

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

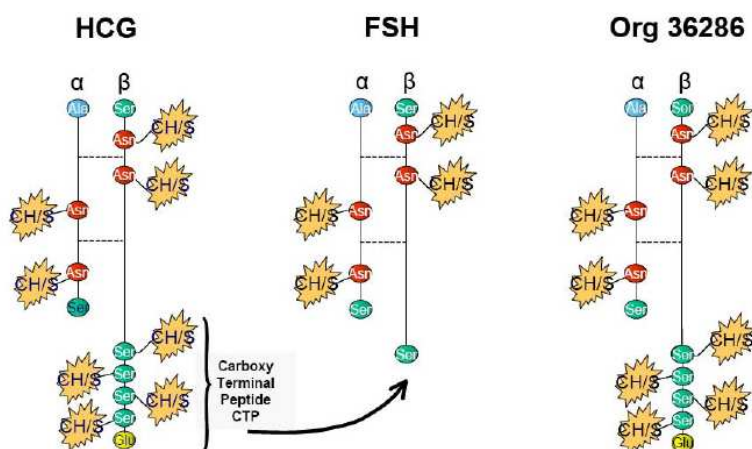
CORIFOLITROPINA ALFA
(ELONVA® / MSD)

Presentación	Grupo terapéutico
CN 665772 Jer precargada 100mcg E/1 PVL= 530,41 € CN 6657737 Jer precargada 150mcg E/1 PVL= 530,41 € DH/ DISPENSACIÓN HOSPITALARIA.	G03GA GONADOTROFINAS
Excipientes	Naturaleza del recipiente
Citrato de sodio, sacarosa, polisorbato 20, Metionina, hidróxido de sodio (ajuste pH), ácido clorhídrico (ajuste pH), API	Jeringas precargadas de vidrio hidrolítico tipo I, cerradas con un émbolo de elastómero de bromobutilo y una cápsula de cierre.
Período de validez	Estabilidad
3 años. T 2-8°C	Conservar a una temperatura igual o inferior a 25°C durante un periodo no superior a 1 mes.
Solicitado por	Dr. Rubio Rubio (Jefe Sección Ginecología Obstetricia)
Fecha solicitud	18/05/2011
Fecha autorización en España	18/03/2010
Intercambio terapéutico por/de	Folitropina beta

Estructura y mecanismo de acción

Corifolitropina alfa es una glicoproteína producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología DNA recombinante. En este proceso se ha desarrollado una molécula que permite

prolongar la acción estimulante folicular (FSH), lo que se ha conseguido añadiendo el 7 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 intrínseca¹⁻⁴.



COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Indicaciones y posología

Corifolitropina alfa está indicado para la 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. La dosis usual es de 100mcg y 150 mcg /semana para mujeres con peso corporal ≤ 60 y > 60 Kg, respectivamente. La acción sostenida permite la administración de una única inyección subcutánea, que sustituye a las primeras 7 inyecciones de otras preparaciones de FSH administradas diariamente. El tratamiento se inicia durante la fase folicular inicial del ciclo menstrual. El día 5 ó 6 de estimulación se combina con un antagonista GnRH y el día 8 se puede continuar con inyecciones diarias de FSH (recombinante) hasta desencadenar la maduración final de los ovocitos. Se aconseja una dosis de FSH de 150 UI, aunque depende de la respuesta ovárica. En general, se logra un desarrollo folicular adecuado el día 9 de tratamiento como promedio (entre 6-18 días)^{1,2}.

Insuficiencia renal y/o hepática: No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal, pero como la excreción de corifolitropina alfa puede resultar afectada, no se recomienda su uso en esta situación. Aunque tampoco hay estudios en insuficiencia hepática, su escasa eliminación por esta vía hace poco probable la afectación en estos casos^{1,2}.

Farmacocinética

Tras la administración subcutánea presenta una absorción y eliminación lentas. La biodisponibilidad absoluta es del 58%, con unas concentraciones independientes de la dosis, alcanzándose la máxima a las 44h. El volumen de distribución es de 9,2L, localizándose principalmente en ovarios y riñones. El aclaramiento es de 0,13 L/h y puesto que su eliminación es fundamentalmente vía renal, puede verse

afectada por alteraciones en el funcionamiento normal del riñón. La vida media es de 70h (60-110), por lo que las concentraciones activas se mantienen durante una semana¹⁻⁴.

Efectos adversos

La reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia son: síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (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%)¹⁻⁴.

Análisis de la evidencia disponible

La corifolitropina alfa es la primera molécula con acción prolongada y su aparición en el mercado se ha basado en dos ensayos pivotaes en Fase III, doble-ciego, aleatorizados, con control activo, que determinan la eficacia y seguridad tras su administración semanal frente a la FSH recombinante (rFSH) diaria (Puregon®), utilizando diferente dosis en función del peso corporal. De hecho, los criterios de inclusión son:

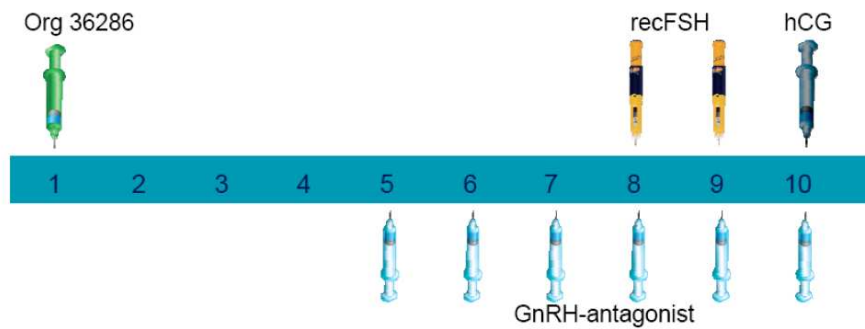
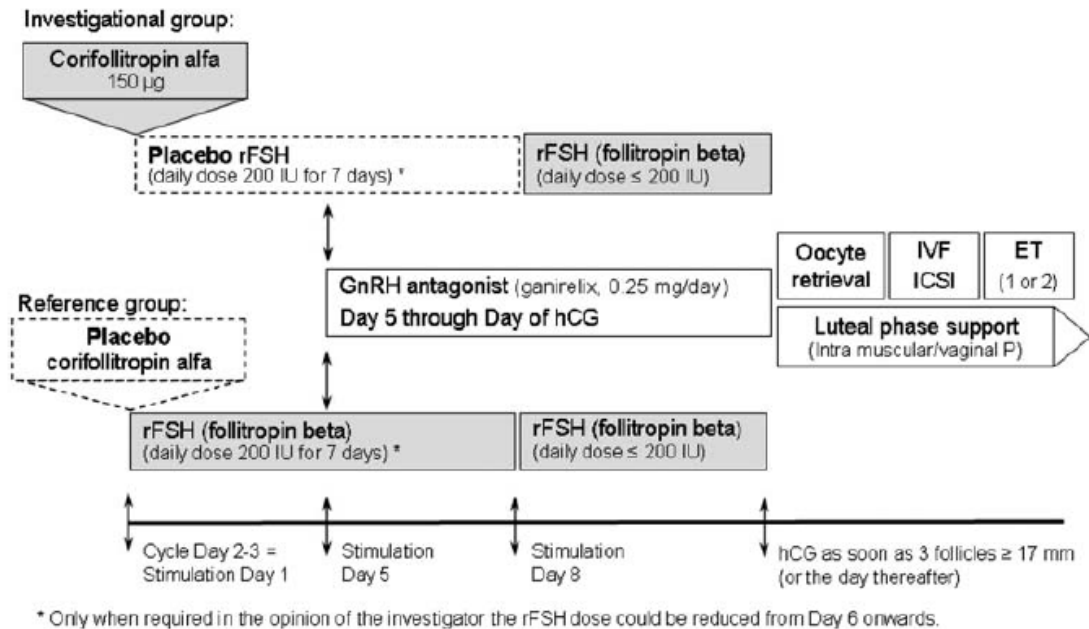
- Ensayo ENGAGE (38819) de no inferioridad⁵: 1.509 mujeres ≥ 18 y ≤ 36 años con indicación de estimulación ovárica controlada para un proceso de FIV o ICSI (microinyección intracitoplasmática de espermatozoides), ciclo menstrual normal entre 20-35 días y **peso corporal > 60 Kg** y ≤ 90 Kg, IMC 18-32 Kg/m².
- Ensayo ENSURE (107012) de equivalencia⁶: 396 con idénticas características, excepto **peso corporal ≤ 60 Kg**, IMC 18- 32 Kg/m².

La pauta de administración de ambas gonadotropinas en el ensayo ENGAGE se muestra en las siguientes figuras, de modo que en el grupo de investigación se administra una dosis de corifolitropina alfa (150 mcg) seguida de 6 días de placebo y

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

en el grupo control se administra rFSH durante 7 días (200 UI). A partir del día 8

se inicia en ambos grupos la administración diaria de rFSH⁵:



En la siguiente tabla aparecen los principales resultados, que también se muestran en la tabla 1:

Table II Primary end-points of the ENGAGE trial: ongoing pregnancy rate (assessed at least 10 weeks after embryo transfer) and the mean (SD) number of cumulus–oocyte-complexes retrieved (intent-to-treat population)

	Corifollitropin alfa (n = 756)	rFSH (n = 750)	Estimated difference ^{a)} [95% CI], P-value
Ongoing pregnancies (n)	294	286	
Per started cycle (%)	38.9%	38.1%	0.9 [–3.9; 5.7], P = 0.71
Per embryo transfer (%)	43.8%	40.6%	3.1 [–2.0; 8.2], P = 0.24
Cumulus–oocyte-complexes			
Per started cycle	13.7 (8.2)	12.5 (6.7)	1.2 [0.5; 1.9], P = 0.001
Per oocyte retrieval	14.1 (7.9)	12.7 (6.7)	1.6 [0.8; 2.3], P < 0.001

^{a)}P-value corresponds to the test whether the treatment difference equals zero.

^{b)}Estimated treatment difference (corifollitropin alfa – rFSH) adjusted for covariates.

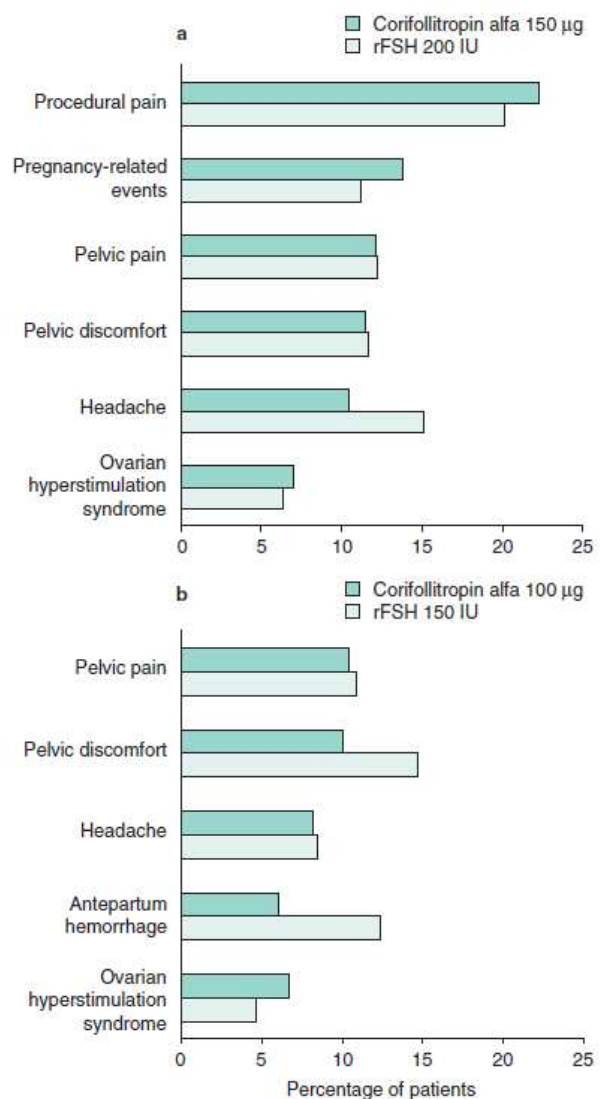
COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

La variable principal (exigida por la FDA), la tasa de embarazo en curso alcanzada, definida como presencia de al menos un feto con latido cardíaco a las 10 semanas tras la transferencia del embrión, o un nacimiento confirmado por ciclo iniciado o por transferencia embrionario, mostró unos resultados acordes con la no inferioridad, con una diferencia de 0,9 (-3,9-5,7) favorable a corifolitropina. La variable co-principal (exigida por la EMA), definida como el número de ovocitos recuperados por ciclo iniciado, resultó significativa a favor de corifolitropina alfa. En ambos casos se consiguieron diferencias que no sobrepasaban el límite de no inferioridad establecido previamente. No se observaron diferencias clínicamente relevantes entre ambos grupos en lo referente a otras variables secundarias: número de ovocitos en metafase II, tasa de fertilización, número medio de embriones transferidos de buena calidad, tasa media de implantación. El perfil de seguridad no mostró diferencias relevantes entre los grupos, siendo el SHO el efecto adverso más frecuente, con una incidencia de 4,1% y 2,7% para corifolitropina y rFSH, respectivamente ($p=0,15$), aunque en los casos más graves motivó la suspensión del tratamiento en una proporción mayor para el grupo de tratamiento (2,1% vs 0,4%).

En el otro ensayo fase III (ENSURE) para pacientes con peso ≤ 60 Kg, en el que se compara 150mcg de corifolitropina alfa frente a 150 UI de rFSH, se consiguió un número de ovocitos recuperados (variable principal) acorde con la equivalencia: 13,3 vs 10,6. Sin embargo, la tasa de embarazo en curso no alcanzó una diferencia favorable a corifolitropina alfa: -9,2% (-18,9-0,5%). Aunque se observaron diferencias entre los grupos en cuanto a la historia y características basales de los pacientes, los procedimientos de estimulación y fertilización y la transferencia embrionaria, ninguno de estos factores podía explicar dicha diferencia⁶. En el informe EPAR se indica la conveniencia de haber incluido este parámetro en la variable principal, pero eso habría requerido incluir un número de

pacientes de 3 a 4 veces mayor, y quizá este podría ser el motivo de no haberlo llevado a cabo. La incidencia global de efectos adversos fue comparable entre ambos grupos y de igual forma, el SHO fue mayor en el grupo de tratamiento: 3,0% vs 1,6%.

En la figura se incluyen los efectos adversos de ambos ensayos³:



Para minimizar el riesgo de SHO, el informe EPAR resalta el hecho de considerar las contraindicaciones y precauciones reflejadas en la ficha técnica: historia previa de SHO, ciclo previo de

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Estimulación Ovárica Controlada con resultado de más de 30 folículos \geq 11 mm medidos por ecografía, no combinar con un agonista de la GnRH por favorecer una respuesta ovárica superior².

Estudio económico

En la siguiente tabla se muestra el cálculo de los costes comparativos respecto a las

alternativas disponibles en el hospital, considerando como referencia los datos utilizados en el ensayo ENGAGE: periodo de estimulación de 9 días y una dosis inicial de rFSH de 200 UI. Puesto que los ensayos han demostrado la equivalencia de eficacia entre las alternativas, no es necesario relacionarla con su coste, es decir, nos basamos en una minimización de costes:

	Origen	PVL Unitario	Pauta posológica	Coste total /ciclo /paciente	Coste /incremental /ciclo/paciente
Corifolitropina alfa (ELONVA[®]) Jer precargada 100 mcg 150 mcg	REC	530,41€	\leq 60 Kg: 100 mcg x 7 días + 200 UI Puregon [®] x 2 días > 60 Kg: 150 mcg x 7 días + 200 UI Puregon [®] x 2 días	647,07 €	
Folitropina beta (PUREGON [®]) Vial 100 UI/0,5ml Vial 200 UI /0,5ml Cartucho 600 UI /0,72ml Cartucho 900 UI /1,08ml	REC	29,234 €* 58,334 €* 177,88 €* 272,26 €*	200 UI x 9 días = 1.800 UI	544,52 €	-102,55 €
Folitropina alfa (GONAL [®]) Vial 1050 UI (77 mcg)	REC	357,33 €*	200 UI x 9 días = 1.800 UI	714,66 €	+67,59 €
Urofolitropina (FOSTIPUR [®]) Amp polvo + disolvente 75 UI/ml Amp polvo + disolvente 150 UI/ml	Humano (FSH purificada de orina)	18,39 €* 27,22 €*	150-225 UI x 9 días = 1.350-2.025 UI (max. 450 UI/día)	244,98 – 353,86 €	-402,09 – -293,21 €

* Con descuento del 7,5%

Cabe destacar, tal como se refleja en la tabla, la notable diferencia de precio respecto a la gonadotropina de origen urinario. A pesar de que las recombinantes aparecieron con ventajas relativas a la tolerancia y seguridad, incluso se asociaron inicialmente a una mayor eficacia clínica, lo cierto es que una reciente revisión de la Cochrane, compara la efectividad de rFSH con tres de los principales tipos de gonadotropinas urinarias. A partir de 42 ensayos incluidos, la comparación no puso de manifiesto diferencias estadísticamente significativas en la tasa de nacimientos (OR

0,97; IC 95% 0,87 a 1,08), lo que supone que para un grupo con un 25% de nacimientos tras el uso de FSH urinaria, la proporción estaría entre el 22,5% y 26,5% utilizando rFSH. Tampoco hubo diferencia en la incidencia de SHO (OR 1,18; IC 95% 0,86 a 1,61), lo que significa que un 2% de riesgo de SHO usando FSH urinaria equivaldría a un riesgo entre 1,7% y 3,2% al utilizar rFSH. Los autores concluyen que la elección de una gonadotropina debería depender de la disponibilidad, la conveniencia de usar una u otra y el coste⁷.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Selección de medicamentos

El importe económico de estas tres gonadotropinas desde enero de 2011 hasta la actualidad ha sido de: 24.000€ Fostipur[®] (843 ampollas), 321.000€ Gonal[®] (794 viales) y 209.700€ Puregon[®] 900 (694 cartuchos). Si se hiciera una sustitución total por ejemplo de Puregon 900, supondría un incremento de aproximadamente 35.600€ para ese periodo de tiempo. Sin embargo, si se restringe su uso en favor de la urofollitropina se conseguiría ajustar el coste.

Nivel y grado de la evidencia

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
 - Libre: coriofollitropin alfa
 - Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- ✓ Nivel evidencia: I
- ✓ Grado de recomendación: A

Conclusiones

Corifollitropina alfa es una proteína de fusión obtenida por tecnología DNA recombinante con actividad estimulante folicular prolongada. La ventaja clara respecto a las alternativas disponibles es precisamente su acción prolongada, que permite su administración semanal en lugar de diaria como hasta ahora. Aunque es cierto que el cumplimiento a priori es elevado en este tipo de pacientes, es importante incluir mejoras que faciliten un proceso altamente estresante que puede llevar al abandono en algunos casos.

La evidencia muestra una eficacia comparable (no inferioridad) al comparador activo: follitropina beta (Puregon[®]), y un perfil de seguridad similar a excepción de una incidencia ligeramente superior de síndrome de hiperestimulación ovárica en el caso de corifollitropina alfa. Sin embargo, se considera dentro del límite aceptable teniendo en cuenta que la diferencia en

números absolutos es pequeña y la incidencia baja. No obstante, es importante considerar que esta administración única también presenta la desventaja de no poder revertir un SHO en caso de que se produzca, cosa que con la rFSH si es posible. Por ello, es recomendable seleccionar previamente a las pacientes candidatas a la corifollitropina alfa, sobre todo en función de contraindicaciones y precauciones relacionadas con antecedentes de SHO y mayor riesgo de su aparición.

En cuanto al impacto económico, supone un coste incremental de 102.55€ por ciclo y paciente respecto a Puregon[®], lo que implica un notable aumento si se incluyen a todas las pacientes (en la solicitud no se indica las pacientes por año que se estima tratar con Elonva[®]). Por ello, y teniendo en cuenta el menor coste de la gonadotropina de origen urinario, sería conveniente establecer unos criterios de uso para cada una de ellas.

En definitiva, **se recomienda la inclusión de corifollitropina alfa en la GFT del Hospital**, delimitando claramente las condiciones de uso en lo referente a las contraindicaciones y precauciones del medicamento, para seleccionar de forma adecuada las pacientes candidatas a su utilización, reducir el riesgo de SHO y ajustar el coste.

Grado Recomendación del CIM: B

Se incluye en la GFT con recomendaciones específicas

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

BIBLIOGRAFIA

1. Elonva[®]. BOT: Base de datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (2011)
2. Elonva[®]. Informe EPAR de la European Medicines Agency. En: www.ema.europa.eu.
3. Croxtall JD, McKeage K. Corifollitropin alfa: a review of its use in controlled ovarian stimulation for assisted reproduction. *BioDrugs* 2011;25:243-54.
4. De Lartigue J. Corifollitropin alfa: a new option to treat female infertility. *Drugs Today (Barc)* 2011; 47:583-90.
5. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP et al. 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 Reprod* 2009;24:3063-72.
6. Mannaerts B. The corifollitropin alfa Ensure study group. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. *Reproduct BioMed Online* 2010;21:66-76.
7. Van Wely M, Kwan I, Burt AL et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles (review). *The Cochrane Collaboration. Cochrane Database Syst Rev* 2011 Feb 16;(2):CD005354.

AUTORA: Dra. E. Romá Sánchez

TIEMPO: 22 h
Nº REGISTRO:08/11

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Tabla 1: Resultados de los ensayos de corifolitropina alfa en comparación con rFSH.

ESTUDIO, AUTOR, AÑO	Escala Jaded	Tratamiento		RESULTADOS				
		Pauta tratamiento	Pauta control	Variable principal de resultado	Grupo Tratamiento (IC 95%)	Grupo control (IC 95%)	Diferencia (IC 95%; p)	Complicaciones/ reacciones adversas más frecuentes % ELON. vs % PUR
<p>Ensayo ENGAGE Devroey P et al, 2009. Fase III Pacientes candidatas a FIV o ICSI con peso corporal > 60Kg A, DC, C, MC, no inferioridad</p>	4	<p>150mcg Corifolitropina alfa (Elonva®) N=756</p>	<p>200 UI folitropina beta (Puregon®) N=750</p>	<p>PACIENTES por intención de tratar Tasa embarazo en curso ▪ Por ciclo iniciado ▪ Por embrión transferido Nº ovocitos recuperado (media) ▪ Por ciclo iniciado ▪ Por ovocito recuperado</p>	<p>38,9% 43,8% 13,7 14,1</p>	<p>38,1% 40,6% 12,5 12,7</p>	<p>+0,9% (-3,9-5,7; 0,71) 3,1 (-2,0-8,2; 0,24) +1,2 (0,5-1,9; 0,001) +1,6 (0,8-2,3; <0,001) No inferioridad demostrada</p>	<p>- SHO 1,9 vs 1,2 - Embarazo ectópico 0,9 vs 1,2 - Dolor en el proceso 22,3 vs 20,1 - Aborto 13,8 vs 11,2 - Molestias pélvicas 12,1 vs 12,3 - Cefalea 10,5 vs 15,2</p>
<p>Ensayo ENSURE Mannaerts B, 2010. Pacientes candidatas a FIV o ICSI con peso corporal ≤ 60Kg A, DC, C, MC, equivalencia</p>	4	<p>100mcg Corifolitropina alfa (Elonva®) N=268</p>	<p>150 UI folitropina beta (Puregon®) N=128</p>	<p>PACIENTES por intención de tratar Nº ovocitos recuperado (media) ▪ Por ciclo iniciado Variable secundaria Tasa embarazo en curso ▪ Por ciclo iniciado</p>	<p>13,3 25,4%</p>	<p>10,6 34,4%</p>	<p>+2,5 (1,2-3,9;) Equivalencia establecida -9,2% (-18,9-0,5%)</p>	<p>- SHO 3,0 vs 1,6 - Embarazo ectópico 3,0 vs 3,1 - Molestias pélvicas 10,1 vs 14,7 - Dolor pélvico 10,4 vs 10,9 - Hemorragia antepartum 6,0 vs 12,4 - Cefalea 8,2 vs 8,5</p>

A: aleatorizado; DC: doble-ciego; C: controlado; MC: multicéntrico; SHO: síndrome hiperestimulación ovárica.