

Corifollitropin alfa: een nieuwe recombinante gonadotrofine voor de behandeling van onvruchtbaarheid

Bernadette Mannaerts *, Janine Oberyé, Jolanda Elbers en Esther Heijnen

Global Clinical Research, Women's Health & Endocrine, MSD, Oss.

* Correspondentie: b.mannaerts@merck.com.

KERNPUNTEN

- Corifollitropin alfa is een nieuwe, recombinante gonadotrofine met langdurige follikelstimulerende activiteit.
- Bij in-vitrofertilisatie kan een eenvoudige injectie van corifollitropin alfa dienen als vervanging van de dagelijkse FSH-behandeling gedurende de eerste week van ovariële stimulatie.
- In klinische studies werd corifollitropin alfa goed verdragen, met een veiligheidsprofiel dat overeenkomt met dat van dagelijks rFSH.

Inleiding

Onvruchtbaarheid is een belangrijk probleem voor mensen met een kinderwens en onvruchtbare paren lijden zowel aan de sociale als aan de psychologische gevolgen [1]. Veel paren zoeken medische hulp, maar dagelijkse behandeling kan de fysieke, psychologische en emotionele belasting van onvruchtbaarheid verergeren [2, 3]. De uitdaging voor de voortplantingsgeneeskunde is een succesvolle zwangerschap te verwezenlijken en tegelijk de mogelijke risico's en de therapeutische belasting te minimaliseren. Bij gecontroleerde ovariële stimulatie is behandeling met follikelstimulerend hormoon (FSH) noodzakelijk om meervoudige follikelontwikkeling mogelijk te maken, zodat een voldoende aantal eicellen kan worden verkregen voor in-vitrofertilisatie (IVF) of voor intracytoplasmatische sperma-injectie (ICSI). Commercieel verkrijgbare FSH-preparaten hebben echter een relatief korte halfwaardetijd en moeten dagelijks worden toegediend gedurende ongeveer 8-10 dagen. Deze frequente dosering kan de kans op medicatiefouten verhogen.

Dit overzicht bespreekt de ontwikkeling van corifollitropin alfa (Elonva), de nieuwe recombinante gonadotrofine die langdurige follikelstimulerende activiteit biedt en het aantal vereiste injecties met hormonen aanzienlijk vermindert [4].

Synthese en structuur

Corifollitropin alfa is een nieuwe recombinante glycoproteïne (ongeveer 38 kDa) die behoort tot de farmacologische klasse van gonadotrofines. Corifollitropin alfa wordt geproduceerd met recombinant-DNA-technologie in ovariumcellijnen van de Chinese hamster (CHO-cellen). Corifollitropin alfa heeft een veel langere halfwaardetijd dan recombinant FSH (rFSH), die wordt bereikt door

ABSTRACT

Corifollitropin alfa: a new recombinant gonadotrophin for the treatment of infertility

OBJECTIVE

To provide insight on the properties and clinical data of corifollitropin alfa (Elonva); a novel recombinant glycoprotein (approx. 38 kDa) designed as a sustained follicle stimulant. Corifollitropin alfa is indicated for the development of multiple follicles in patients undergoing controlled ovarian stimulation (COS) in combination with a gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist prior to in vitro fertilisation (IVF) or intracytoplasmic sperm injection.

METHODS

A review of the current literature on corifollitropin alfa related to its structure, synthesis, pharmacokinetics, indication, treatment regimen, efficacy and safety data.

RESULTS

Exposure to corifollitropin alfa has an inverse relationship to body weight and therefore two strengths have been developed: 100 µg for patients weighing ≤60 kg and 150 µg for patients weighing >60 kg. These two dosages provide on average the same exposure and therefore the same ovarian response in the two body weight categories. In comparative clinical trials, corifollitropin alfa recruited a larger cohort of follicles than the daily 150 IU or 200 IU recombinant FSH (rFSH) but otherwise the efficacy and safety of corifollitropin alfa were very similar to that of daily rFSH. The available data after a single cycle and after repeated cycles of stimulation with corifollitropin alfa do not suggest a safety concern related to a hypersensitivity reaction or antibody formation.

CONCLUSION

Because a single subcutaneous dose of corifollitropin alfa is used to initiate and sustain multifollicular growth for seven days, it reduces the treatment burden for IVF patients. In comparative clinical trials, efficacy and safety of corifollitropin alfa were similar to that of daily rFSH.

Mannaerts B, Oberyé J, Elbers J, Heijnen E. Corifollitropin alfa: een nieuwe recombinante gonadotrofine voor de behandeling van onvruchtbaarheid. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1106.

'Corifollitropin alfa' is de Nederlandse versie van de INN. In de Geneesmiddeleninformatiebank van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en in de G-Standaard wordt de werkzame stof aangeduid als 'corifollitropine alfa'.

de C-terminale peptide van de β -subunit van humaan choriongonadotrofine (hCG) te koppelen aan de β -subunit van humaan FSH (hFSH) (figuur 1). De α -subunit van 92 aminozuren is identiek aan die van hFSH, terwijl de hybride β -keten bestaat uit de 111 aminozuren tellende β -keten van hFSH, verlengd met 28 aminozuren die afkomstig zijn van de C-terminale peptide van hCG. Dit laatste onderdeel bevat 4 tot 6 O-gekoppelde koolhydraatketens die bijdragen aan de langere eliminatiehalfwaardetijd van corifollitropin alfa (figuur 1) [5].

Farmacokinetiek

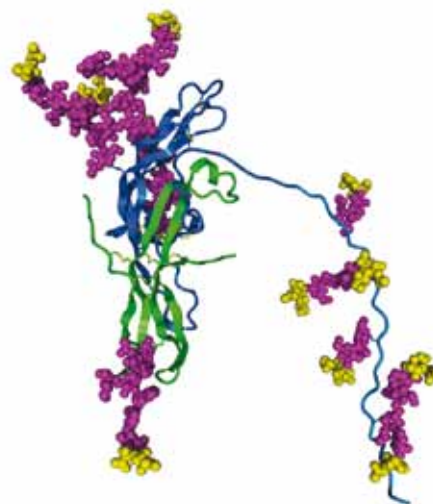
Corifollitropin alfa heeft dezelfde farmacologische activiteit als dagelijks toegediend rFSH, maar door zijn langzame absorptie en langere eliminatiehalfwaardetijd is één dosering van corifollitropin alfa voldoende om de groei van multiële follikels gedurende zeven dagen in stand te houden (figuur 2).

De farmacokinetiek van corifollitropin alfa is onderzocht in verscheidene fase-I- en fase-II-studies bij respectievelijk vrijwilligers met onderdrukte hypofyseactiviteit [6] en bij patiënten [7-9]. Tabel 1 toont de belangrijkste farmacokinetische parameters zoals ze zijn berekend op basis van de *dose-finding study* [9].

De gemiddelde halfwaardetijd van corifollitropin alfa in fase-II-studies was ongeveer 65 uur voor alle geteste doseringen (60-240 μg), tegen ongeveer 35 uur voor rFSH [6-9]. Het feit dat de dosis-genormaliseerde AUC en de dosis-genormaliseerde piekconcentratie voor alle doseringen vergelijkbaar zijn, toont aan dat de farmacokinetische parameters van corifollitropin alfa in beginsel evenredig zijn met de dosis. De tijd tot de mediane piekconcentratie van corifollitropin alfa is 25-45 uur. Zowel de tijd tot de serumpiekconcentraties (t_{max}) als de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) is langer dan bij rFSH, waardoor een enkele dosis corifollitropin alfa een hele week biologisch actief kan zijn. De blootstelling aan corifollitropin alfa vertoonde een omgekeerde evenredigheid met het lichaamsgewicht [9]. Dit gaf aanleiding tot de ontwikkeling

FIGUUR 1

Schematische weergave van corifollitropin alfa, bestaande uit het FSH-molecuul met aan de β -keten van hFSH de carboxyterminale peptide (CTP, 28 aminozuren) van hCG. De paarse en de gele structuren zijn de koolhydraatzijketens



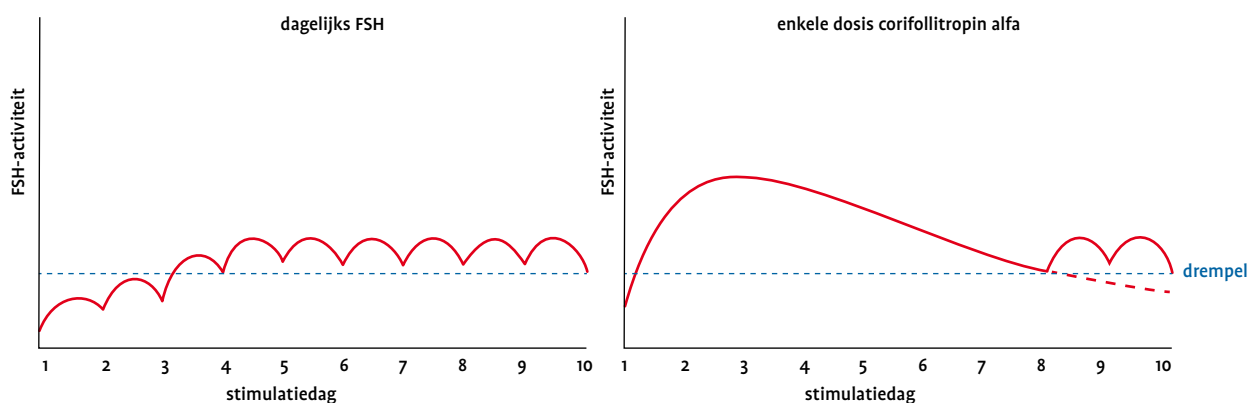
hFSH: humaan follikelstimulerend hormoon;
hCG: humaan choriongonadotrofine

van twee doseringen: 100 μg voor vrouwen tot 60 kg en 150 μg voor vrouwen boven 60 kg.

Er zijn geen verschillen waargenomen in farmacokinetiek tussen vrijwilligers met door anticonceptiva onderdrukte hypofyseactiviteit [6] en patiënten met niet-onderdrukte hypofyseactiviteit

FIGUUR 2

Simulatie van de FSH-activiteit na gebruik van hetzij dagelijks FSH (links) hetzij een enkele dosis corifollitropin alfa (rechts). De drempelwaarde is de hoeveelheid FSH-activiteit die nodig is om meervoudige follikelgroei en optimale eicelrijping te ondersteunen



FSH: follikelstimulerend hormoon

TABEL 1

Gemiddelde waarden van berekende farmacokinetische eigenschappen van corifollitropin alfa bij IVF-patiënten in de dose-finding study [9]

Dosis	n	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/ml)	dn- C_{max} [(ng/ml)/mg]	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	dn- $AUC_{0-\infty}$ [(ng·h/ml)/mg]
60 µg	75	65,7	41,9	1,90	0,0317	275	4,58
120 µg	75	65,3	41,2	3,71	0,0309	534	4,45
180 µg	76	66,0	44,1	5,53	0,0307	827	4,59

De gegevens zijn weergegeven als gemiddelden.

IVF: in-vitrofertilisatie; $t_{1/2}$: eliminatiehalfwaardetijd; t_{max} : tijd tot C_{max} ; C_{max} : piekserumspiegel; dn: dosis-genormaliseerd;

$AUC_{0-\infty}$: mediane area under the curve van de serumspiegel van corifollitropin alfa.

die ovariële stimulatie ondergingen in een protocol met een antagonist van gonadotropin-releasing hormone (GnRH).

Indicatie

Corifollitropin alfa is geïndiceerd voor gecontroleerde ovariële stimulatie in combinatie met een GnRH-antagonist voor de ontwikkeling van meerdere follikels bij vrouwen die behandeld worden in het kader van een programma voor IVF of ICSI.

Voor behandeling met corifollitropin alfa komen vrouwen in aanmerking met een verwachte normale of lage ovariële respons, ongeacht of ze eerdere IVF-behandelingen hebben doorgemaakt. Corifollitropin alfa is gecontraïndiceerd bij patiënten met twintig of meer antrale follikels en bij patiënten met een historie van ovariële hyperrespons of met het ovariële-hyperstimulatie-syndroom (OHSS).

Corifollitropin alfa stimuleert effectief de multipale follikelgroei die nodig is voor IVF. Het is echter ongeschikt gebleken voor de inductie van monofolliculaire groei die vereist is in anovulatoire vrouwen: in een klein onderzoek waar corifollitropin alfa werd toegediend in veel lagere doseringen dan bij IVF, induceerde het bij verscheidene vrouwen multipale follikelgroei [7].

Behandelregime

Corifollitropin alfa is beschikbaar in voorgevulde spuiten voor subcutaan gebruik in een dosering van 100 of 150 µg in 0,5 ml. De voorgevulde spuiten zijn voorzien van een automatisch beveiligingssysteem om prikletsel te voorkomen. Corifollitropin alfa wordt toegediend als een enkele subcutane injectie, bij voorkeur in de buikwand, op dag 2 of 3 van de menstruatiecyclus. De dosis is afhankelijk van het lichaamsgewicht: een enkele dosis van 100 µg wordt aanbevolen voor vrouwen tot 60 kg; een enkele dosis van 150 µg voor vrouwen boven 60 kg. De injecties kunnen door de patiënt zelf thuis worden toegediend of door het medisch personeel van de IVF-kliniek.

Een week na de injectie corifollitropin alfa kan de behandeling zo nodig worden vervolgd met dagelijks FSH totdat de uiteindelijke eicelrijping (drie follikels van minimaal 17 mm) wordt geïnduceerd met hCG. De dagelijkse dosis FSH die nodig is om het hCG-criterium te bereiken, hangt af van de ovariële respons op stimulatiedag

8: bij patiënten met een normale respons wordt een dagelijkse dosis van 150 IE FSH aanbevolen. Aanvullende behandeling met dagelijks FSH is niet nodig indien de patiënten voor of op dag 8 van stimulatie reeds het hCG-criterium behalen. Op de dag van hCG is een FSH-dosering niet noodzakelijk.

Om voortijdige toename van luteïniserend hormoon te voorkomen, moet behandeling met een GnRH-antagonist worden begonnen, bij voorkeur op stimulatiedag 5. Dit behandelregime met corifollitropin alfa in een protocol met een GnRH-antagonist is eenvoudiger en voor de patiënten mogelijk plezieriger dan conventionele protocollen met langdurige toepassing van een GnRH-agonist, die niet geïndiceerd zijn in combinatie met corifollitropin alfa.

Werkzaamheid

Het vermogen van corifollitropin alfa om meervoudige follikelgroei te stimuleren, werd aanvankelijk vastgesteld in een fase-I-studie bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers met onderdrukte hypofyse-activiteit [6]. In dit onderzoek ontvingen 8 vrouwen sequentieel drie doseringen corifollitropin alfa (15, 30 of 60 µg) en 7 van hen ontvingen in een later stadium een enkele dosis van 120 µg. Corifollitropin alfa stimuleerde de follikelgroei op dosisafhankelijke wijze, hoewel follikels van minstens 8 mm zijn waargenomen in de groepen met doses van 60 of 120 µg. Serumspiegels van inhibine-B, die een indicatie vormen voor follikelgroei [10], namen ook dosisafhankelijk toe.

In de eerste fase-II-studie, een haalbaarheidsstudie, kregen 75 patiënten hetzij 120, hetzij 180, hetzij 240 µg corifollitropin alfa [8]. Dit onderzoek bevestigde de hypothese dat een enkele injectie corifollitropin alfa een hele week multipale follikelgroei kan induceren en onderhouden en zodoende de eerste zeven dagelijkse gonadotrofine-injecties kan vervangen. Bij deze doseringen bleek er echter geen wezenlijke dosis-responsrelatie te zijn wat betreft de totale dosis FSH die nodig was vanaf stimulatiedag 8 of wat betreft het aantal verkregen eicellen (tabel 2). De eerste zwangerschap en geboorte na toediening van corifollitropin alfa is gemeld bij een vrouw die deelnam aan dit eerste fase-II-onderzoek [8, 11]. In een volgende, cruciale dose-finding study zijn in totaal 325 patiënten gerandomiseerd naar hetzij 60, 120 of 180 µg

TABEL 2

Werkzaamheid van corifollitropin alfa voor ovariumstimulatie in IVF-onderzoek fase I

	Haalbaarheidsstudie [8]			Dose-finding study [9]			
	120 µg	180 µg	240 µg	60 µg	120 µg	180 µg	rFSH 150 IE
Aantal proefpersonen	25	24	25	77	77	79	81
Additionele stimulatie vanaf dag 8 (dagen)	3	3	3	4	3	2	n.v.t.
Mediane totale dosis FSH (IE)	450	450	450	600	450	300	n.v.t.
Aantal follikels op de dag van hCG							
• 1 mm	12,7±6,8	13,5±7,1	15,5±8,3	11,4±5,3	13,5±6,5	16,4±7,2	10,6±5,9
• 5 mm	5,9±2,5	6,6±3,1	7,8±3,1	6,3±2,9	8,1±4,0	9,4±4,4	6,8±5,4
• 7 mm	3,3±0,9	3,5±1,2	4,0±2,0	3,7±1,3	4,2±1,7	4,6±2,1	4,0±2,7
Aantal verkregen cumulus-eicel-complexen per gestarte cyclus	11,0±7,1	11,1±7,5	12,0±7,3	5,2±5,5	10,3±6,3	12,5±8,0	7,7±6,3
Aantal eicellen in metafase II [□]	10,9±6,9	8,5±6,3	9,1±5,5	7,7±5,5	10,1±6,0	11,6±6,6	5,9±3,0
Fertilisatiepercentage	73±27	68±31	67±31	61±27	65±24	60±23	61±28
Aantal verkregen embryo's							
• totaal	8,5±5,5	6,6±4,9	7,3±5,9	4,9±3,3	7,1±4,1	8,2±6,5	5,1±4,2
• goede kwaliteit	4,8±5,0	3,8±3,3	3,9±4,1	2,2±2,0	3,5±2,7	3,5±3,4	2,4±2,3

De gegevens zijn weergegeven als gemiddelde ± SD, tenzij anders aangegeven.
rFSH: recombinant follikelstimulerend hormoon; n.v.t.: niet van toepassing; IVF: in-vitrofertilisatie; FSH: follikelstimulerend hormoon;
hCG: humaan choriongonadotrofine.
[□] uitsluitend proefpersonen met IVF of intracytoplasmatische sperma-injectie.

corifollitropin alfa, hetzij een vaste dagelijkse dosis van 150 IE rFSH (tabel 2) [9]. Het aantal verkregen eicellen steeg significant met toenemende dosering. In de groep met 60 µg corifollitropin alfa werden echter minder cumulus-eicelcomplexen verkregen dan in de groep met dagelijks 150 IE rFSH, ten gevolge van een hoge *cancellation rate* (44%); dit betekende dat de dosis van 60 µg te laag was om de ovariële stimulatie gedurende de eerste zeven dagen te onderhouden. Er was een vergelijkbare dosisgerelateerde toename in het aantal follikels van minimaal 11 mm op stimulatie-dag 8 of op de dag van hCG-toediening. Stijgingen in de serumspiegels van inhibine-B en estradiol kwamen in alle behandelgroepen sterk overeen gedurende de eerste vijf stimulatie-dagen. Vanaf dag 6 bleven de serumconcentraties inhibine-B stijgen in de groepen met 180 µg corifollitropin alfa en met dagelijks rFSH, maar ze bereikten op dag 6-8 een plateau in de groep met 120 µg en namen af in de groep met 60 µg corifollitropin alfa. Mediane serumspiegels estradiol namen in de 60 µg-groep af vanaf dag 6, bereikten in de 120 µg-groep een plateau en bleven stijgen in de 180 µg-groep. Bij patiënten die hCG kregen waren de serumspiegels estradiol vergelijkbaar met die in de groepen met 60 of 120 µg corifollitropin alfa of met rFSH, maar in de groep met 180 µg corifollitropin alfa waren ze ongeveer anderhalf keer zo hoog. Al met al wees dit onderzoek erop dat de optimale dosis om een week lang de follikelontwikkeling te onderhouden ligt tussen 60 en 180 µg corifollitropin alfa. Mathematische modellen met historische farmacokinetische en farmacodynamische gegevens uit onderzoeken met corifollitropin alfa, rFSH en de GnRH-antago-

nist ganirelix, die meer dan drieduizend personen omvatten [12], zijn gebruikt om geschikte doses voor fase-III-onderzoeken vast te stellen. Deze benadering maakte duidelijk dat voor het gewenste éénweekregime 150 µg de geschiktste dosis is om het optimale aantal eicellen te bereiken bij patiënten met een lichaamsgewicht boven 60 kg en een lagere dosis van 100 µg voor vrouwen die 60 kg of minder wegen.

Het percentage blijvende zwangerschappen is vastgesteld in de grootste IVF-studie tot op heden, het Engage-onderzoek (n = 1506). Engage was een gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, dubbeldummy, niet-inferioriteits-fase-III-studie die onderzocht of corifollitropin alfa vergelijkbare aantallen blijvende zwangerschappen (primaire uitkomst) en eicellen (coprimaire uitkomst) opleverde als dagelijks rFSH. Patiënten met een lichaamsgewicht boven 60 kg werden gerandomiseerd naar een behandeling met één injectie corifollitropin alfa 150 µg in de eerste week van de stimulatie of naar behandeling met dagelijkse injecties rFSH 200 IE, beide in een standaardprotocol met een GnRH-antagonist. Niet-inferioriteit is aangetoond voor het aandeel blijvende zwangerschappen: in de corifollitropin-alfagroep resulteerde 38,9% van de gestarte cycli in blijvende zwangerschappen, vergelijkbaar met 38,1% in de rFSH-groep. In beide groepen werden overeenkomstige zwangerschapscijfers bereikt, ongeacht de vruchtbaarheidsbehandeling (IVF of ICSI), het aantal ingebrachte embryo's (een of twee) of de dag van embryoterugplaatsing (dag 3 of dag 5). Daarnaast resulteerde een enkele dosis van 150 µg corifollitropin alfa tijdens de eerste week van stimulatie in

significant meer eicellen: 13,7 ($\pm$ 8,2) bij corifollitropin alfa en 12,5 ($\pm$ 6,7) bij rFSH.

Het Ensure-onderzoek, een andere fase-III-studie met een opzet die vergelijkbaar is met het Engage-onderzoek, evalueerde het aantal eicellen als primaire uitkomst. In totaal 396 patiënten met een gewicht van hoogstens 60 kg werden in de verhouding 2:1 gerandomiseerd over een enkele dosis van 100 μ g corifollitropin alfa of dagelijkse injecties rFSH 150 IE als onderdeel van een standaardprotocol met een GnRH-antagonist [13]. Het gemiddelde aantal ($\pm$ SD) verkregen eicellen per gestarte cyclus was significant hoger bij corifollitropin alfa (13,3 $\pm$ 7,3) dan bij dagelijks rFSH (10,6 $\pm$ 5,9), maar bleef binnen de vooraf bepaalde equivalentiecriteria.

In beide studies en groepen was de mediane stimulatieduur 9 dagen (spreiding 6-15 dagen). Evenwel voldeed in beide studies ongeveer een derde van de patiënten al na slechts één injectie corifollitropin alfa aan de criteria voor hCG-toediening.

Veiligheid

In de klinische studies tot nog toe werd corifollitropin alfa goed verdragen, met een veiligheidsprofiel dat overeenkomt met dat van dagelijks rFSH [13, 14]. Tijdens de fase-III-onderzoeken waren de meest gemelde bijwerkingen OHSS, pijn op de injectieplaats, pijn of ongemak in de onderbuik, zwangerschapgerelateerde problemen (waaronder miskramen en bloedingen vóór de bevalling) en hoofdpijn [13, 14]. Na subcutane toediening van corifollitropin alfa waren op de plaats van injectie slechts milde huidreacties zichtbaar en in geen van de studies zijn overgevoeligheidsreacties of immuunreacties waargenomen, zelfs niet na herhaalde behandeling [15, 16].

In theorie neemt het risico op OHSS toe wanneer een groter aantal follikels wordt gestimuleerd. In overeenstemming met de licht verhoogde ovariële respons op corifollitropin alfa in vergelijking met dagelijks rFSH, was de incidentie van OHSS licht verhoogd bij corifollitropin alfa, hoewel dit niet statistisch significant was. In het Engage-onderzoek was de incidentie van OHSS in de corifollitropin-alfagroep 7,0% tegen 6,3% in de rFSH-groep, waarvan matige of ernstige OHSS zich voordeed bij 4,1% tegen 2,7% ($p = 0,15$) [14]. De incidentie van matige of ernstige OHSS tijdens de Ensure-studie was 3,4% bij corifollitropin alfa en 1,6% bij rFSH ($p = 0,51$) [13]. De verschillen in deze incidenties blijken kleiner dan de in de literatuur gerapporteerde verschillen tussen de huidige protocollen met een GnRH-antagonist en die met een langdurig toegepaste GnRH-agonist [17]. In tegenstelling tot een GnRH-agonistprotocol kan in een GnRH-antagonistprotocol bij hoge ovariële respons in plaats van hCG een GnRH-agonist gegeven worden om de uiteindelijke eicelmaturatie te induceren. Hiermee wordt het risico op matige of ernstige OHSS geëlimineerd [18]. Inmiddels is informatie beschikbaar gekomen over ongeveer vijfhonderd kinderen die zijn geboren uit zwangerschappen na toepassing van corifollitropin alfa [19]. Deze gegevens wijzen niet op enig veiligheidsprobleem voor de nakomelingen van patiënten die zijn behandeld met corifollitropin alfa.

Conclusies

Corifollitropin alfa heeft dezelfde farmacologische activiteit als

dagelijks toegediende FSH-preparaten (waaronder rFSH), maar is in staat meervoudige follikelgroei te induceren en te onderhouden gedurende zeven dagen na toediening van een enkele dosis. Farmacokinetische gegevens uit fase-I- en fase-II-onderzoeken maken duidelijk dat een enkele dosis corifollitropin alfa langzaam wordt geabsorbeerd met piekconcentraties binnen twee dagen, waarna corifollitropin-alfaspiegels geleidelijk afnemen. De FSH-activiteit blijft een hele week boven de drempelwaarde voor follikelstimulatie indien een afdoende dosis corifollitropin alfa is toegediend.

De resultaten van twee fase-II-studies, waarbij in totaal 307 vrouwen doses van 60 tot 240 μ g corifollitropin alfa kregen, tonen aan dat een enkele injectie van corifollitropin alfa meervoudige follikelontwikkeling induceert en gedurende een hele week onderhoudt, en zo de eerste zeven dagelijkse FSH-injecties vervangt. Het aantal follikels van minimaal 11 mm op stimulatiedag 8 of op de dag van hCG-toediening nam toe met stijgende dosis, evenals het aantal verkregen eicellen.

Resultaten van fase-III-studies wijzen uit dat het gemiddelde aantal verkregen eicellen per gestarte cyclus na corifollitropin-alfabehandeling statistisch significant verhoogd is, zij het binnen de vooraf vastgestelde equivalentiecriteria, in vergelijking met het verkregen aantal na dagelijkse behandeling met rFSH. Bovendien was in de grootste, dubbelblinde IVF-studie tot nu toe ($n = 1506$) het aantal blijvende zwangerschappen na behandeling met corifollitropin alfa niet inferieur aan dagelijkse rFSH-behandeling. Concluderend is corifollitropin alfa een nieuwe recombinante gonadotrofine met langdurige follikelstimulerende activiteit, waardoor het aantal voor IVF-behandeling vereiste injecties afneemt. De veiligheidsgegevens van corifollitropin alfa zijn vergelijkbaar met die van dagelijks FSH en de licht verhoogde toename in OHSS-incidentie is kleiner dan het huidige verschil tussen protocollen met GnRH-antagonisten en GnRH-agonisten. Voordelen voor patiënten zijn de eenvoudiger behandeling en de verminderde kans op medicatiefouten.

Het klinisch ontwikkelingsprogramma van corifollitropin alfa is tot stand gekomen mede dankzij het advies van prof. dr. B.C.J.M. Fauser, Afdeling Voortplantingsgeneeskunde & Gynaecologie, UMC Utrecht.

LITERATUUR

- 1 Lechner L, Bolman C, van Dalen A. Definite involuntary childlessness: associations between coping, social support and psychological distress. *Hum Reprod.* 2007;22(1):288-94.
- 2 Boivin J, Takefman JE. Impact of the in-vitro fertilization process on emotional, physical and relational variables. *Hum Reprod.* 1996;11(4):903-7.
- 3 Cousineau TM, Domar AD. Psychological impact of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(2):293-308.
- 4 Fauser BC, Mannaerts BM, Devroey P, et al. Advances in recombinant DNA technology: corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. *Hum Reprod Update.* 2009;15(3):309-21.
- 5 Fares FA, Suganuma N, Nishimori K, et al. Design of a long-acting follitropin agonist by fusing the C-terminal sequence of the chorionic gonadotropin beta subunit to the follitropin beta subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(10):4304-8.
- 6 Duijkers IJ, Klipping C, Boerrigter PJ, et al. Single dose pharmacokinetics and effects on follicular growth and serum hormones of a long-acting recombinant FSH preparation (FSH-CTP) in healthy pituitary-suppressed females. *Hum Reprod.* 2002;17(8):1987-93.

- 7 Balen AH, Mulders AG, Fauser BC, et al. Pharmacodynamics of a single low dose of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-carboxy terminal peptide, corifollitropin alfa) in women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6297-304.
- 8 Devroey P, Fauser BC, Platteau P, et al. Induction of multiple follicular development by a single dose of long-acting recombinant follicle-stimulating hormone (FSH-CTP, corifollitropin alfa) for controlled ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2062-70.
- 9 Corifollitropin Alfa Dose-finding Study Group. A randomized dose-response trial of a single injection of corifollitropin alfa to sustain multifollicular growth during controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 2008;23(11):2484-92.
- 10 Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod.* 2005;20(11):3178-83.
- 11 Beckers NG, Macklon NS, Devroey P, et al. First live birth after ovarian stimulation using a chimeric long-acting human recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) agonist (recFSH-CTP) for in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003;79(3):621-3.
- 12 de Greef R, Zandvliet AS, de Haan AF, et al. Dose selection of corifollitropin alfa by modeling and simulation in controlled ovarian stimulation. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(1):79-87.
- 13 Corifollitropin alfa Ensure Study Group. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(1):66-76.
- 14 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. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3063-72.
- 15 Bouloux PM, Handelsman DJ, Jockenhövel F, et al. First human exposure to FSH-CTP in hypogonadotrophic hypogonadal males. *Hum Reprod.* 2001;16(8):1592-7.
- 16 Rombouts L, Heijnen E, Marintcheva-Petrova M, Elbers J. Corifollitropin alfa is safe and efficacious in IVF patients undergoing repeated gonadotropin-releasing hormone antagonist ovarian stimulation cycles. *Hum Reprod.* 2010;25(Suppl 1):P-324.
- 17 Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(5):640-9.
- 18 Humaidan P, Papanikolaou EG, Tarlatzis BC. GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. *Hum Reprod.* 2009;24(10):2389-94.
- 19 Bonduelle M, Oberye J, Passier D, et al. Safety of corifollitropin alfa in controlled ovarian stimulation for assisted reproductive technology; pregnancy and infant follow-up data. *Hum Reprod.* 2010;25(Suppl 1):O-055.

DANKBETUIGING

2011;5:e1102

Dankbetuiging

Bij de beoordeling van artikelen voor het *PW Wetenschappelijk Platform* kon de Redactieraad zich ook in het afgelopen jaar weer laten adviseren door vele deskundigen uit het veld. De Redactieraad wil deze adviseurs danken voor hun bijdrage aan de kwaliteit van het *PW Wetenschappelijk Platform*. In 2010 hebben de volgende personen zich hiervoor ingezet:

dr. M.L. Becker
 prof. dr. W.J.H.M. van den Bosch
 prof. dr. M.L. Bouvy
 drs. J.M.H. Conemans
 dr. L.J.J. Derijks
 dr. F. Desplenter
 drs. M.J.C. Deurvorst-Schwietert
 drs. R. Essink
 drs. A.J. Freitag-de Koster
 dr. E.M.W. van de Garde
 drs. E.C.G. van Geffen
 dr. J.J.E. Hendriks
 dr. J.G. Hugtenburg
 prof. dr. G.J. de Jong
 dr. E.A.J. Joosten
 dr. R.M. Klok
 dr. O.H. Klungel
 dr. G.H.P. de Koning
 drs. M.J. Kooy

drs. H.F. Kwint
 drs. J.M. Langbroek
 dr. J.J.H.M. Lohman
 dr. M.N. Lub-de Hooge
 drs. J.J. Luinburg
 dr. M.M. Malingré
 drs. C. van der Meer
 prof. dr. A.E. Meinders
 prof. dr. J. Meulenbelt
 prof. dr. J.G.R. de Monchy
 dr. W.M.C. Mulder
 dr. G.J.E. Oosterhuis
 dr. L.M. Peeters-Udding
 dr. ir. F.J.A. Penning-van Beest
 dr. C.M.A. Rademaker
 dr. C.A.W. Rijcken
 drs. M.K. Rommers
 drs. J. van Rooij
 dr. E.J. Ruijgrok

dr. T. Schalekamp
 drs. R.C.A. Schellekens
 drs. P. Stolk
 drs. L.P. Tan
 drs. M. Teichert-Gerhardt
 dr. D.J. Touw
 dr. T.F.J. Tromp
 prof. dr. D.R.A. Uges
 dr. A. Vermes
 dr. E.J. Vollaard
 dr. M. van Wely
 drs. A.J. Wilhelm
 dr. E.H.H. Wiltink
 dr. R.A. Winkens
 drs. P.J. de Wolf

Dankbetuiging. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:e1102.