

Estimulación ovárica inducida mediante hormona foliculoestimulante humana recombinante dosificada en masa: Revisión de resultados

Ovarian stimulation induced by recombinant human follicle stimulating hormone filled by mass: Review of results

Zuleika Saz-Parkinson¹, José María Amate², Carmen Bouza³

¹Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III. ²Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III. ³Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III

Resumen

La eficacia clínica de la modificación tecnológica introducida en el proceso de fabricación de la hormona foliculoestimulante recombinante (Gonal f®), rhFSH FbM) se ha estudiado mediante diversos ensayos clínicos cuya evaluación global se realizó en un meta-análisis recientemente publicado. Este trabajo de actualización pretende completar dicho meta-análisis revisando variables no susceptibles de integrarse anteriormente, pero que aportan datos primarios, contribuyendo a definir el estado del arte en que se desarrolla la asistencia clínica con Gonal f® FbM. Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura publicada hasta Marzo 2009 y se seleccionaron 5 nuevos estudios que ofrecen resultados primarios de la intervención y resultados clínicos relevantes respecto a las variables: dosis media de hormona, número de oocitos extraídos, porcentaje de embarazos clínicos y número de embriones obtenidos. Puede apreciarse que los valores de las variables definen rangos muy similares a los encontrados en el meta-análisis; exceptuando el número de oocitos extraídos, y los porcentajes de embarazos clínicos que en este estudio resultan significativamente inferiores a los de los ensayos clínicos aleatorizados. En éstos, la dosis por oocito requerida con la rhFSH dosificada por métodos biológicos (FbIU), es un 25 % mayor que cuando se utiliza Gonal f® FbM. Además, la dosis de Gonal f® FbM por oocito utilizada en ensayos clínicos es un 35% menor que la utilizada en condiciones de práctica habitual

Conocido el grado de evidencia científica y validez interna que ofrecen los ensayos clínicos controlados frente a los estudios observacionales y especialmente series de casos clínicos, más representativos de la práctica asistencial, se infiere que ésta puede beneficiarse de un considerable margen de mejora en el control del proceso de estimulación ovárica, reduciendo sensiblemente la dosis necesaria por oocito.

Las palabras clave: Hormona foliculoestimulante. Inducción de la ovulación. Meta análisis. Revisión sistemática.

Correspondencia: Zuleika Saz-Parkinson
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Instituto de Salud Carlos III
C/ Sinesio Delgado 6
28029 Madrid. España

Summary

The clinical effectiveness of the technological modification introduced in the manufacturing process of the recombinant follicle stimulating hormone (Gonal f®), rhFSH FbM) has been studied in several clinical trials whose overall assessment was carried out in a recently published meta-analysis. This update aims to complete the meta-analysis by reviewing variables that were not susceptible of being previously included, but that provide primary data, which contribute to defining of the state of the art in which clinical assistance is provided with Gonal f®) FbM. A systematic review of literature published up to March 2009 was carried out and 5 new studies were selected which provide primary intervention outcomes and relevant clinical results with respect to the following variables: average hormone dose, number of oocytes extracted, percentage of clinical pregnancies and number of embryos obtained. The values of these variables are in a very similar range to those found in the meta-analysis, except for the number of extracted oocytes and the percentage of clinical pregnancies which in this study seem significantly lower than in the randomised clinical trials. In these, the dose per oocyte required with rhFSH measured using biological methods (FbIU) is 25% more than when using Gonal f®)FbM. The dose of Gonal f®)FbM per oocyte is almost 35% less than that used in studies carried out under normal clinical practice conditions.

Taking into account the level of scientific evidence and internal validity provided by randomised clinical trials compared with observational studies, in particular clinical case series, which are more representative of clinical practice, we can infer that clinical practice could indeed benefit from a considerable improvement margin in the control of the ovarian stimulation process, notably reducing the required dose per oocyte.

Key words: Follicle stimulating hormone. Ovulation induction. Meta-analysis. Review, systematic.

INTRODUCCIÓN

Dada la complejidad natural de la ovulación, la estimulación ovárica constituye un proceso de notable variabilidad intra e interindividual en cuyos resultados influyen tanto factores intrínsecos de la paciente como los externos derivados de los diferentes regímenes de estimulación.

El desarrollo de la tecnología recombinante ha permitido la obtención eficiente de hormona folículo-estimulante de gran pureza, en cantidades que permiten atender una demanda en crecimiento exponencial y que ofrecen una consistencia entre lotes muy superior a la que podía obtenerse con las gonadotropinas de origen humano, aunque sin eludir las limitaciones propias de la naturaleza biológica de los ensayos precisos para la cuantificación del producto final. Así ocurre con el método de Steelman-Pohley (1953) de aplicación general en los procesos de producción de la hormona foliculoestimulante, y cuyos altos coeficientes de variación en cada determinación (10%-20%), combinados con los límites fiduciales de farmacopea, confieren amplios rangos de variabilidad (64%-156%) a la dosificación del medicamento envasado (1).

En línea con la tendencia impulsada con carácter general por la Comisión de Farmacopea Europea del

Consejo de Europa ², los laboratorios Merck Serono sustituyeron el citado método de cuantificación biológica por nuevas técnicas físico-químicas como la cromatografía de exclusión por tamaño de alta resolución (SE-HPLC) que permiten alcanzar mayor precisión en la producción de folitropina alfa de llenado en masa –Gonal f (®)– consiguiendo mayor consistencia y menor variabilidad entre lotes que debía permitir mejor dosificación del fármaco en los regímenes de estimulación ovárica, en los que alcanza especial relevancia el criterio general de utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento(3,4).

La eficacia clínica de esta modificación tecnológica se estudió mediante diversos ensayos clínicos cuya evaluación global hemos realizado en un meta-análisis recientemente publicado (5) en el que se comparan los resultados del proceso de estimulación ovárica utilizando Gonal f (®) llenado por masa (filled by mass -FbM-) frente a los de la hormona cuantificada mediante el ensayo biológico tradicional (FbIU). En dicho estudio se confirma que el nuevo proceso físico-químico de dosificación por masa ayuda al clínico a regularizar la pauta al facilitarle un más exacto ajuste de la dosificación y permitir una reducción en la dosis total requerida para el proceso de estimulación ovárica; mejorar entre el 8 y el 15% la respuesta

a dicha estimulación (mayor número de oocitos y embriones finales) y, aunque ligeramente, reducir la duración del tratamiento; todo ello sin menoscabar la seguridad del mismo, expresada en términos de episodios de síndrome de hiperestimulación ovárica.

OBJETIVOS

El presente trabajo de actualización pretende completar el citado metaanálisis (5) revisando tanto aquellas otras variables que, aunque contenidas en las publicaciones analizadas en el mismo, no fueron susceptibles de tratamiento meta-analítico, como incorporando aquellos otros trabajos que por su metodología, objetivos concretos o variables de resultado utilizadas, no eran susceptibles de integrarse en la anterior revisión sistemática, aunque sí aportan datos primarios que, por resultar de la práctica médica en condiciones reales, contribuyen a definir el estado del arte en que se desarrolla la asistencia clínica con Gonal f (®) llenado en masa (filled by mass -FbM-), una vez que los ensayos clínicos han contrastado sus ventajas sobre la hormona cuantificada mediante el ensayo biológico tradicional (FbIU).

MÉTODOS

Según el planteamiento formulado en nuestro trabajo precedente (5), se ha ampliado la revisión sistemática de literatura publicada hasta Marzo 2009. Se realizaron 3 búsquedas complementarias que se describen a continuación:

- (Follitropin alfa or follitropin alpha) and “filled by mass”

- Límites: Lengua Inglesa o Española, Humanos. Se obtienen 11 referencias .

- (Follitropin alfa or follitropin alpha) and ovarian stimulation - Límites: Lengua Inglesa o Española, Humanos, publicaciones después del 01/01/2005. Se obtienen 34 referencias.

- (“filled by mass” or “gonal f” or “gonal-f”) and “ovarian stimulation” - Límites: Lengua Inglesa o Española, Humanos, publicaciones después del 01/01/2005. Se obtienen 9 referencias.

Se seleccionan los estudios que ofrecen resultados primarios de la intervención y resultados clínicos relevantes. Como estimador global de eficacia se han tomado los resultados obtenidos mediante técnicas meta-analíticas en nuestra anterior revisión recientemente publicada (5). Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

* Revisiones bibliográficas, cuyo objetivo prioritario no fuera determinar el efecto de la hormona recombinante foliculoestimulante en la estimulación ovárica;

* Estudios que no proporcionaran datos de, al menos una de las siguientes variables: número de oocitos extraídos, número de embriones conseguidos, o porcentaje de embarazos clínicos alcanzados.

En los estudios en que el grupo en tratamiento con Gonal-f(®) FbM constituía el control frente a otra intervención en estudio, se han considerado aisladamente los resultados de tal grupo, como una serie de casos.

RESULTADOS

Tras aplicar los criterios antedichos, las anteriores búsquedas bibliográficas aportan 5 referencias nuevas (Tabla 1) (6-10) que presentan variables que, por no ser susceptibles de someterse a meta-análisis, son analizadas de forma descriptiva en esta publicación.

La publicación de Lass (6) es la serie de casos con mayor número de pacientes (1427) de las publicadas utilizando Gonal-f(®) FbM para la estimulación ovárica.

La publicación de Howles (7) se orienta a identificar parámetros que puedan predecir con certeza la respuesta a la estimulación ovárica controlada, utilizando la población seleccionada de 11 ensayos clínicos aleatorizados.

Tabla 1
Estudios analizados

Autor	Año de publicación	Tipo de estudio
Lass (6)	2004	Serie de casos
Howles (7)	2006	Análisis conjunto de los datos individuales de los pacientes de los 11 ensayos clínicos, aleatorizados, prospectivos, de fase II-IV de Serono realizados entre 1995-2001
Moon (8)	2007	Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado
Ziebe (9)	2007	Estudio aleatorizado, ciego al asesor, grupo paralelo, multicéntrico y multinacional
Aghssa (10)	2008	Estudio aleatorizado, uni-céntrico, grupo paralelo, simple ciego

El artículo de Moon (8) compara la eficacia y seguridad entre una nueva hormona FSH humana recombinante (DA-3801) y Gonal-f(®) FbM.

El artículo de Ziebe (9) tiene por objeto valorar el impacto de distintas preparaciones de gonadotropinas sobre la calidad de los embriones, comparando gonadotropina menopáusica humana con Gonal-f(®) FbM.

Por otro lado, el estudio de Aghssa (10) compara la eficacia, tolerabilidad y conveniencia de Gonal-f(®) FbM administrada mediante un dispositivo tipo pluma, comparado con la administración tradicional.

En la Tabla 2 (sección A) se muestran los resultados de los estudios analizados para cada una de las variables estudiadas; mientras que en la sección B se comparan los rangos de dichos resultados del presente estudio de ampliación, con los del meta-análisis recientemente publicado.

Puede apreciarse que los valores de las distintas variables de los estudios incluidos definen rangos muy similares a los encontrados en el meta-análisis; exceptuando el menor número de oocitos extraídos, y los porcentajes de embarazos clínicos que en este estudio resultan significativamente inferiores a los de los ensayos clínicos aleatorizados.

La tabla 3 muestra con detalle la dosis necesaria por oocito extraído en los diferentes tratamientos estudiados (11-14).

Puede observarse que, en los ensayos clínicos aleatorizados, la dosis por oocito requerida cuando se utiliza la rhFSH FbIU, viene a resultar un 25% mayor que cuando se utiliza la rhFSH FbM (Gonal-f (®) y que aún aumenta esta proporción en los estudios realizados en condiciones de práctica habitual, en los que la dosis por oocito utilizando la misma hormona

FbM resulta un 52% mayor que la necesaria en los ensayos clínicos.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio (5) de comparación de la efectividad de r-hFSH (folitropina alfa) dosificada en unidades de masa con la dosificada en unidades biológicas, para valorar la contribución diferencial de las técnicas fisicoquímicas de dosificación de la especialidad, se ha sustentado en la revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, en virtud de su mayor grado de evidencia científica y validez interna (15). Sin embargo, la escasa validez externa de este tipo de estudios exigía una revisión complementaria para abordar diferentes situaciones en las que, como en muchas otras intervenciones médicas, la mayor o única evidencia disponible sobre una intervención, corresponde a estudios observacionales y especialmente series de casos clínicos (16-20). Así, la mayor parte de los ensayos clínicos aleatorizados que se revisaron en el citado meta-análisis, comprendía un reducido número de pacientes, entre 11 y 220, agrupados por estrictos criterios de selección.

Por el contrario, en la presente revisión, el número de pacientes en los estudios analizados suma 3281 de los que tan sólo 476 (el 14,5 %) corresponden a estudios controlados aleatorizados cuyo objetivo no era comparar la rFSH FbM con la FbIU, sino la FbM, con otras hormonas (8, 9) o distintas formas de administración del mismo Gonal FbM (10); mientras que los estudios de Lass y Howles que contienen el 85,5% de los pacientes (6, 7), muestran unos resulta-

Tabla 2
Resultados

Sección A

Autor	Año	Pacientes (n)	Dosis media UI	Periodo de tratamiento (días)	Oocitos extraídos (n)	Embarazo clínico (%)	Embriones (n)
Lass (6)	2004	1427	2.767±1.136 (1.384 pac.)	11,8 ± 2,3 (1.363 pac)	10,3±6,2 (1.360 pac)		5,7±4,4 (1.192 pac)
Howles(7)	2006	1378			12,2	32,30	
Moon (8)	2007	48	2.055,6 ± 646,7	9,1 ± 1,9	10,6 ± 6,7	25	3,5 ± 0,9
Zi ebe (9)	2008	60	1.717,5 ± 715,14	9,07 ± 2,33	6,37± 4,18	36,70	3,8 ± 0,95
Sección B							
Rangoampliación		48 - 1427	1.717 - 2.767	9,1 - 11,8	6,4 - 12,2	22 - 36,7	3,5 - 7,4
Rangometa-análisis		11 - 223	1.680 - 2.447	9,6 - 12,5	10,8 - 23,8	30,3 - 44	4,2 - 7

Tabla 3
Dosis por oocito

	Dosis FbM oocito (IU oocito)	Dosis FbIU oocito (IU oocito)
Neuspiller 11 ^a	134,40	183,96
Abuzeid 12 ^a	164,71	203,70
Martínez 13 ^a	98,74	143,86
Balasz 14 ^a	242,57	265,98
Valores medios	160,11	199,38
Lass 6 ^b	268,64	
Moonb 8 ^b	193,87	
Aghssa 10 ^b	269,63	
Valores medios	244,05	

^a Ensayos clínicos objeto del meta-análisis que ofrece el estimador de eficacia (5)

^b Series de casos estudiadas en la presente revisión

dos que cabe considerar más representativos de la práctica asistencial habitual.

La comparación de los rangos de resultado de las diferentes variables en estudio, hallados en las dos revisiones (sección B de la Tabla 2), muestra una semejanza entre ambas que induciría a pensar en una protocolización de los procesos de estimulación ovárica que se aplicase de modo generalizado; sin embargo esta idea contrasta con las diferencias en el número de oocitos extraídos y embarazos conseguidos que, en ambos casos obtienen mejores resultados, alcanzando límites más elevados, en los ensayos clínicos que comparan las dos tecnologías de dosificación: físico-química y biológica.

Esta apreciación concuerda con los datos presentados en la tabla 3 relativa a la dosis/oocito requerida en cada estudio. Así, los tres artículos de la presente revisión que proporcionan este dato (6, 8, 10) requieren en promedio una dosis de 244 IU/oocito, sensiblemente superior a las requeridas en los citados ensayos clínicos: 160,11 IU con la rFSH FbM y 199,38 IU con la rFSH FbIU.

Según esto se puede considerar dos variables diferentes que contribuyen a la reducción de dosis requeridas en el proceso. Por una parte, cabe atribuir a la estricta protocolización de los ensayos analizados una reducción del 35% de la dosis utilizada, mientras que la sustitución de la dosificación biológica por la físico-química permitiría una reducción cercana al 20%. Se infiere así que la práctica clínica habitual ofrece un considerable margen de mejora mediante la adopción de las dos medidas expresadas: rigurosa proto-

colización del proceso y utilización de follitropina dosificada en masa por métodos físico-químicos.

En suma y con independencia de la aparente concordancia entre las series de casos, o colecciones tratadas como tales, y los grupos de intervención y control en los ensayos clínicos analizados, los datos de la presente revisión apuntan que el Gonal-f (®) (rhFSH dosificada en masa) y utilizado conforme a los criterios de investigación aplicados en los ensayos previamente analizados (11-14), ofrece mejores resultados generales en el proceso de estimulación ovárica y facilita su control posológico reduciendo sensiblemente la dosis necesaria para la producción de oocitos.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio se encuadra en el Proyecto FIS PI08/90612 por el que ha sido parcialmente financiado.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Driebergen R, Baer G.:** Quantification of follicle stimulating hormone (follitropin alfa): is in vivo bioassay still relevant in the recombinant age?. *Curr. Med Res Opin.* 2003. 19 (1); 41-46.
2. **European Directorate for the Quality of Medicines. Technical guide for the elaboration of monographs** : European pharmacopoeia. 4th. Ed. Strasbourg : Council of Europe, 2005 [online]. Available from URL : [Accessed 2009 Feb. 17]
3. **Wikland M, Hugues JN, Howles C.:** Improving the consistency of ovarian stimulation: follitropin alfa filled-by-mass. *Reproductive BioMedicine* 2006. 12 (6); 663-668.
4. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.:** Ficha Técnica de la Especialidad. Rev. 2004
5. **Saz-Parkinson Z, López-Cuadrado T, Bouza C, Amate JM.:** Outcomes of New Quality Standards of Follitropin Alfa on Ovarian Stimulation. *Meta-Analysis of previous studies.* *Biodrugs* 2009; 23 (1): 37-42.
6. **Lass A.:** Routine use of r-hFSH follitropin alfa filled-by-mass for follicular development for IVF: a large multicentre observational study in the UK. *Reproductive BioMedicine Online* 2004; 9 (6): 604-610.
7. **Howles CM, Saunders H, Alam V, Engrand P.:** Predictive factors and a corresponding treatment algorithm for controlled ovarian stimulation in patients treated with recombinant human follicle stimulating

- hormone (follitropin alfa) during assisted reproduction technology (ART) procedures. An analysis of 1378 patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22 (5): 907-918.
8. **Moon SY, Choi YS, Ku SY, Kim SH, Choi YM, Kang IS, Kim CH.:** Comparison of the efficacy and safety of a new recombinant human follicle-stimulating hormone (DA-3801) with follitropin-alpha (Gonal-F) in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2007; 33 (3): 305-315.
 9. **Ziebe S, Lundin K, Janssens R, Helmgard L, Arce JC.:** MERIT Group. Influence of ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH on embryo quality parameters in patients undergoing IVF. *Hum. Reprod.* 2007; 22(9): 2404-2413.
 10. **Aghssa MM, Azargoon A, Ramezanzadeh F, Bagheri M.:** A comparison of the efficacy, tolerability, and convenience of two formulations in follitropin-alpha in Iranian woman undergoing intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (4): 1043-1048.
 11. **Neuspiller N, Kelly E, Larroque S, Denton G, Ferrande L, Engrand P.:** The Project Americas Study Group-Argentina. Technological improvements in Gonal-F manufacturing process translate into clinical benefits in ART even at 150 IU starting dose. 12th World Congress on In Vitro Fertilization and Molecular Reproduction; 2002 March; Buenos Aires, Argentina.
 12. **Abuzeid M, Kelly E, Loumays E, Denton G, Ferrande L, Larroque S, Engrand P.:** The Project Americas Study Group. A new formulation of Gonal F(®) (r-hFSH) filled by mass delivers more and better oocytes and embryos with a lower cumulative dose when compared with the current follitropin alfa preparation in ovarian stimulation for ART. *Third World Congress on Obstetrics, Gynaecology and Infertility;* 2002; Washington, USA.
 13. **Martínez G.:** A comparison between follitropin alfa filled by mass and follitropin alfa filled by bioassay in the same egg donors. *RBM Online* 2007; 14 (1): 26-28.
 14. **Balasch J, Fábregues F, Peñarrubia J et al.:** Outcome from consecutive assisted reproduction cycles in patients treated with recombinant follitropin alfa filled-by-bioassay with those treated with recombinant follitropin alfa filled-by-mass. *Reproductive BioMedicine Online* 2004; 8: 408-413.
 15. **Clarke M, Oxman AD.:** Cochrane Reviewer's Handbook 4.1.6 [updated January 2003]. In: *The Cochrane Library*, Number 1, 2003. Oxford: Update Software
 16. **Norris S, Atkins D.:** Challenges in using nonrandomized studies in systematic reviews of treatment interventions. *Ann Intern Med* 2005; 142:1112-1119
 17. **Dickersin K.:** Systematic reviews in epidemiology: why are we so far behind? *International Journal of Epidemiology* 2002; 31:6-12
 18. **Atkins D, Fink K, Slutsky J.:** Better Information for Better Health Care: The Evidence-based Practice Center Program and the Agency for Healthcare Research and Quality. *Ann Intern Med* 2005; 142:1035-1041.
 19. **Dalziel K, Round A, Stein K, Garside R, Castelnuovo E, Payne L.:** Do the findings of case series studies vary significantly according to methodological characteristics?. *Health Technol Assess.* 2005 Jan;9(2):iii-iv, 1-146.
 20. **Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB.:** for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. .Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA* 2000;283(15):2008-12.