

CORIFOLITROPINA ALFA

para la estimulación ovárica en reproducción asistida
Informe preliminar de la Comisión de Farmacia
HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial:	Elonva [®]
Presentaciones:	E/1 solución inyectable
Laboratorio:	Organon (MSD)
Precio adquisición:	PVL= 530,41 €.
Grupo Terapéutico:	G03GA09: Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital, gonadotropinas.

2.- Solicitud:

Dr. Juan Lorente González. Responsable Unidad de Reproducción. Fecha solicitud: 25 abril 2011

3.- Justificación y Resumen del informe:

3.1 Resumen de las ventajas aportadas por el solicitante en la GINF:

- Existen fármacos equivalentes en el mercado que presentan una bioactividad semejante, pero de acción más corta, necesitando una administración diaria. El tratamiento estándar de estimulación ovárica, aunque variable, suele durar de 9-11 días.
- Corifolitropina ofrece como ventaja una mayor facilidad en la adherencia, por su mayor vida media, por lo que se puede iniciar y mantener un crecimiento folicular durante 7 días, ya que posee una estimulación folicular de acción sostenida.
- Los primeros estudios obtuvieron un número mayor de ovocitos en comparación con los obtenidos con un tratamiento estándar de FSHr.
- La calidad de los ovocitos y embriones obtenidos con corifolitropina alfa son equiparables con los obtenidos en tratamientos con FSHr.
- Puede mejorar el cumplimiento terapéutico, por la disminución de los errores de administración, ya que podría disminuir el número de inyecciones administradas a la paciente en un 70% en comparación a la FSHr.

La presentación a utilizar sería la de 150 mcg de corifolitropina, ya que la dosis propuesta para pacientes menores de 60kg tiene una tasa de embarazo inferior a las gonadotropinas clásicas.

El fármaco se utilizaría en aquellas pacientes candidatas a estimulación ovárica controlada para FIV-ICSI que pesen >60kg y se emplearía en protocolo con antagonistas de GnRH, en segundos y terceros ciclos de pacientes que hayan demostrado una respuesta adecuada a la estimulación con gonadotropinas clásicas, con el fin de evitar el riesgo de hiperestimulación ovárica en aquellas pacientes con hiperrrespuesta en ciclos anteriores.

3.2. Resumen del informe

Corifolitropina alfa es una hormona foliculo estimulante con una duración de acción mayor que permite mantener el crecimiento folicular múltiple durante una semana entera con una única inyección subcutánea. De esta forma, la dosis recomendada de Elonva puede sustituir las siete primeras inyecciones de cualquier preparación de FSH(rec) diaria en un ciclo de tratamiento de Estimulación Ovárica Controlada.

La dosis de 150 mcg una vez a la semana ha conseguido los mismos resultados en cuanto a tasa de embarazo que folitropina recombinante beta a dosis de 200 UI diarias durante 1 semana. La dosis de 100 mcg, dirigida a mujeres de peso inferior a 67 kg, consigue un reclutamiento de ovocitos similar, con una tasa de embarazo estadísticamente no inferior, pero numéricamente inferior en 9 puntos porcentuales (25% vs 34%).

No se encuentran diferencias en cuanto a seguridad frente a las alternativas disponibles, ni a priori parece que pueda suponer impacto económico.

La principal ventaja se encuentra en la pauta de dosificación más cómoda, pues es una vez a la semana. Esto supone una ventaja para las pacientes tanto por simplicidad y comodidad, como por prevenir errores de medicación.

Considerando esto y los resultados de eficacia, la CFT acuerda la inclusión de Corifolitropina alfa 150 mcg en la Guía del Hospital para el perfil de las pacientes descritas.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación:

AEMPS: Estimulación Ovárica Controlada en combinación con un antagonista de la GnRH para el desarrollo de folículos múltiples en mujeres que participan en un programa de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA).

Mecanismo de acción. Corifolitropina alfa se ha diseñado como un estimulante folicular sostenido con el mismo perfil farmacodinámico que FSH(rec), pero con duración de la actividad FSH sustancialmente prolongada. Por su capacidad para iniciar y mantener el crecimiento folicular múltiple durante una semana entera, una única inyección subcutánea de la dosis recomendada de Elonva puede sustituir las siete primeras inyecciones de cualquier preparación de FSH(rec) diaria en un ciclo de tratamiento de Estimulación Ovárica Controlada. Se consiguió una larga duración de la actividad FSH añadiendo el péptido carboxi-terminal de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (hCG) a la cadena β de la FSH Humana. Corifolitropina alfa no presenta ninguna actividad LH/hCG intrínseca.

Posología, forma de preparación y administración

En mujeres con peso corporal ≤ 60 kg, debe administrarse una dosis única de 100 microgramos.

En mujeres con peso corporal > 60 kg debe administrarse una dosis única de 150 microgramos.

Día 1 de estimulación: Debe administrarse en inyección subcutánea única, preferiblemente en la pared abdominal, durante la fase folicular inicial del ciclo menstrual. Las dosis recomendadas solamente se han establecido en un régimen de tratamiento con un antagonista de la GnRH

Uso en pacientes con insuficiencia renal. No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. Como la excreción de la corifolitropina alfa puede verse afectada en pacientes con insuficiencia renal, no se recomienda el uso de Elonva en mujeres con esta patología.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática: Aunque no hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática, es poco probable que la insuficiencia hepática afecte a la excreción de la corifolitropina alfa.

Farmacocinética

Presenta una semivida de eliminación de 69 horas (59-79 horas). Tras la administración de las dosis recomendada, las concentraciones séricas son suficientes para mantener el crecimiento folicular múltiple durante una semana entera. Esto justifica la sustitución de las primeras siete inyecciones diarias de FSH(rec) por una sola única inyección subcutánea en Estimulación Ovárica Controlada.

El peso corporal es un factor determinante de la exposición a corifolitropina alfa. En ensayos clínicos, las concentraciones séricas de corifolitropina alfa fueron similares tras la administración de 100 mcg de corifolitropina alfa a mujeres con peso ≤ 60 kilogramos y de 150 mcg para un peso > 60 kilogramos.

La distribución, metabolismo y eliminación de corifolitropina alfa son muy similares a los de otras gonadotropinas, tales como FSH, hCG y LH. Tras la absorción en la sangre, corifolitropina alfa se distribuye principalmente a los ovarios y riñones. La eliminación de corifolitropina alfa se produce principalmente a través de los riñones y puede estar alterada en pacientes con insuficiencia renal. El metabolismo hepático contribuye en menor medida a la eliminación de corifolitropina alfa. Aunque no se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática, no es probable que la insuficiencia hepática afecte al perfil farmacocinético de corifolitropina alfa.

Características comparadas con otros medicamentos similares				
Principio Activo	Corifolitropina alfa	Folitropina alfa	Folitropina beta	Urofolitropina
Presentación	Soluc. iny 100mcg Soluc. iny 150 mcg	Vial 1050 Pluma 75/300/450/900 UI	Viales/cartuchos 100-200-300-600-900 UI	Vial 75-150 UI
Posología	100-150mcg (según peso) 1 vez a la semana	Según respuesta: 110-225 UI/día Máximo según peso 375-450 UI/día	Según respuesta: 110-225 UI/día Máximo según peso 375-450 UI/día	Según respuesta: 110-225 UI/día Máximo y 450 UI/día
Indicaciones	Estimulación ovárica en TRA	Estimulación ovárica en TRA	Estimulación ovárica en TRA	Estimulación ovárica en TRA
Vía de administración	sc	sc	sc	Sc
Coste	530 euros (7 días)	200 UI/día, 7d: 500 €.	200 UI/día,7d: 430 €	7d: 325 €

5.- Evaluación de la eficacia:

Ensayo pivotal: Referencia : Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser B. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Human Reproduction 2009; 24 (12): 3063-3072

- **Diseño:** multicéntrico, randomizado, doble ciego, de no inferioridad, comparado con follitropina recombinante beta a dosis de 200 UI diarias durante 1 semana.

- **Nº de pacientes:** 1696 pacientes se incluyeron, de las que finalmente 1506 comenzaron tratamiento.

- **Tratamiento grupo activo y grupo control:**

Grupo investigación: Día 1 Corifollitropina alfa 150 µg + placebo FSH D1:7

Grupo control: Día 1 Placebo Corifollitropina alfa + FSH 200UI D1:7

A partir de ahí se continúa con el protocolo de igual forma para ambos grupos: en el día 5 se le administró ganirelix 0,25 mg/día y se mantuvo hasta el día de la administración de hCG, a partir del día 8 se continuó administrando 200 UI de FSHr hasta el día de administrar la hCG, la obtención de los óvulos se hizo a las 34 – 36 h. después de la administración de la hCG

- **Criterios de inclusión:** mujeres 18-36 años, peso 60-90kg, IMC 18-32kg/m², ciclo menstrual 24-35 días, con acceso a la eyaculación espermática e indicación de estimulación ovárica controlada antes de FIV o FIV-ICSI.

- **Criterios de exclusión:** pacientes con anomalía endocrina, resultado anormal de bioquímica o hemograma, anomalía cervical, enfermedad crónica, patología uterina u ovárica relevante que pueda interferir en el proceso de estimulación, implantación o embarazo. También se excluyen pacientes con historia de hiperrespuesta ovárica, hiperestimulación, síndrome de ovario poliquístico, recuento folicular antral basal >20. También baja respuesta ovárica previa a tratamiento hormonal, FSH/LH >12UI/L en fase folicular, más de 3 ciclos consecutivos de FIV fallidos, historia de abortos repetidos (3 ó mas) o fumadora de más de 5 cigarrillos/día

- **Variable principal:** embarazo en curso, definido como la presencia de al menos 1 feto con latido cardíaco tras 10 semanas desde la transferencia

- **Tipo de análisis:** intención de tratar (ITT) y PP

Resultados

Variable evaluada a 16 sem	Corifollitropina (n=756)	FSH (n=750)	Diferencia (IC95%)	P
Variable principal: Tasa de embarazo por ciclo iniciado	38.9%	38.1%	0.9% (-3.9 a 5.7)	0.71
Tasa de embarazo por transferencia embrionaria	43.8%	40.6%	3.1 (-2.0 a 8.2)	0.24
Nº ovocitos recuperados por ciclo iniciado	13.7	12.5	1.2 (0.5 a 1.9)	0.001
% pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica moderado/grave	4.1%	2.7%	1.4%	0.15

Ensayo pivotal: Referencia : The corifollitropin alfa Ensure study group. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight womwn. Reproductive Biomedicine online (2010):10.1016/j.rbmo.2010.03.019

- **Diseño:** multicéntrico, randomizado, doble ciego, de no inferioridad, comparado con follitropina recombinante beta a dosis de 150 UI diarias durante 1 semana.

- **Nº de pacientes:** 396 pacientes se incluyeron, 268 en grupo de investigación y 128 en el grupo control. El 100% inició tratamiento.

- **Tratamiento grupo activo y grupo control:** Randomización 2:1

Grupo investigación: Día 1 Corifollitropina alfa 100 µg + placebo FSH D1:7

Grupo control: Día 1 Placebo Corifollitropina alfa + FSH 150 UI D1:7

A partir de ahí se continúa con el protocolo de igual forma para ambos grupos

- **Criterios de inclusión:** mujeres 18-36 años, peso <60kg, IMC 18-32kg/m², ciclo menstrual 24-35 días, con acceso a la eyaculación espermática e indicación de estimulación ovárica controlada antes de FIV o FIV-ICSI.

- **Criterios de exclusión:** Los mismos del estudio anterior

- **Variable principal:** nº de ovocitos reclutados

- **Tipo de análisis:** intención de tratar (ITT) y PP

Resultados

Variable evaluada a 16 sem	Corifollitropina (n=268)	FSH (n=128)	Diferencia (IC95%)	P
Variable principal: Nº ovocitos recuperados por ciclo iniciado	13.3±7.3	10.6±5.9	2.7 (1.2-3.9)	<0.001
Tasa de embarazo por ciclo iniciado	25.4%	34.4%	-9.0% (-18.7 a +0.7%)	0.0628
% pacientes con síndrome de hiperestimulación ovárica moderado/grave	3.4%	1.6%	1.8%	0.25

Consideraciones:

- Ambos ensayos clínicos son muy similares, con la salvedad de que en uno la población a incluir son mujeres con un peso mayor de 60 kg. y en el otro es inferior a este, lo que hace variar la dosis, tanto de corifollitropina alfa como de FSHr. El grupo comparador, en ambos, es la alternativa de tratamiento que se utiliza en la actualidad.
- La diferencia entre ambos tratamientos (activo y control) radica, además de en la dosis administrada, en la pauta posológica. En las pacientes del grupo activo solo se le administra una

sola dosis de corifolitropina alfa en el día 2 – 3 del ciclo, mientras que a las del grupo control requiere dosis diaria de FSHr durante 7 días.

- En relación a los resultados obtenidos, se aprecia similitud de ambos tratamientos en cuanto a eficacia y seguridad.
- A destacar que la variable principal del segundo ensayo es una variable intermedia. La variable verdaderamente final sería la tasa de embarazo. En este estudio, hay una tasa de embarazo un 9% inferior con Corifolitropina, que roza la significación estadística y parece una diferencia a priori relevante. Los autores discuten que dado que el resto de resultados son similares, esta diferencia se considera un hallazgo "casual". No obstante, el resto de resultados son similares en lo que respecta al resto de variables intermedias. Cuando se comparan las tasas de embarazo, ya sea bioquímico, clínico o vital, aparece una diferencia del mismo orden que la del embarazo en curso descrita.

6.- Evaluación de la seguridad

No hay diferencias respecto a las gonadotropinas alternativas. Lo recogido en ficha técnica refleja:

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Elonva en ensayos clínicos son hiperestimulación ovárica (5,2%), dolor pélvico (4,1%) y molestias pélvicas (5,5%), cefalea (3,2%), náuseas (1,7%), fatiga (1,4%) y molestias en las mamas (como dolor a la palpación) (1,2%).

La siguiente tabla muestra las principales reacciones adversas en mujeres tratadas con Elonva en ensayos clínicos según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia; frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
	Poco frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	Poco frecuentes	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, estreñimiento y distensión abdominal
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	SHO, dolor y molestias pélvicos, molestias en las mamas
	Poco frecuentes	Torsión ovárica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga

Además se han notificado embarazo ectópico, pérdida del feto y gestación múltiple. Se considera que estas reacciones están relacionadas con el procedimiento de TRA o con el embarazo posterior.

7.- Evaluación del coste

Principio Activo	Corifolitropina alfa	Folitropina alfa	Folitropina beta	Urofolitropina
Presentación	Soluc. iny 100mcg Soluc. iny 150 mcg	Vial 1050 Pluma 75/300/450/900 UI	Viales/cartuchos 100-200-300-600-900 UI	Vial 75-150 UI
Posología	100-150mcg (según peso) 1 vez a la semana	Según respuesta: 110-225 UI/día Máximo según peso 375-450 UI/día	Según respuesta: 110-225 UI/día Máximo según peso 375-450 UI/día	Según respuesta: 110-225 UI/día Máximo y 450 UI/día
Coste tto aprox.	530 euros (7 días)	200 UI/día, 7d: 500 €.	200 UI/día, 7d: 430 €	7d: 325 €

La dosis que se emplea de las opciones alternativas es aproximado, puesto que se puede modificar según la respuesta ovárica observada en el control ecográfico que se lleva a cabo.

8.- Conclusiones

EFICACIA.

Corifolitropina a dosis de 150 mcg una vez a la semana ha conseguido los mismos resultados en cuanto a tasa de embarazo que folitropina recombinante beta a dosis de 200 UI diarias durante una semana. La dosis de 100 mcg consigue un reclutamiento de ovocitos similar, con una tasa de embarazo estadísticamente no inferior, pero numéricamente inferior en 9 puntos porcentuales (25% vs 34%)

SEGURIDAD.

No hay diferencias en cuanto a seguridad frente a las alternativas disponibles.

PAUTA.

La pauta de dosificación es más cómoda, pues es una vez a la semana. Esto supone una ventaja para las pacientes tanto por simplicidad y comodidad, como por prevenir errores de medicación.

COSTE.

El coste por paciente/año de las especialidades farmacéuticas es similar. La urofolitropina tiene menor coste, pero en nuestro centro no es empleada en fecundación *in vitro*.

9.- Bibliografía

1. Ficha Técnica de Corifolitropina (Elonva®). Laboratorios Organon. 2011.
2. Comité for Medicinal Products for Human Use. European Public Assesment Report (EPAR). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001106/WC500074789.pdf
3. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser B. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH durinr the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. Human Reproduction 2009; 24 (12): 3063-3072
4. The corifollitropin alfa Ensure study group. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight womwn. Reproductive Biomedicine online (2010):10.1016/j.rbmo.2010.03.019