentru utilizare în tratamentul infertilității la un pacient asiatic cu o greutate corporală cuprinsă între 40 și 59,9 kg, de exemplu pentru tratamentul infertilității la un pacient cu o greutate corporală cuprinsă între 45 și 55 kg. Compoziția poate fi destinată utilizării pentru tratamentul infertilității la un pacient asiatic care are AMH ≥ 16 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 19 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 26 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 28 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 30 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 40 pmol/L.

De preferință, compoziția (de exemplu compoziție farmaceutică) este destinată utilizării pentru tratamentul infertilității la un pacient asiatic care are greutatea corporală < 52 kg (de exemplu < 50 kg, de exemplu < 45 kg) și care are AMH ≥ 26 pmol/L (de exemplu AMH ≥ 28 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 30 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 40 pmol/L). În acest exemplu, tratamentul infertilității poate include o etapă de determinare a nivelului seric de AMH și a greutății corporale a pacientului asiatic și o etapă de administrare a dozei la un pacient asiatic care are AMH ≥ 26 pmol/L și greutate corporală < 52 kg.

De preferință, FSH este un FSH recombinant (rFSH). De preferință, rFSH (de exemplu, FSH recombinant derivat din linia celulară umană) include α2,3- și α2,6- sialilare. FSH (rFSH) pentru utilizare în conformitate cu invenția poate avea între 1% și 99% din totalul de sialilare fiind α2,3-sialilare. FSH (rFSH) conform invenției poate avea între 1% și 99% din totalul de sialilare fiind α2,6-sialilare. De

preferință, 80 până la 95%, de exemplu 80 până la 90%, de exemplu 82 până la 89%, de exemplu 85 până la 89% din totalul sialilării este α 2,3-sialilare. De preferință, între 5 și 20%, de exemplu între 10 și 20%, de exemplu între 11 și 18%, de exemplu între 11 și 15% din totalul de sialilare este α 2,6-sialilare. Prin sialilare se înțelege cantitatea de reziduuri sialice prezente pe structurile carbohidraților FSH. α 2,3-sialilare înseamnă sialilare în poziția 2,3 (așa cum este bine cunoscut în domeniu) și α 2,6, sialilare în poziția 2,6 (de asemenea, bine cunoscut în domeniu). Astfel, "% din totalul de sialilare poate fi α 2,3 sialilare" se referă la % din numărul total de reziduuri de acid sialic prezente în FSH care sunt sialilate în poziția 2,3. Expresia "% din totalul de sialilare fiind α 2,6-sialilare" se referă la % din numărul total de reziduuri de acid sialic prezente în FSH care sunt sialilate în poziția 2,6. rFSH poate fi prezent ca o singură izoformă sau ca un amestec de izoforme.

Compoziția poate fi utilizată pentru tratamentul infertilității la un pacient asiatic (de exemplu, un pacient japonez, chinez, coreean, indian, de exemplu un pacient de etnie Han, Yamato sau coreeană).

Conform prezentei invenții, într-un alt aspect, este furnizat un medicament pentru utilizare în tratamentul infertilității la un pacient asiatic (de exemplu, japonez, chinez, coreean, indian), care cuprinde hormonul de stimulare a foliculilor (FSH), de preferință FSH recombinant; în care medicamentul este administrat unui pacient asiatic (de exemplu japonez, chinez, coreean, indian) identificat (înainte de tratament) ca având un nivel seric de AMH ≥ 15 pmol/L (de exemplu AMH ≥ 16 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 19 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 28 pmol/L) și identificat (înainte de tratament) ca având o greutate corporală mai mică de 60 kg; și în care medicamentul este administrat într-o doză zilnică de 6 până la 8 μ g de FSH recombinant. Mai preferabil, doza zilnică este de 6 μ g FSH recombinant.

Tratamentul infertilității poate include o etapă de identificare a pacientului (înainte de tratament) pe baza nivelului seric de AMH și a greutății corporale a pacientului. Tratamentul infertilității poate include o etapă de administrare a dozei la pacientul identificat ca având nivelul seric de AMH și greutatea corporală definite. De exemplu, tratamentul infertilității poate include o etapă de identificare a pacientului (înainte de tratament) pe baza nivelului seric de AMH și a greutății corporale a pacientului și o etapă de administrare a dozei la pacientul identificat (înainte de tratament) ca având AMH ≥ 15 pmol/L (de exemplu AMH ≥ 16 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 19 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 26 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 28 pmol/L, de exemplu AMH ≥ 40 pmol/L) și identificat (înainte de tratament) ca având greutatea corporală < 60 kg [de exemplu greutatea corporală < 55 kg, de exemplu < 52 kg, de exemplu < 50 kg, de exemplu < 45 kg].

Etapă de identificare a pacientului (înainte de tratament) pe baza nivelului seric de AMH și a greutății corporale a pacientului poate avea loc chiar înainte (de exemplu cu 0 până la 2 zile înainte) de administrarea primei doze pacientului. Etapa de identificare a pacientului se poate baza pe un nivel seric de AMH determinat anterior (de ex. un nivel seric de AMH determinat cu până la douăsprezece luni înainte ca doza să fie administrată pentru prima dată pacientului). De preferință, nivelul seric de AMH al pacientului este determinat (măsurat) cu ajutorul testului imunologic ELECSYS AMH Plus (disponibil de la Roche, din Elveția, a se vedea www.roche.com). Etapa de identificare a pacientului se poate baza pe o greutate corporală a pacientului determinată chiar înainte (de ex. cu 0 până la 2 zile înainte) de administrarea primei doze pacientului. Etapa de determinare a greutății corporale a pacientului poate fi făcută utilizând cântare, așa cum sunt bine cunoscute.

În prezentul document, "prima zi de tratament", denumită și "prima zi de stimulare", se referă la prima zi în care doza de FSH (de exemplu FSH recombinant) este administrată pacientului. Prima zi de tratament (stimulare) poate fi ziua 1, 2 sau 3, de preferință ziua 2 sau 3, a ciclului menstrual al pacientei. Cu alte cuvinte, ziua unu de tratament (stimulare) poate avea loc la una, două sau trei zile, de preferință două sau trei zile, după ce începe sângerarea menstruală a pacientei, așa cum este bine cunoscut în domeniu.

Doza de FSH începe în prima zi de tratament și poate continua timp de două până la douăzeci de zile, de exemplu continuă timp de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 sau 20 de zile. Doza de FSH începe în prima zi de tratament și poate continua timp de șapte până la treisprezece zile, de exemplu nouă până la treisprezece zile, de exemplu 10 până la 13 zile, de exemplu 10 până la 11 zile. Doza de FSH poate fi administrată la o doză echivalentă cu dozele zilnice menționate mai sus. De exemplu, compoziția poate fi destinată administrării la o doză de 18 μ g FSH la fiecare trei zile (de ex., pentru administrare în zilele 1, 4, 7 și așa mai departe).

Compoziția (de exemplu compoziție farmaceutică) sau medicamentul poate fi administrat după pre-tratarea pacientului cu o compoziție farmaceutică (diferită) care suprimă producția de gonadotropină endogenă înainte de prima zi a tratamentului cu FSH (de exemplu, după ce subiectul a fost (pre-)tratat cu un steroid, un agonist GnRH, un antagonist GnRH etc.). În prezentul document, termenul "pre-tratat" sau "pre-tratament" se referă la administrarea compoziției farmaceutice care suprimă producția de gonadotropină endogenă înainte de prima zi a tratamentului cu FSH și hCG. Acest lucru este bine cunoscut în domeniu. Astfel, compoziția (de exemplu, compoziția farmaceutică) sau medicamentul poate fi administrat de la 12 până la 16, de exemplu 13 până la 15, de ex. 14 zile după administrarea (de

exemplu, după începerea administrării, de exemplu după începerea administrării zilnice) unui agonist de GnRH (de exemplu, Synarel, Lupron, Decapeptyl). Produsul poate fi pentru administrare cu un agonist de GnRH.

În alte exemple, compoziția (de exemplu, compoziție farmaceutică) sau medicamentul poate fi administrat înainte de administrarea unui antagonist de GnRH (de exemplu, ganirelix, cetrorelix), de exemplu pentru administrare cu cinci sau șase zile înainte de administrarea unui antagonist de GnRH. Produsul poate fi pentru administrare cu un antagonist de GnRH.

Preferabil, compoziția (de ex., compoziție farmaceutică) sau medicamentul este pentru administrare înainte de administrarea unei doze mari (ovulatorie) de hCG (de exemplu 4000 până la 11000 UI hCG, de exemplu 5000 UI hCG, 10000 UI hCG etc.; sau 150 până la 350 micrograme hCG recombinant, de exemplu 250 micrograme hCG recombinant) pentru inducerea maturării foliculare finale.

Dozele de mai sus pot fi pentru tratamentul infertilității în primul protocol de stimulare al pacientului (subiectului). Se va aprecia că, pentru ciclurile de stimulare ulterioare, dozele pot fi ajustate în funcție de răspunsul ovarian actual în primul ciclu.

Solicitanții au conceput protocoale COS "individualizate", caz în care doze specifice de FSH recombinant cu caracteristici specifice sunt utilizate pentru a trata pacienți în funcție de nivelurile lor specifice de AMH, crescând astfel probabilitatea unui răspuns adecvat la stimulare (de exemplu, la pacienții cu potențial de răspuns scăzut), și/sau a unui risc scăzut de OHSS (de ex., la pacienții clasificați ca fiind cu răspuns ridicat sau excesiv).

Nivelul seric de AMH poate fi determinat (de ex., măsurat) prin orice metodă cunoscută în domeniu. Nivelul seric de AMH poate fi măsurat cu ajutorul testului imunoenzimatic AMH Gen-II, un kit (Beckman Coulter, Inc., Webster, Texas). Acest test poate detecta concentrații de AMH mai mari de 0,57 pmol/L, cu o limită minimă de cuantificare de 1,1 pmol/L. Nivelul seric de AMH poate fi măsurat cu ajutorul testului automat AMH ACCESS (Beckman Coulter, Inc., Webster, Texas). De preferință, nivelul seric de AMH se măsoară cu ajutorul testului Elecsys® AMH de la Roche Diagnostics. Se pot utiliza și alte teste.

În prezentul document, valorile serice ale AMH sunt în general exprimate în pmol/L. Aceasta poate fi transformată în ng/mL folosind ecuația de transformare $1 \text{ ng/ml AMH} = 7,1 \text{ pmol/L AMH}$.

Aici, termenii "pacient" și "subiect" sunt folosiți interschimbabil. Aici, termenul "tratamentul infertilității" include tratamentul infertilității prin stimularea ovariană controlată (COS) sau metode care includ o etapă sau fază de stimulare ovariană controlată (COS), de exemplu inseminare intrauterină (IUI), fertilizare in vitro (IVF), sau injectare intracitoplasmatică de spermă (ICSI). Termenul "tratamentul infertilității" include tratamentul infertilității prin inducerea ovulației (OI) sau prin metode care includ o etapă sau fază de inducere a ovulației (OI). Termenul "tratamentul infertilității" include tratamentul infertilității la un subiect care are infertilitate tubară sau inexplicabilă, incluzând tratamentul infertilității la un subiect care are endometrioză, de exemplu endometrioză în stadiul I sau stadiul II și/sau la un subiect care are infertilitate anovulatorie, de exemplu infertilitate anovulatorie tip II WHO, și/sau la un subiect cu un partener cu infertilitate masculină. Produsul (sau compoziția) poate fi pentru (utilizare în) tratamentul infertilității (și/sau pentru stimulare ovariană controlată) la un subiect care are endometrioză, de exemplu, la un subiect care are endometrioză stadiul I sau stadiul II, astfel cum sunt definite de către sistemul de clasificare al Societății Americane de Medicina Reproduserii (ASRM) pentru diferitele stadii ale endometriozei, (stadiul IV cel mai sever, stadiul I cel mai puțin sever) [American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. 1996. Fertil Steril 1997; 67, 817-821.].

Compoziția sau medicamentul poate fi pentru (utilizare în) tratamentul infertilității (și/sau pentru stimulare ovariană controlată) la un subiect care are un nivel seric normal de FSH de 1 până la 16 UI/l, de exemplu 1 până la 12 UI/l, în faza foliculară incipientă.

Compoziția sau medicamentul poate fi pentru (utilizare în) tratamentul infertilității (și/sau pentru stimularea ovariană controlată) la un subiect în vârstă de 18 până la 42 ani, de exemplu 25 până la 37 de ani. Produsul poate fi pentru (utilizare în) tratamentul infertilității (și/sau pentru stimularea ovariană controlată) la un subiect care are $\text{BMI} > 1$ și $\text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$, de exemplu un subiect care are $\text{BMI} > 18$ și $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$, de exemplu un subiect care are $\text{BMI} > 20$ și $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$.

rFSH poate fi produs sau exprimat într-o linie celulară umană, de exemplu o linie de celule Per.C6, o linie de celule HT1080 etc. Acest lucru poate simplifica (și face mai eficientă) metoda de producție, deoarece manipularea și controlul, de ex., al mediului de creștere celulară pentru a păstra sialilarea pot fi mai puțin critice decât la procedeele cunoscute. Metoda poate fi mai eficientă, de asemenea, deoarece există puțin rFSH bazic produs în comparație cu producția de produse rFSH cunoscute; este produs rFSH mai acid și separarea/îndepărtarea de FSH bazic este mai puțin problematică. rFSH poate fi produs sau exprimat într-o linie de celule PER.C6®, o linie de celule derivate de la PER.C6® sau o linie de celule PER.C6® modificate. rFSH care este produs sau exprimat într-o linie de celule umane (de ex., linia de celule PER.C6®, linia de celule HT1080 etc.) va cuprinde o cantitate de

acizi sialici $\alpha 2,6$ -legați ($\alpha 2,6$ -sialilare) furnizați prin activitatea de sialiltransferază endogenă [a liniei celulare] și va include o cantitate de acizi sialici $\alpha 2,3$ -legați ($\alpha 2,3$ -sialilare) furnizați de activitatea de sialiltransferază endogenă. Linia celulară poate fi modificată utilizând $\alpha 2,3$ -sialiltransferaza. Linia celulară poate fi modificată utilizând $\alpha 2,6$ -sialiltransferaza. Alternativ sau suplimentar, rFSH poate include acizi sialici $\alpha 2,6$ -legați ($\alpha 2,6$ -sialilare) furnizați de activitatea de sialiltransferază endogenă [a liniei celulare]. Aici, termenul "FSH recombinant derivat uman" înseamnă FSH recombinant care este produs sau exprimat într-o linie celulară umană (de ex. FSH recombinant obținut prin prelucrarea prin inginerie a unei linii de celule umane).

rFSH poate fi produs utilizând $\alpha 2,3$ - și/sau $\alpha 2,6$ -sialiltransferază. Într-un exemplu, rFSH este produs folosind $\alpha 2,3$ -sialiltransferază. rFSH poate include acizi sialici $\alpha 2,6$ -legați ($\alpha 2,6$ -sialilare) furnizați de activitatea de sialiltransferază endogenă.

Compoziția poate fi o compoziție farmaceutică. Compoziția farmaceutică este pentru tratamentul infertilității. Tratamentul infertilității poate cuprinde tehnici de reproducere asistată (ART), inducerea ovulației sau inseminare intrauterină (IUI). Compoziția farmaceutică poate fi utilizată, de exemplu, în indicații medicale pentru care se folosesc preparate de FSH cunoscute.

Compoziția sau medicamentul poate fi formulat în compoziții bine cunoscute pentru orice cale de administrare a medicamentelor, de ex. orală, rectală, parenterală, transdermică (de ex., tehnologia plastei), intravenoasă, intramusculară, subcutanată, intrasusternală, intravaginală, intraperitoneală, locală (pudre, unguente sau picături) sau ca un spray bucal sau nazal. O compoziție tipică cuprinde un purtător acceptabil farmaceutic, cum ar fi o soluție apoasă, excipienți netoxici, incluzând săruri și conservanți, agenți de tamponare și altele asemenea, așa cum este descris în Remington's Pharmaceutical Sciences ediția a cincisprezecea (Matt Publishing Company, 1975), la paginile 1405 până la 1412 și 1461-1487, și formularul național XIV ediția a paisprezecea (American Pharmaceutical Association 1975), printre altele.

Exemple de purtători farmaceutici apoși și neapoși adecvați, diluanți, solvenți sau purtători includ apă, etanol, polioli (cum ar fi glicerol, propilenglicol, polietilenglicol și alții asemenea), carboximetilceluloză și amestecuri adecvate ale acestora, uleiuri vegetale (cum ar fi de ulei de măsline) și esteri organici injectabili, cum ar fi oleat de etil. Compozițiile sau medicamentele conform prezentei invenții pot conține, de asemenea, aditivi, cum ar fi, dar fără a se limita la aceștia, conservanți, agenți de umectare, agenți de emulsifiere, surfactanți și agenți de dispersare. Agenți antibacterieni și antifungici pot fi incluși pentru a preveni creșterea microbilor și includ, de exemplu, m-crezol, alcool benzilic, paraben, clorobutanol, fenol, acid sorbic și alții asemenea. Dacă este inclus un conservant, sunt preferați alcool benzilic, fenol și/sau m-crezol; cu toate acestea, nu înseamnă că conservantul este limitat în vreun fel la aceste exemple. Mai mult decât atât, poate fi de dorit să se includă agenți izotonici cum ar fi zaharuri, clorură de sodiu și altele asemenea.

Compoziția sau medicamentul poate cuprinde suplimentar o sare care conține un cation de metal alcalin acceptabil farmaceutic selectat din grupul constând din săruri de Na^+ sau de K^+ , sau o combinație a acestora. Preferabil sarea este o sare de Na^+ , de exemplu NaCl sau Na_2SO_4 .

Preferabil, compoziția sau medicamentul cuprinde FSH recombinant și unul sau mai mulți dintre Polisorbat 20, L-metionină, fenol, tampon sulfat disodic și fosfat de sodiu.

În unele cazuri, pentru a exercita o acțiune prelungită este de dorit să se încetinească absorbția FSH (și a altor ingrediente active, dacă sunt prezente) din injecția subcutanată sau intramusculară. Aceasta poate fi realizată prin utilizarea unei suspensii lichide de material cristalin sau amorf cu solubilitate în apă redusă. Rata de absorbție a FSH depinde apoi de rata sa de dizolvare care, la rândul ei, poate depinde de mărimea cristalului și de forma cristalină. Alternativ, absorbția întârziată a unei forme de combinație de FSH administrată parenteral este realizată prin dizolvarea sau suspendarea combinației de FSH într-un purtător uleios. Formele de depozit injectabile pot fi realizate prin formarea de matrici microîncapsulate ale FSH (și alți agenți, dacă sunt prezenți) în polimeri biodegradabili cum ar fi polilactid-poliglicolidă. În funcție de raportul de FSH la polimer și de natura polimerului particular utilizat, poate fi controlată rata de eliberare a FSH. Exemple de alți polimeri biodegradabili includ polivinilpirolidonă, poli(ortoesteri), poli(anhidride) etc. Formulări injectabile de depozit sunt preparate, de asemenea, prin captarea FSH în lipozomi sau microemulsii care sunt compatibile cu țesuturile corpului.

Formulările injectabile pot fi sterilizate, de exemplu, prin filtrare printr-un filtru de reținere a bacteriilor, sau prin încorporarea agenților de sterilizare sub formă de compoziții solide sterile care pot fi dizolvate sau dispersate în apă sterilă sau alt mediu injectabil steril chiar înainte de utilizare. Formulările injectabile pot fi furnizate în orice recipient adecvat, de ex., flacon, seringă preumplută, cartușe de injecție și altele asemenea.

Compoziția sau medicamentul poate fi formulat pentru utilizare unică sau pentru utilizări multiple (cu doze multiple). Dacă compoziția sau medicamentul este formulat pentru utilizări multiple, este de preferat să fie inclus un conservant. Dacă este inclus un conservant, sunt preferați alcool benzilic,

fenol și/sau m-crezol; cu toate acestea, nu înseamnă că conservantul este limitat în vreun fel la aceste exemple. Compoziția sau medicamentul formulat pentru utilizare singulară sau utilizare multiplă poate cuprinde în plus o sare care conține un cation de metal alcalin acceptabil farmaceutic selectat din grupul constând din săruri de Na^+ sau de K^+ , sau o combinație a acestora. Preferabil sarea este o sare de Na^+ , de exemplu NaCl sau Na_2SO_4 .

Compoziția sau medicamentul poate fi inclus într-un recipient cum ar fi o fiolă, cartuș preumplut (de ex. pentru o singură administrare sau administrări multiple) sau un dispozitiv de injectare cum ar fi un "stilou", de ex. pentru administrarea de doze multiple.

Compoziția sau medicamentul poate fi o formulare (de ex. formulare injectabilă) incluzând FSH (opțional cu hCG, LH, activitate LH etc.) Activitatea LH, dacă este prezentă, poate să provină de la LH sau de gonadotropină corionică umană, hCG. Dacă există mai mult de un ingredient activ (adică FSH și, de ex., hCG sau LH) acestea pot fi adecvate pentru administrare separată sau împreună. Dacă se administrează separat, administrarea poate fi secvențială. Compoziția sau medicamentul poate fi livrat în orice pachet adecvat. De exemplu, o compoziția sau medicament poate include un număr de recipiente (de ex., seringi preumplute sau flacoane) conținând fie FSH, fie hCG, sau o combinație (sau combinație) de FSH și hCG. hCG poate fi hCG recombinant sau hCG urinar. Dacă produsul include un număr de recipiente (de ex., seringi preumplute sau flacoane) care conțin FSH, de ex. FSH recombinant, fiecare recipient poate include aceeași cantitate de FSH. Unul sau mai multe recipiente pot include cantități diferite de FSH. Seringile sau flacoanele pot fi ambalate într-un ambalaj tip blister sau alte mijloace pentru menținerea sterilității. Orice compoziția sau medicament poate conține opțional instrucțiuni pentru utilizarea formulărilor FSH (și de ex. hCG, dacă este prezent). pH-ul și concentrația exactă a diferitelor componente ale compoziției farmaceutice sunt ajustate în conformitate cu practica de rutină din acest domeniu. Vezi GOODMAN și GILMAN, BAZA FARMACOLOGICĂ PENTRU TERAPEUTICĂ, ediția a 7-a. Într-o realizare preferată, compozițiile sau medicamentele conform invenției sunt furnizate ca fiind compoziții pentru administrare parenterală. Metodele generale pentru prepararea formulărilor parenterale sunt cunoscute în stadiul tehnicii și sunt descrise în REMINGTON; ȘTIINȚA ȘI PRACTICA FARMACIEI, sus, la paginile 780-820. Compozițiile parenterale pot fi furnizate sub formă lichidă sau ca un solid care va fi amestecat cu un mediu steril injectabil chiar înainte de administrare. Într-o realizare preferată în mod special, compozițiile parenterale sunt furnizate sub formă de unități de dozare pentru ușurința administrării și uniformitatea dozei.

Conform prezentei invenții, într-un aspect este furnizată o compoziție pentru utilizare în tratamentul infertilității la un pacient având $\text{AMH} \geq 26 \text{ pmol/L}$ și o greutate corporală $< 52 \text{ kg}$, compoziția cuprinzând o doză zilnică de 6 până la $8 \mu\text{g}$ FSH recombinant. Preferabil, pacientul are (este identificat ca având) greutatea corporală $< 52\text{kg}$ (de exemplu $< 50 \text{ kg}$, de exemplu $< 45 \text{ kg}$) și are (este identificat ca având) $\text{AMH} \geq 26 \text{ pmol/L}$ (de exemplu $\text{AMH} \geq 28 \text{ pmol/L}$, de exemplu $\text{AMH} \geq 30 \text{ pmol/L}$, de exemplu $\text{AMH} \geq 40 \text{ pmol/L}$).

Descrierea detaliată a invenției

Prezenta invenție va fi acum descrisă mai detaliat cu referire la următoarele exemple și la figura 1 care prezintă greutatea corporală și AMH-UL tuturor pacienților din studiul clinic japonez de fază II discutat în analiza retrospectivă din Exemplul 3 și indică dacă protocolul de dozare stabilit în Tabelul A de mai sus ar specifica o doză $< 6\mu\text{g}$ Rekovelle® (romburi) sau $\geq 6\mu\text{g}$ Rekovelle.

EXEMPLUL 1 – Rekovelle

Rekovelle® este un FSH recombinant exprimat într-o linie celulară PER.C6® obținută prin metodele dezvoltate în WO2013/020996 și WO2009/127826A.

Deținătorul autorizației de introducere pe piață pentru Rekovelle® este Ferring Pharmaceuticals A/S din Kay Fiskers Plads 11, 2300 Copenhagen S, Danemarca, și este disponibil în Marea Britanie de la Ferring Pharmaceuticals din Drayton Hall, Church Road, West Drayton, UB7 7PS, UK.

Substanța activă din Rekovelle® este folitropina delta (FE999049). Rekovelle este puternic sialiat și include $\alpha 2,3$ - și $\alpha 2,6$ -sialilare, cu aproximativ 85% până la 90% din totalul sialilării fiind $\alpha 2,3$ -sialilare și cu aproximativ 10% până la 15% din totalul sialilării fiind $\alpha 2,6$ -sialilare.

REKOVELLE este o soluție pentru injectare (injectabilă) limpede și incoloră. Este disponibil în ambalaje de 1 cartuș și 3 ace de injectare tip stilou. Fiecare cartuș multidoză conține 12 micrograme de folitropină delta în 0,36 mililitri de soluție. Un mililitru de soluție conține 33,3 micrograme de folitropină delta în fiecare mililitru de soluție. Celelalte ingrediente sunt fenol, polisorbit 20, L-metionină, sulfat de sodiu decahidrat, fosfat disodic dodecahidrat, acid fosforic concentrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Exemplul 2 - Un studiu doză-răspuns, randomizat, cu evaluator în regim orb, (AMH)-stratificat, la pacientele japoneze cu IVF/ICSI supuse unei stimulări ovariene controlate cu folitropină delta

Un studiu randomizat, controlat, cu evaluator în regim orb, în grupuri paralele, stratificat cu hormon anti-müllerian (AMH) de fază 2 multicentric a fost efectuat la pacienți IVF/ICSI în Japonia, cu

scopul de a determina relația doză-răspuns a FE 999049 și numărul de oocite recoltate. Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelurile de AMH la screening; AMH scăzut (5,0-14,9 pmol/L) sau AMH ridicat (15,0-44,9 pmol/L).

Au fost 158 de pacienți, cu vârste cuprinse între 20 și 39 de ani (vârsta medie de 33,7 ani), supuși la COS cu trei niveluri de doză de FE 999049, folitropină delta (Ferring Pharmaceuticals). Dozele de FE 999049 au fost de 6 μg/zi, 9 μg/zi și 12 μg/zi și a fost inclusă, de asemenea, o terapie standard cu produsul rFSH aprobat (FOLLISTIM, MSD, 150 UI/zi) ca martor. În prezent, folitropina beta (FOLLISTIM) este singurul medicament aprobat în Japonia pentru stimularea ovariană controlată în ciclurile IVF/ICSI.

Pacienții au fost randomizați la doze fixe de 6 μg/zi, 9 μg/zi și 12 μg/zi FE 999049 (n=117) sau 150 UI de folitropină beta (n=41). Randomizarea a fost stratificată în funcție de nivelul de AMH [AMH scăzut = 5,0-14,9 pmol/L; AMH ridicat = 15,0 până la 44,9 pmol/L; Elecsys® AMH, Roche Diagnostics). Gonadotropina a fost inițiată în ziua 2-3 a ciclului menstrual. Ganrelix 0,25 mg/zi adăugat din ziua 6 de stimulare și declanșarea maturării foliculare finale s-a făcut în ziua în care se observă ≥3 foliculi cu un diametru ≥17 mm. OHSS a fost evaluat folosind clasificarea lui Golan.

Doza zilnică a fost fixată pe toată perioada de stimulare. S-a observat o relație doză-răspuns semnificativă din punct de vedere statistic pentru FE 999049 în ceea ce privește numărul de oocite prelevate pentru întreaga populație și pentru fiecare strat de randomizare AMH. S-au obținut rate de sarcină acceptabile cu toate dozele de FE 999049.

În acest studiu nu fost făcută dozarea în funcție de greutatea corporală a pacienților și niciun pacient nu a primit o doză mai mică de 6 μg/zi FE 999049. Niciun pacient din acest studiu nu a fost identificat înainte de tratament prin combinație de AMH și greutate corporală.

Exemplul 3 Retro-analiza unui studiu de fază II

În numeroase țări asiatice (de exemplu din Japonia, China, Coreea de Sud și India), multe femei au o greutate corporală scăzută, în comparație cu femeile din SUA și Europa de Vest. Prin urmare, există riscul ca administrarea unei doze fixe, adecvată pentru populația generală din Europa, la pacientele asiatice/japoneze, să conducă la faptul că pacientele cu greutate corporală scăzută primesc o doză de FSH care este mare în termeni de doză/kg corp. Acest lucru, la rândul său, ar putea duce la riscul de supra-răspuns și OHSS la aceste paciente. Protocoalele tradiționale cu "doză fixă" de FSH pot fi un factor care să explice unele rate ridicate de OHSS raportate în studiile japoneze.

Protocolul de dozare prezentat în Tabelul A de mai sus contribuie într-o oarecare măsură la atenuarea acestui risc, deoarece se face dozarea în funcție de greutatea corporală a pacienților. Cu toate acestea, dozele foarte mici de gonadotropine sunt potențial asociate cu o recrutare foliculară inadecvată și un răspuns ovarian slab. Prin urmare, există riscul ca dozarea în conformitate cu protocolul din tabelul A să ducă la paciente foarte ușoare cu AMH ridicat, care primesc o doză de FSH care poate fi suboptimală din punct de vedere al eficacității. Prin urmare, este necesară o dozare eficientă a pacientelor mai ușoare (greutate < 60 kg) cu AMH ridicat, reducând în același timp riscul de suprastimulare și OHSS la aceste paciente (care pot fi mai predispuse la acest risc, pentru că au AMH ridicat și greutate corporală scăzută).

În general, în studiul japonez de fază 2, nu au existat probleme de siguranță cu doza FE 999049 de 6 μg. Profilul de siguranță al pacientelor din studiul japonez de fază 2 care aveau o greutate corporală <60 kg a fost investigat retrospectiv. Ca și context la observațiile din grupul FE 999049 de 6 μg, sunt afișate și datele din grupul de terapie de referință cu FOLLISTIM. Tabelul 1 afișează parametrii de siguranță relevanți pentru răspunsul ovarian.

Tabelul 1 Compararea parametrilor de siguranță pentru răspunsul ovarian la subiecții <60 kg expuși la 6 μg FE 999049 sau 150 UI FOLLISTIM – global

	FE 999 6 ug (N=29) 049		FOLLIS 150 UI (N=33) TIM	
		%		%
OHSS precoce		13,8%		24,2%
OHSS moderat/sever precoce		10,3%		21,2%
Declanșare cu agonist GnRH				3,0%
15 - 19 oocite recoltate		3,4%		15,2%
≥20 oocite recoltate				6,1%

În rândul pacientelor cu o greutate corporală <60 kg, numărul total de paciente cu OHSS precoce a fost de 4 (13,8%) în grupul de 6 μg FE 999049 și de 8 (24,2%) în grupul de 150 UI FOLLISTIM.

OHSS precoce moderat/sever a fost raportat pentru 3 (10,3%) paciente și pentru 7 (21,2%) paciente în grupurile 6 μ g FE 999049 și, respectiv, 150 UI FOLLISTIM. În plus, producția de oocite peste răspunsul adecvat de 8-14 oocite a fost observată doar la 1 (3,4%) pacientă din grupul de 6 μ g FE 999049, spre deosebire de 7 (21,2%) paciente din grupul de 150 UI FOLLISTIM. Dezvoltarea foliculară excesivă până la măsura în care a fost necesară declanșarea cu agonistul GnRH nu a fost observată la nicio pacientă din grupul 6 μ g FE 999049, dar a avut loc în cazul unei paciente din grupul 150 UI FOLLISTIM. Astfel, profilul de siguranță al răspunsului ovarian la pacientele cu greutate <60 kg pare să fie îmbunătățit cu 6 μ g FE 999049 în comparație cu 150 UI FOLLISTIM.

Tabelul 1 cuprinde toți pacienții cu o greutate corporală <60 kg, indiferent de nivelul AMH. Toate pacientele cu AMH <15 pmol/L vor primi 12 μ g FE 999049. Situația în care o pacientă poate avea o doză calculată <6 μ g, dar va primi 6 μ g este aplicabilă, prin urmare, numai pacienților cu AMH $\geq$ 15 pmol/L. Datele referitoare la pacientele din studiul japonez de fază 2 care au avut greutatea corporală <60 kg și AMH $\geq$ 15 pmol/L sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2 Compararea parametrilor de siguranță pentru răspunsul ovarian la subiecții <60 kg expuși la 6 μ g FE 999049 sau 150 UI FOLLISTIM - Strat AMH ridicat

	FE 999 6 μ g (N=18) 049		FOLLI 150 IU (N=22) STIM IU	
		%		%
OHSS precoce		22,2%		31,8%
OHSS moderat/sever precoce		16,7%		27,3%
Declanșare cu agonist GnRH				4,5%
15 - 19 oocite recoltate		5,6%		18,2%
$\geq$ 20 oocite recoltate				9,1%

În rândul pacientelor cu o greutate corporală <60 kg și AMH $\geq$ 15 pmol/L, numărul total de paciente cu OHSS precoce a fost de 4 (22,2%) în grupul de 6 μ g FE 999049 și de 7 (31,8%) în grupul de 150 UI FOLLISTIM. OHSS moderat/sever a fost cea mai frecventă severitate în rândul cazurilor de OHSS precoce și a fost raportat pentru 3 (16,7%) paciente din grupul de 6 μ g FE 999049 și pentru 6 (27,3%) paciente din grupul de 150 UI FOLLISTIM. În timp ce doar 1 (5,6%) pacientă din grupul de 6 μ g FE 999049 a avut 15-19 oocite prelevate, acesta a fost cazul a 4 (18,2%) paciente din grupul de 150 UI FOLLISTIM, unde, în plus, 2 (9,1%) paciente au avut $\geq$ 20 de oocite. Declanșarea cu agonist GnRH din cauza dezvoltării foliculare excesive nu a fost necesară în grupul de 6 μ g FE 999049, dar a fost necesară pentru 1 pacientă din grupul de 150 UI FOLLISTIM. Astfel, stimularea ovariană controlată cu 6 μ g FE 999049 la pacientele cu greutate <60 kg și cu AMH $\geq$ 15 pmol/L a fost asociată cu un risc mai mic de OHSS precoce și cu un risc mai mic de răspuns ovarian excesiv decât stimularea ovariană controlată cu 150 UI FOLLISTIM.

În ceea ce privește profilul evenimentelor adverse la pacientele cu o greutate corporală <60 kg, frecvența evenimentelor adverse considerate de către investigator ca fiind legate de medicamentul utilizat pentru stimularea ovariană controlată a fost de 20,7% în grupul de 6 μ g FE 999049 și de 33,3% în grupul de 150 UI FOLLISTIM. În rândul pacientelor cu greutate corporală <60 kg și AMH $\geq$ 15 pmol/L, frecvența evenimentelor adverse legate de acesta a fost de 27,8% în grupul de 6 μ g FE 999049 și de 36,4% în grupul de 150 UI FOLLISTIM.

Din punct de vedere al eficacității, rata de sarcină clinică per ciclu cu transfer la pacientele cu greutate corporală <60 kg a fost de 40,0% în grupul de 6 μ g FE 999049 și de 21,7% în grupul de terapie standard. În cazul pacientelor cu greutate corporală <60 kg și AMH $\geq$ 15 pmol/L, rata de sarcină clinică per ciclu cu transfer a fost de 38,5% și, respectiv, 20,0% în grupul de 6 μ g FE 999049 și în grupul de terapie standard.

În cele din urmă, Ferring a identificat pacientele din studiul japonez de fază 2 care, pe baza AMH și a greutății corporale, ar fi primit <6 μ g FE 999049 în conformitate cu regimul de dozare individualizată FE 999049 (Tabelul A de mai sus), dar în acest studiu au primit fie 6 μ g FE 999049, fie 150 UI FOLLISTIM conform randomizării. Acesta a fost doar un număr foarte limitat de paciente (5 paciente în grupul de 6 μ g FE 999049 și 3 paciente în grupul de 150 UI FOLLISTIM), dar datele privind siguranța răspunsului ovarian au fost în concordanță cu cele prezentate anterior. Răspunsul ovarian de 15 sau mai multe oocite nu a fost observat la niciuna dintre cele 5 paciente din grupul de 6 μ g FE 999049, ci la 2 din 3 paciente (66,7%) din grupul de 150 UI FOLLISTIM. Dezvoltarea foliculară excesivă care a

necesitat declanșarea cu agonist GnRH nu a fost observată la niciuna dintre cele 5 paciente din grupul de 6 µg FE 999049, ci la 1 din 3 paciente (33,3%) din grupul de 150 UI FOLLISTIM. OHSS precoce a fost raportat la 1 din 5 paciente (20,0%) în grupul de 6 µg FE 999049 și la 1 din 3 paciente (33,3%) în grupul de 150 UI FOLLISTIM.

Cu alte cuvinte, solicitanții au constatat în mod surprinzător că este posibil să se specifice o doză minimă de 6 µg pentru a ține cont de greutatea corporală mai mică în populația japoneză, cu intenția de a evita subdozarea la pacienții japonezi cu greutate corporală mică și, astfel, de a menține eficacitatea la acești pacienți, evitând în același timp efectele secundare, cum ar fi OHSS.

În plus față de datele privind siguranța și eficacitatea cu 6 µg FE 999049 din studiul japonez de fază 2 care susțin caracterul adecvat al acestei doze, au fost efectuate simulări folosind modelul doză-răspuns care a fost estimat din studiul japonez de fază 2. Scopul acestor simulări este de a evalua diferența preconizată în ceea ce privește numărul de oocite cu regimul de dozare propus cu 6 µg ca fiind cea mai mică doză, în comparație cu un regim de dozare cu doze permise a fi <6 µg. Pe baza greutății corporale și a nivelurilor de AMH ale tuturor celor 158 de paciente randomizate în studiul japonez de fază 2, 18 (11%) ar primi cu regimul de dozare propus o doză de 6 µg în loc de o doză calculată <6 µg. Toate aceste paciente aveau o greutate corporală sub 52 kg și un AMH care depășea 26 pmol/L, așa cum este ilustrat în figura 1, care prezintă greutatea corporală și AMH a tuturor pacientelor din cadrul studiului. Figura 1 prezintă aceste 18 paciente cu mici romburi (în loc de pătrate) în partea dreaptă jos a figurii.

La cele 18 paciente cu o doză calculată <6 µg, doza medie calculată este de 5,33 µg, iar regimul de dozare propus se ridică astfel la o doză medie cu 13% mai mare în comparație cu regimul fără o doză minimă (doza medie de 6,0 µg în loc de 5,33 µg).

Se preconizează că răspunsul ovarian va fi influențat în mod benefic prin implementarea a 6 µg ca doză minimă. La pacientele cu o doză calculată <6 µg, se anticipează că mai multe paciente vor atinge ținta de 8-14 oocite prelevate cu regimul de dozare propus în care 6 µg este doza minimă (48,0% dintre paciente, față de 44,8% cu regimul fără o doză minimă), așa cum se arată în Tabelul 3.

Tabelul 3 Rezultatul preconizat la pacienții japonezi cu doză calculată <6 µg FE 999049

Rezultatul pentru FE 999049	tratamentului	Nu s-a stabilit o doză minimă	Doza minimă de 6 µg	D iferență
Pacienți cu 8-14 oocite recoltate		44,8%	48,0%	+ 3,2%

Astfel, în plus față de datele observate din studiul japonez de fază 2, predicțiile model ale răspunsului ovarian cu regimul de dozare propus susțin și mai mult caracterul adecvat al unei doze minime de 6 µg.

În concluzie, regimul de dozare propus pentru FE 999049, inclusiv implementarea a 6 µg ca doză minimă, este sigur și eficient, și se propune acest lucru pentru studiul de fază 3 din Japonia. Datele din faza 3 privind pacienții japonezi cu o doză calculată <6 µg vor fi analizate în mod special în scopul revizuirii PMDA pentru a susține eficacitatea și siguranța la 6 µg FE 999049 pentru acești pacienți.

Exemplul 10 - Studiu clinic de fază 3 în Japonia.

METODOLOGIE

Acesta va fi un studiu multicentric, randomizat, controlat, cu evaluator în regim orb, în grupuri paralele, care va evalua eficacitatea și siguranța FE 999049 în regimul său de dozare individualizat atunci când este utilizat în primul ciclu la pacientele japoneze cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani supuse unei stimulări ovariene controlate pentru FIV/ICSI în urma unui protocol cu antagonist al hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH). Studiul a fost conceput pentru a demonstra non-inferioritatea FE 999049 față de un produs rFSH aprobat în Japonia, și anume FOLLISTIM, în ceea ce privește numărul de oocite prelevate.

Subiecții vor fi examinați în termen de 60 de zile înainte de începerea stimulării pentru a verifica dacă respectă criteriile de includere și de excludere. În ziua 2-3 a ciclului menstrual, subiectele vor fi randomizate într-un raport 1:1 la stimularea ovariană controlată cu FE 999049 sau FOLLISTIM. Randomizarea va fi stratificată în funcție de centru și conform nivelurilor de AMH la screening (<15 pmol/L și ≥15 pmol/L).

La subiecții randomizați la FE 999049, doza lor individuală de FE 999049 va fi determinată pe baza nivelului de AMH la screening și a greutății corporale la începutul stimulării (a se vedea mai jos). Doza zilnică de FE 999049 va fi fixată pe toată perioada de stimulare. Pentru subiecții cu AMH <15 pmol/L, doza zilnică de FE 999049 este de 12 µg, indiferent de greutatea corporală. Pentru subiecții cu AMH ≥15 pmol/L, doza zilnică de FE 999049 este pe o scară continuă, variind de la 0,19 până la 0,10 µg/kg, adică în funcție de AMH actual și de greutatea corporală. Aceasta este stabilită în Tabelul de mai jos. Doza zilnică admisă minimă de FE 999049 este de 6 µg, iar doza zilnică admisă maximă de FE

999049 este de 12 µg. Subiecții pot fi tratați cu FE 999049 timp de cel mult 20 de zile, iar tratamentul în regim de coastă nu este permis.

Pentru subiecții randomizați la FOLLISTIM, regimul de dozare este în cadrul etichetării (a se vedea mai jos). Doza inițială de FOLLISTIM este de 150 UI și este fixă pentru primele cinci zile de stimulare, după care poate fi ajustată cu 75 UI în funcție de răspunsul individual. Doza zilnică maximă permisă de FOLLISTIM este de 375 UI. Subiecții pot fi tratați cu FOLLISTIM timp de maximum 20 de zile, iar regimul de coastă nu este permis.

În timpul stimulării, subiecții vor fi monitorizați prin ecografie transvaginală în ziua 1 și 6 de stimulare și, ulterior, cel puțin o dată la două zile. Atunci când se observă 3 foliculi ≥ 15 mm, vizitele trebuie efectuate zilnic. Pentru a preveni o creștere prematură a hormonului luteinizant (LH), se va iniția un antagonist GnRH în ziua 6 de stimulare la o doză zilnică de 0,25 mg și se va continua pe toată perioada de stimulare. Declanșarea maturării foliculare finale se va face cu 5000 UI de gonadotropină corionică umană (hCG) urinară în ziua în care se observă ≥ 3 foliculi cu un diametru ≥ 17 mm. În cazul unei dezvoltări foliculare excesive, definită ca ≥ 25 de foliculi cu un diametru ≥ 12 mm, ciclul trebuie anulat (*notă*: în cazul în care se observă 25-35 de foliculi cu un diametru ≥ 12 mm, poate fi administrat un agonist GnRH ca declanșator pentru maturarea foliculară finală). În cazul unei dezvoltări foliculare slabe, definită ca urmare a faptului că investigatorul apreciază că ≥ 3 foliculi cu un diametru ≥ 17 mm nu pot fi atinși până în ziua 20, ciclul trebuie să fie anulat.

Prelevarea oocitelor va avea loc la 36h (± 2 h) după declanșarea maturării foliculare finale, iar oocitele pot fi inseminate prin IVF sau ICSI. Fertilizarea și dezvoltarea embrionară vor fi evaluate de la prelevarea oocitelor până în ziua transferului. Un blastocist de cea mai bună calitate disponibilă va fi transferat în ziua 5 după prelevarea de oocyte, în timp ce blastociștii rămași pot fi crioconservați. Pentru subiecții care au fost supuși declanșării maturării foliculare finale cu un agonist GnRH, nu va avea loc niciun transfer, iar blastociștii pot fi în schimb crioconservați în ziua 5. Toți blastociștii crioconservați pot fi utilizați de către subiect după finalizarea studiului, în conformitate cu declarația Societății Japoneze de Obstetrică și Ginecologie (JSOG).

Tabletele vaginale de progesteron (LUTINUS, Ferring Pharmaceuticals) de 100 mg de trei ori pe zi vor fi furnizate pentru susținerea fazei luteale din ziua următoare prelevării de oocyte până în ziua vizitei clinice de sarcină. Sprijinul fazei luteale va fi furnizat numai subiecților planificați să fie supuși unui transfer și poate fi întrerupt mai devreme în cazul în care nu se efectuează un transfer sau dacă testul β hCG este negativ. Se efectuează un test β hCG la 13-15 zile după transfer, urmat de o ecografie transvaginală la 5-6 săptămâni după transfer, pentru a evalua graviditatea clinică și vitală.

În timpul studiului se vor recolta probe de sânge, în scopul evaluării profilului endocrin, precum și a parametrilor clinici de chimie și hematologie. Parametrii endocrini sunt măsurați la screening, în ziua 1 de stimulare, în ziua 6 de stimulare și la sfârșitul stimulării. Parametrii clinici de chimie și hematologie sunt evaluați la screening, la sfârșitul stimulării și la sfârșitul studiului. Tolerabilitatea locală a FE 999049 după administrarea subcutanată va fi evaluată de subiecți de trei ori pe zi: imediat, la 30 de minute și la 24 de ore după injectare. Evaluarea reacțiilor la locul injectării se va face pe toată durata perioadei de stimulare și va fi înregistrată de subiecți într-un jurnal.

Dacă procedurile și/sau evaluările studiului trebuie efectuate duminică, în sărbători legale sau în afara orelor de deschidere a clinicii, procedurile și/sau evaluările pot fi amânate pentru ziua următoare din săptămână (maximum o zi după programul inițial de vizită) sau anulate, dacă este cazul.

Ca urmărire obligatorie, se vor colecta date privind evoluția sarcinii și rezultatele acesteia pentru subiecții cu o graviditate vitală. Se vor colecta date privind sarcina în curs de desfășurare (10-11 săptămâni după transfer) și rezultatul sarcinii, precum și sănătatea neonatală la naștere și la 4 săptămâni după naștere. Urmărirea sarcinii nu include nicio intervenție, ci doar colectarea de date. Datele de urmărire a sarcinii se vor baza pe rapoartele obținute de la ginecologul/obstetricianul subiectului și de la Manualul de Sănătate Maternă și Infantilă al subiectului. Datele vor fi preluate de către centrul de studiu, fie prin intermediul ginecologului/obstetricianului subiectului, fie prin intermediul subiectului însuși, fie din alte surse, după caz. Ferring intenționează să transmită J-NDA după finalizarea părții principale a studiului (adică până la vizita clinică de sarcină) și să includă în J-NDA datele de urmărire a sarcinii disponibile la acel moment. Datele de urmărire a sarcinii pot fi prezentate după finalizare.

NUMĂRUL DE SUBIECTI

Aproximativ 328 de subiecți vor fi randomizați într-un raport 1:1 la FE 999049 și FOLLISTIM.

CRITERII DE INCLUDERE/EXCLUDERE

În acest studiu vor fi incluse femeile eligibile pentru tratamentul IVF și/sau ICSI, aflate la primul ciclu IVF/ICSI și diagnosticate cu infertilitate tubară, infertilitate inexplicabilă, infertilitate legată de endometrioză în stadiul I/II sau cu parteneri diagnosticați cu infertilitate cu factor masculin. Subiecții vor avea vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani, cu un indice de masă corporală (BMI) de 17,5-32,0 kg/m².

Femeile cu endometrioză în stadiul III/IV, cu antecedente de avort spontan recurent sau cu contraindicații la stimularea ovariană controlată cu gonadotropine vor fi excluse de la participarea la acest studiu.

Lista completă a criteriilor de includere și de excludere este furnizată mai jos.

5

Criterii de includere

1. Documente de consimțământ în cunoștință de cauză semnate înainte de orice procedură legată de studiu.

10

2. Să aibă o stare de sănătate fizică și psihică bună.

3. Femei japoneze cu vârste cuprinse între 20 și 40 de ani. Subiecții trebuie să aibă cel puțin 20 de ani (inclusiv a 20-a aniversare) în momentul semnării documentelor de consimțământ în cunoștință de cauză și cel mult 40 de ani (până în ziua dinaintea celei de-a 41-a aniversări) în momentul randomizării.

15

4. Femei infertile diagnosticate cu infertilitate tubară, infertilitate inexplicabilă, endometrioză în stadiul I/II (definită de clasificarea revizuită a Societății Americane de Medicină Reproductivă (ASRM)) sau cu parteneri diagnosticați cu infertilitate cauzată de factori masculini, eligibile pentru fertilizare in vitro (IVF) și/sau tratament prin injecție intracitoplasmatică de spermă (ICSI) folosind sperma ejaculată de la partenerul masculin.

20

5. Infertilitate timp de cel puțin 1 an înainte de randomizare (nu se aplică în cazul infertilității tubare sau a infertilității severe cauzată de factor masculin).

6. Ciclul de testare va fi primul ciclu de stimulare ovariană controlată a subiectului pentru IVF/ICSI.

7. Cicli menstruale regulate de 24-35 de zile (ambele inclusiv), presupuse a fi ovulatorii.

25

8. Histerosalpingografie, histeroscopie, ecografie cu perfuzie salină sau ecografie transvaginală care să documenteze un uter în concordanță cu funcția normală așteptată (de ex., nicio dovadă de fibrom uterin care să interfereze clinic, definit ca fibrom submucos sau intramural cu diametrul mai mare de 3 cm, nicio polip și nicio anomalie structurală congenitală care este asociată cu o șansă redusă de sarcină) în decurs de 1 an înainte de screening. Aceasta include, de asemenea, femeile care au fost diagnosticate cu oricare dintre afecțiunile medicale de mai sus, dar care au fost corectate chirurgical în termen de 1 an înainte de screening.

30

9. Ecografie transvaginală care să ateste prezența și vizualizarea adecvată a ambelor ovare, fără semne de anomalii semnificative (de ex., fără endometriom mai mare de 3 cm sau ovare mărite care ar contraindica utilizarea gonadotropinelor), și a trompelor uterine și a țesutului înconjurător, fără semne de anomalii semnificative (de ex., fără hidrosalpinx) în decurs de 1 an înainte de screening. Ambele ovare trebuie să fie accesibile pentru prelevarea de oocite.

35

10. Niveluri serice de FSH în faza foliculară precoce (ziua 2-4 a ciclului) cuprinse între 1 și 15 IU/L (rezultate obținute cu 3 luni înainte de screening).

11. Teste serice negative la antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg), la virusul hepatitei C (HCV) și la virusul imunodeficienței umane (HIV) cu anticorpi în decurs de 1 an înainte de screening.

40

12. Indicele de masă corporală (BMI) între 17,5 și 32,0 kg/m² (ambele inclusiv) la screening.

13. Dispus să accepte transferul unui blastocist.

Criterii de excludere

45

1. Endometrioză cunoscută în stadiul III-IV (definită prin clasificarea revizuită a ASRM).

2. Unul sau mai mulți foliculi >10 mm (inclusiv chisturi) observați la ecografia transvaginală înainte de începerea stimulării în ziua 1 de stimulare (este permisă punția chisturilor înainte de randomizare).

50

3. Antecedente cunoscute de avorturi spontane recurente (definite ca trei pierderi consecutive după confirmarea ecografică a sarcinii (cu excepția sarcinii ectopice) și înainte de săptămâna 24 de sarcină).

4. Cariotip anormal cunoscut al subiectului sau al partenerului său. În cazul în care producția de spermatozoizi este grav afectată (concentrație <1 milion/ml), trebuie documentat un cariotip normal, inclusiv absența microdeleției cromozomului Y.

55

5. Tromboembolism arterial sau venos activ sau tromboflebită severă, sau antecedente ale acestor evenimente.

6. Porfirie cunoscută.

7. Orice boală sistemică cunoscută semnificativă din punct de vedere clinic (de ex., diabet insulino-dependent).

60

8. Boală trombofiliică moștenită sau dobândită cunoscută.

9. Orice anomalii endocrine sau metabolice cunoscute (hipofiză, suprarenale, pancreas, ficat sau rinichi) care pot compromite participarea la studiu, cu excepția unei afecțiuni controlate a funcției tiroidiene.

10. Prezența cunoscută a anticorpilor anti-FSH (pe baza informațiilor disponibile în fișa medicală a subiectului).

11. Tumori cunoscute ale ovarului, sânului, uterului, glandei suprarenale, hipofizei sau hipotalamusului care ar contraindica utilizarea gonadotropinelor.

12. Orice constatare anormală a chimiei clinice, a hematologiei sau a semnelor vitale la screening, care este considerată relevantă din punct de vedere clinic de către investigator.

13. Insuficiență moderată sau severă cunoscută a funcției renale sau hepatice.

14. Alăptează în prezent.

15. Sângerare vaginală nediagnosticată.

16. Citologie cervicală anormală cunoscută cu semnificație clinică observată în ultimii 3 ani înainte de screening (cu excepția cazului în care semnificația clinică a fost rezolvată).

17. Rezultate ale analizelor de laborator la screening care împiedică stimularea cu gonadotropine.

18. Constatări la examenul ginecologic la screening care împiedică stimularea cu gonadotropine.

19. Constatări la examenul ginecologic la screening care sunt asociate cu o șansă redusă de sarcină, de exemplu anomalii uterine congenitale sau retenție de dispozitiv intrauterin.

20. Sarcină (trebuie să fie confirmată prin teste de sarcină urinare negative la screening și înainte de randomizare) sau contraindicație pentru sarcină.

21. Boală inflamatorie pelvină activă curentă cunoscută.

22. Utilizarea preparatelor hormonale (cu excepția medicamentelor pentru tiroidă) sau a modificatorilor de fertilitate în timpul ultimului ciclu menstrual înainte de screening, inclusiv dehidroepiandrosteron (DHEA), metformină și programarea ciclului cu contraceptive orale, preparate cu progestogeni sau estrogeni.

23. Antecedente cunoscute de chimioterapie (cu excepția condițiilor gestaționale) sau radioterapie.

24. Abuzul actual sau trecut (1 an înainte de randomizare) de alcool sau droguri și/sau consumul actual (ultima lună) de peste 14 unități de alcool pe săptămână.

25. Obiceiul actual sau trecut (3 luni înainte de randomizare) de a fuma mai mult de 10 țigări pe zi.

26. Hipersensibilitate la orice substanță medicamentoasă sau excipienți din medicamentele utilizate în cadrul studiului.

27. Hipersensibilitate la orice substanță medicamentoasă sau excipienți din GnRH sau la orice analog/derivat al GnRH.

28. Participarea anterioară la studiu.

29. Participarea actuală la un alt studiu, inclusiv perioada de urmărire.

30. Utilizarea oricăror medicamente experimentale neînregistrate în ultimele 3 luni înainte de screening.

În ziua 2-3 a ciclului menstrual, subiecții vor fi randomizați în proporție de 1:1 la tratamentul cu FE 999049 sau FOLLISTIM, și va fi inițiată stimularea ovariană controlată.

Regimul de dozare FE 999049

La subiecții randomizați la FE 999049, doza lor individuală va fi determinată pe baza nivelului de AMH la screening și a greutatei corporale la randomizare. Pentru subiecții cu AMH <15 pmol/L, doza zilnică de FE 999049 este de 12 μg, indiferent de greutatea corporală. Pentru subiecții cu AMH ≥15 pmol/L, doza zilnică de FE 999049 este pe o scară continuă, variind de la 0,19 până la 0,10 μg/kg, adică în funcție de AMH actual și de greutatea corporală.

Doza zilnică de FE 999049 va fi fixată pe toată perioada de stimulare. Doza zilnică minimă permisă de FE 999049 este de 6 μg. Doza zilnică maximă permisă de FE 999049 este de 12 μg. Dozarea va continua până la îndeplinirea criteriului de declanșare a maturării foliculare finale. Subiecții pot fi tratați cu FE 999049 timp de maximum 20 de zile. Nu este permisă administrarea în regim de coastă.

Regimul complet de dozare FE 999049 este prezentat în detaliu în tabelul următor:

Grupul de tratament	Concentrația de AMH (pmol/L)	Doza zilnică fixă pe toată durata stimulării	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă
FE 999049	<15	12 μg	-	12 μg
	15-16	0,19 μg/kg	6 μg	12

Grup ul de tratament	Concentrația de AMH (pmol/L)	Doza zilnică fixă pe toată durata stimulării	Doz zilnică a minimă	Doza zilnică maximă
				μg
	17	0,18 μg/kg	6 μg	12 μg
	18	0,17 μg/kg	6 μg	12 μg
	19-20	0,16 μg/kg	6 μg	12 μg
	21-22	0,15 μg/kg	6 μg	12 μg
	23-24	0,14 μg/kg	6 μg	12 μg
	25-27	0,13 μg/kg	6 μg	12 μg
	28-32	0,12 μg/kg	6 μg	12 μg
	33-39	0,11 μg/kg	6 μg	12 μg
	≥40	0,10 μg/kg	6 μg	12 μg
Concentrația de AMH va fi rotunjită la numere întregi. Subiecții pot fi tratați timp de maximum 20 de zile.				

Preparatul FE 999049 se administrează ca o singură injecție subcutanată zilnică în abdomen. Doza nu trebuie să fie împărțită în două injecții. Pentru a minimiza reacțiile locale la locul de injectare, se recomandă schimbarea regulată a locului de injectare.

- 5 Prima injecție FE 999049 va avea loc la clinică și va fi efectuată fie de către delegatul de medicație din studiu, fie de către subiect sub supravegherea delegatului de medicație din studiu. Injecțiile ulterioare pot fi efectuate la domiciliu sau la clinică. Delegatul de medicație din studiu va oferi subiectului instrucțiuni privind modul de administrare a FE 999049.

Calcularea dozei FE 999049 și setarea dozei pe stiloul preumplut FE 999049

- 10 Concentrația serică de AMH a subiectului va fi disponibilă din proba de sânge prelevată la screening și analizată de un laborator central cu ajutorul testului Elecsys® AMH de la Roche Diagnostics. Concentrația de AMH va fi furnizată de laboratorul central direct către eCRF. Greutatea corporală a subiectului va fi măsurată la randomizare cu ajutorul unui cântar calibrat și se va efectua fără pantofi și haină. Rezultatul greutății corporale va fi introdus în eCRF. Algoritmul de dozare FE 999049 a fost programat în eCRF, care calculează doza de FE 999049 pe baza AMH și a greutății corporale a subiectului.

- 15 Stiloul injector preumplut FE 999049 este destinat administrării subcutanate a FE 999049. Este un dispozitiv de unică folosință pe bază de ac, nesteril, cu un cartuș integrat de 3 ml, neînlocuibil, care conține produsul medicamentos FE 999049 lichid. Fiecare cartuș conține mai multe doze, ale căror dimensiuni sunt reglabile de către utilizator. Este posibil să se seteze doze de la 0,33 μg până la 20,0 μg în trepte de 0,33 μg. Stiloul injector preumplut FE 999049 are o scală de dozare numerotată de la 0 la 20 μg. Fiecare număr este separat de două linii, fiecare linie reprezentând 0,33 μg. Stiloul injector preumplut poate fi setat să livreze doze rotunjite la cea mai apropiată valoare de 0,33 μg. Poate fi necesară rotunjirea dozei calculate, ca în acest exemplu al unui subiect care cântărește 75,0 kg și are un
- 20 nivel de AMH de 35 pmol/L, pentru care doza calculată este de 8,25 μg (0,11 μg/kg * 75,0 kg), care va fi apoi rotunjită la 8,33 μg, adică 8 μg + 1 linie pe stilou. eCRF va furniza doza calculată într-o ieșire care corespunde numerelor și liniilor de pe stiloul injector preumplut; adică orice rotunjire se va face automat înainte de a furniza doza calculată a subiectului.

- 25 Delegatul de medicație din studiu va fi instruit și format în utilizarea corectă a stiloului injector preumplut, astfel încât să poată fi furnizate instrucțiuni corecte subiectului.

5.1.2 Regimul de dozare FOLLISTIM

Pentru subiecții randomizați la FOLLISTIM, regimul de dozare este cel prevăzut pe etichetă. Doza inițială de FOLLISTIM este de 150 UI și este fixă pentru primele cinci zile de stimulare, după care poate fi ajustată cu 75 UI în funcție de răspunsul individual. Doza zilnică maximă permisă de FOLLISTIM este de 375 UI. Dozarea va continua până la îndeplinirea criteriului de declanșare a maturării foliculare finale. Subiecții pot fi tratați cu FOLLISTIM timp de maximum 20 de zile. Nu este permisă administrarea în regim de coastă. Regimul de dozare FOLLISTIM este prezentat în detaliu în tabelul următor.

Grupul de tratament	Doza inițială de stimulare în ziua 1-5	Doza zilnică de stimulare în ziua 6 și în continuare	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă
FOLLISTIM	150 IU	Sunt permise ajustări de 75 UI în funcție de răspunsul individual.	75 IU	375 IU
Subiecții pot fi tratați timp de maximum 20 de zile.				

Referințe

- Andersen CY, Westergaard LG, and van Wely M. (2004). FSH isoform composition of commercial gonadotrophin preparations: a neglected aspect? *Reprod Biomed Online*. 9(2), 231-236.
- Arey BJ, Stevis PE, Deecheer DC, Shen ES, Frail DE, Negro-Vilar A, and Lopez FJ. (1997) Induction of promiscuous G protein coupling of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor: a novel mechanism for transducing pleiotropic actions of FSH isoforms. *Mol Endocrinol*. 11(5), 517-526.
- Baenziger JU and Green ED. (1988). Pituitary glycoprotein hormone oligosaccharides: structure, synthesis and function of the asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin and thyrotropin. *Biochim Biophys Acta*. 947(2), 287-306.
- Bassett RM, and Dribergen R. (2005). Continued improvements in the quality and consistency of follitropin alfa, recombinant human FSH. *Reprod Biomed Online*. 10(2), 169-177.
- Damián-Matsumura P, Zaga V, Maldonado A, Sánchez-Hernández C, Timossi C, and Ulloa-Aguirre A. (1999). Oestrogens regulate pituitary alpha2,3-sialyltransferase messenger ribonucleic acid levels in the female rat. *J Mol Endocrinol*. 23(2), 153-165.
- D'Antonio M., Borrelli F., Datola A., Bucci R., Mascia M., Polletta P., Piscitelli D., and Papoian R. (1999) Biological characterization of recombinant human follicle stimulating hormone isoforms. *Human Reproduction* 14, 1160-1167
- Dalpathado DS, Irungu J, Go EP, Butnev VY, Norton K, Bousfield GR, and Desaire H. (2006). Comparative glycomics of the glycoprotein follicle stimulating hormone: glycopeptide analysis of isolates from two mammalian species. *Biochemistry*. 45(28), 8665-8673. No copy
- Dias JA, Van Roey P. (2001). Structural biology of human follitropin and its receptor. *Arch Med Res*. 32(6), 510-519
- Fiddes, J. C. and Goodman, H. M. (1979) Isolation, cloning and sequence analysis of the cDNA for the alpha-subunit of human chorionic gonadotropin. *Nature*, 281, 351-356.
- Flack, M.R., Bennet, A.P., Froehlich, J. Anasti, JN and Nisula, B. (1994). Increased biological activity due to basic isoforms in recombinant human follicle-stimulating hormone produced in a human cell line. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79, 756-760
- Fox KM, Dias JA, and Van Roey P. (2001). Three-dimensional structure of human follicle-stimulating hormone. *Mol Endocrinol*. 15(3), 378-89
- Grabenhorst E, Hoffmann A, Nimtz M, Zettlmeissl G, and Conradt HS. (1995). Construction of stable BHK-21 cells coexpressing human secretory glycoproteins and human Gal(beta 1-4)GlcNAc-R alpha 2,6-sialyltransferase alpha 2,6-linked NeuAc is preferentially attached to the Gal(beta 1-4)GlcNAc(beta 1-2)Man(alpha 1-3)-branch of diantennary oligosaccharides from secreted recombinant beta-trace protein. *Eur J Biochem*. 232(3), 718-25.
- Green ED and Baenziger JU. (1988). Asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin, and thyrotropin. II. Distributions of sulfated and sialylated oligosaccharides on bovine, ovine, and human pituitary glycoprotein hormones. *J Biol Chem*. 263(1), 36-44.
- Grundmann, U., Nerlich, C., Rein, T. and Zettlmeissl, G. (1990). Complete cDNA sequence encoding human beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase. *G Nucleic Acids Res*. 18 (3), 667
- Howles, C.M. (1996). Genetic engineering of human FSH (Gonal-F). *Hum Reprod. Update*, 2, 172-191.

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

Keene, J.L., Matzuk, M.M., Otani, T., Fauser, B.C.,J.M., Galway, A.B., Hsueh, A.J.W. and Boime, I. (1989). Expression of Biologically active Human Follicotropin in Chinese Hamster Ovary Cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 264(9), 4769-4775.

Kitagawa,H. and Paulson,J.C (1994) Cloning of a novel alpha 2,3-sialyltransferase that sialylates glycoprotein and glycolipid carbohydrate groups. *J. Biol. Chem.* 269(2), 1394-1401.

Lee EU, Roth J, and Paulson JC (1989) Alteration of terminal glycosylation sequences on N-linked oligosaccharides of Chinese hamster ovary cells by expression of beta-galactoside alpha 2,6-sialyltransferase. *J Biol Chem.* 264(23), 13848-13855.

de Leeuw, R., Mulders, J., Voortman, G. Rombout, F. Damm, J. and Kloosterboer, L. (1996) Structure-function relationship of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol. Hum. Reprod.*, 2, 361-369.

Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. (1951) Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 193(1), 265-75.

Lowry, PJ, McLean, C, Jones RL and Satgunasingam N. (1976) Purification of anterior pituitary and hypothalamic hormones *Clin Pathol Suppl (Assoc Clin Pathol)*. 7, 16-21.

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

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

Pricer WE Jr, and Ashwell G. (1971). The binding of desialylated glycoproteins by plasma membranes of rat liver. *J Biol Chem.* 246(15), 4825-33.

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

Regoeczi E, Debanne MT, Hatton MC, and Koj A. (1978) Elimination of asialofetuin and asialoorosomucoid by the intact rat. Quantitative aspects of the hepatic clearance mechanism. *Biochim Biophys Acta.* 541(3), 372-84.

Royle L, Radcliffe CM, Dwek RA and Rudd PM (2006) *Methods in Molecular Biology*, ed I Brockhausen-Schutzbach (Humana Press), 347: Glycobiology protocols, 125-144.

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

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

Steelman SL, and Pohley FM. (1953) Assay of the follicle stimulating hormone based on the augmentation with human chorionic gonadotropin. *Endocrinology.* 53(6), 604-616.

Steer CJ, and Ashwell G. (1980) Studies on a mammalian hepatic binding protein specific for asialoglycoproteins. Evidence for receptor recycling in isolated rat hepatocytes. *J Biol Chem.* 255(7), 3008-13.

Svensson EC, Soreghan B, and Paulson JC. (1990) Organization of the beta-galactoside alpha 2,6-sialyltransferase gene. Evidence for the transcriptional regulation of terminal glycosylation. *J Biol Chem.* 265(34):20863-20868.

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

Timossi CM, Barrios de Tomasi J, Zambrano E, Gonzalez R, Ulloa-Aguirre A. (1998). A naturally occurring basically charged human follicle-stimulating hormone (FSH) variant inhibits FSH-induced androgen aromatization and tissue-type plasminogen activator enzyme activity in vitro. *Neuroendocrinology.* 67(3), 153-163.

Timossi CM, Barrios-de-Tomasi J, González-Suárez R, Arranz MC, Padmanabhan V, Conn PM, and Ulloa-Aguirre A. (2000). Differential effects of the charge variants of human follicle-stimulating hormone. *J Endocrinol.* 165(2), 193-205.

Ulloa-Aguirre, A., Espinoza, R., Damian-Matsumura, P. and Chappel, S.C. (1988) Immunological and biological potencies of the different molecular species of gonadotrophins. *Hum. Reprod.* 3, 491-501.

Ulloa-Aguirre, A., Cravioto, A., Damián-Matsumura, P. Jimenez, M, Zambrano, E and Diaz-Sanchez, V. (1992) Biological characterization of the naturally occurring analogues of intrapituitary human follicle stimulating hormone. *Hum. Reprod.* 7, 23-30.

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

Ulloa-Aguirre A, Maldonado A, Damián-Matsumura P, and Timossi C (2001). Endocrine regulation of gonadotropin glycosylation. *Arch Med Res.* 32(6), 520-532.

Ulloa-Aguirre A, Timossi C, Barrios-de-Tomasi J, Maldonado A, and Nayudu P. (2003). Impact of carbohydrate heterogeneity in function of follicle-stimulating hormone: studies derived from in vitro and in vivo models. *Biol Reprod.* 69(2), 379-389.

Van Lenten L, and Ashwell G. (1972) The binding of desialylated glycoproteins by plasma membranes of rat liver. Development of a quantitative inhibition assay. *J Biol Chem.* 247(14), 4633-40.

Wide, L. and Albertsson-Wikland, K. (1990) Change in electrophoretic mobility of human follicle-stimulating hormone in serum after administration of gonadotropin-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70, 271-276.

Wide, L. and Bakos, O. (1993). More basic forms of both human follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in serum at midcycle compared with the follicular or luteal phase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76, 885-889.

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

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

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

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- MOY VICKY ET AL: "Obesity adversely affects serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women", JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS, PLENUM PUBLISHING, US, vol. 32, no. 9, 21 July 2015 (2015-07-21), pages 1305-1311, XP035553234, ISSN: 1058-0468, DOI: 10.1007/S10815-015-0538-7 [retrieved on 2015-07-21]
- WO-A1-2013/020996
- WO-A1-2016/166288

(57) Revendicări:

1. O compoziție pentru utilizare în tratamentul infertilității la un pacient asiatic care are AMH ≥ 26 pmol/l și greutate corporală < 52 kg, compoziția cuprinzând o doză zilnică de 6 până la 8 μ g de FSH recombinant.

2. O compoziție pentru utilizare în tratamentul infertilității la un pacient asiatic care are AMH ≥ 15 pmol/l și greutate corporală < 60 kg, compoziția cuprinzând o doză zilnică de 6 până la 8 μ g de FSH recombinant.

3. O compoziție pentru utilizare conform revendicării 1 sau 2, în care tratamentul infertilității include determinarea nivelului seric de AMH și a greutății corporale a pacientului.

4. O compoziție pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 2 sau 3 pentru tratamentul unui pacient asiatic cu o greutate corporală < 59 kg, de exemplu < 56 kg, de exemplu < 55 kg, de exemplu < 52 kg, de exemplu < 50 kg, de exemplu < 45 kg, de exemplu < 42 kg, de exemplu $< 31,5$ kg.

5. O compoziție pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 2 la 4 pentru tratamentul unui pacient asiatic care are AMH ≥ 16 pmol/l, de exemplu AMH ≥ 19 pmol/l, de exemplu AMH ≥ 26 pmol/l, de exemplu AMH ≥ 28 pmol/l, de exemplu AMH ≥ 30 pmol/l, de exemplu AMH ≥ 40 pmol/l.

6. O compoziție pentru utilizare conform oricăreia dintre revendicările 2 la 5 pentru tratamentul unui pacient asiatic care are o greutate corporală < 52 kg și AMH ≥ 26 pmol/l.

7. O compoziție pentru utilizare conform revendicării 6, în care tratamentul infertilității include o etapă de identificare a pacientului pe baza nivelului seric de AMH și a greutății corporale a pacientului, și o etapă de administrare a dozei la pacientul care are AMH ≥ 26 pmol/l și greutate corporală < 52 kg.

8. O compoziție pentru utilizare conform oricărei revendicări precedente, care cuprinde o doză zilnică de 6 μ g de FSH recombinant.

9. O compoziție pentru utilizare conform oricărei revendicări precedente, în care FSH este FSH recombinant.

10. O compoziție pentru utilizare conform oricărei revendicări precedente, în care FSH recombinant include $\alpha 2,3$ - și $\alpha 2,6$ - sialilare.

11. Un medicament destinat utilizării în tratamentul infertilității la un pacient asiatic (de exemplu, japonez), care cuprinde hormonul de stimulare a foliculilor (FSH) recombinant; în care medicamentul este administrat unui pacient asiatic (de exemplu, japonez) identificat ca având un nivel seric de AMH ≥ 1 5 pmol/l și o greutate corporală mai mică de 60 kg; și în care medicamentul este administrat la o doză zilnică de 6 până la 8 μ g de FSH recombinant.

12. Un medicament pentru utilizare conform revendicării 11, în care tratamentul infertilității include o etapă de determinare a nivelului seric de AMH și a greutății corporale a pacientului, și o etapă de administrare a dozei la un pacient care are nivelul seric de AMH și greutatea corporală definite.

Figura 1 Greutatea corporală și nivelul de AMH al pacienților

