



Sprung ins Leben

Ovaleap®: Das Biosimilar zu Follitropin alfa

- NIS-Studie bestätigt gleichwertige Wirksamkeit und Sicherheit bei Patientinnen mit GnRH-Antagonisten-Stimulation¹
- Biotechnologie made in Germany
- Patientenfreundlicher Pen zum Mehrfachgebrauch^{2,3}



ovaleap®
follitropin alfa



 **Theramex**
For Women, For Health

1. Howles CM et al. Effectiveness and safety of biosimilar follitropin alfa in women undergoing routine ovarian stimulation with a GnRH antagonist: results from a german multi-centre non-interventional study. Poster presented at the 75th Congress of the American Society for Reproductive Medicine, Pennsylvania, US, October 12-16, 2019; P-227. 2. Gertz B and Strowitzki T. Phase 3 Study of Efficacy, Safety, and Tolerability of XM17 (Ovaleap®) Compared to Gonal-® in Women Undergoing Assisted Reproductive Technologies. Presented at the 10th Congress of the European Society of Gynecology, Brussels, Belgium, September 18–21, 2013. 3. Gebrauchsinformation Ovaleap Pen®, Stand Juli 2019.

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml, Ovaleap 450 I.E./0,75 ml, Ovaleap 900 I.E./1,5 ml Injektionslösung
QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG. Wirkstoff: Follitropin alfa. Zus.: 300 I.E./0,5 ml: Jede Patr. enth. 300 I.E. (entspr. 22 µg) Follitropin alfa in 0,5 ml. 450 I.E./0,75 ml: Jede Patr. enth. 450 I.E. (entspr. 33 µg) Follitropin alfa in 0,75 ml. 900 I.E./1,5 ml: Jede Patr. enth. 900 I.E. (entspr. 66 µg) Follitropin alfa in 1,5 ml.
Sonst. Bestandt.: Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumhydroxid (2 M, zur pH-Einstellung), Mannitol, Methionin, Polysorbat 20, Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid, Wasser f. Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Anovulation (einschl. PCOS) b. Frauen, d. auf e. Behandl. mit Clomifencitrat nicht angespr. haben. Stimulation e. multifollikulären Entwickl. b. Frauen, d. sich e. Superovulation z. Vorbereitung auf e. ART, wie IVF, intratub. Gametentransfer od. Zygotentransfer unterziehen. Zus. mit LH z. Stimulation d. Follikelreifung b. Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel. Zus. mit hCG z. Stimulation d. Spermatogenese b. hypogonadotropem Hypogonadismus b. Männern. **GEGENANZEIGEN:** Überempf. gg. Follitropin alfa, FSH od. einen der sonst. Bestandt., Tumoren d. Hypothalamus od. der Hypophyse, Vergr. der Ovarien od. Ovarialzysten, die nicht auf e. PCOS beruhen, gyn. Blutungen unbek. Ursache, Ovarial-, Uterus- od. Mammakarzinom, primäre Ovarialinsuff. Missb. d. Sexualorgane od. fibrose Tumoren des Uterus, die eine Schwangerschaft unmögl. machen, prim. testik. Insuff. **NEBENWIRKUNGEN:** sehr häufig: Kopfschm., Ovarialzysten, Rkt. an d. Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung d. Injektionsstelle), häufig: Akne, Gynäkomastie, Varikozele, Gewichtszunahme, Bauchschm., aufgeblähter Bauch, abd. Beschw., Übelk., Erbr., Diarrhoe, leichtes od. mittelschweres OHSS. Gelegentlich: schweres OHSS. Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit e. schweren OHSS. Sehr selten: Thromboembolien (sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von e. OHSS), leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. anaphylaktischer Reaktionen u. Schock, Exazerbation od. Verstärkung v. Asthma.

Inhaber der Zulassung: Theramex Ireland Limited, 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 YE64 Irland. **Stand der Information:** Juli 2019. **Verschreibungspflichtig.**



ovaleap®
follitropin alfa



Ovaleap® – ein Pen, der überzeugt.
In Design und Funktion.

Wir sind Theramex.

Ein neues weltweit agierendes Unternehmen für Frauengesundheit, das innovative, wirksame und bewährte Lösungen bietet, um Frauen in jeder Phase ihres Lebens zu begleiten und zu unterstützen.

Wir sind bestrebt, mit den Frauen und ihren behandelnden medizinischen Fachkräften eine Partnerschaft fürs Leben aufzubauen.

Unsere Werte:

Neben unserem fortwährenden Einsatz für die Frauengesundheit bestimmen vier zentrale Werte unser Handeln:



Engagement. Wir setzen uns mit unserem ganzen Herzblut dafür ein, die Versorgung im Bereich der Frauengesundheit weiter zu verbessern.



Integrität. Wir agieren aufrichtig und transparent. Dabei behandeln wir jede Person aufmerksam, respektvoll und gerecht.



Zusammenarbeit. Wir arbeiten eng mit Patienten, medizinischen Fachkräften und Beschäftigten zusammen, um die bestmöglichen Ergebnisse zu erzielen.



Flexibilität. Wir sind uns bewusst, dass noch immer ein nicht abgedeckter klinischer Bedarf im Bereich der Frauengesundheit besteht, für den Lösungen gefunden werden müssen. Deshalb investieren wir auch in Zukunft in die medizinische Forschung, um fortwährend neue, innovative Produkte auf den Markt zu bringen.



20+
Produkte

350+
Mitarbeiter

50+
Länder

Derzeit ist Theramex in insgesamt **50 Ländern** auf **5 Kontinenten** tätig. Neben unserem Vertriebsnetz umfasst unser Team mehr als **250 engagierte medizinische Fachkräfte**, die interdisziplinär einsetzbar sind.

Wirksamkeit und Sicherheit von Follitropin alfa (Ovaleap®) zur ovariellen Stimulation unter Verwendung eines GnRH-Antagonisten-Protokolls in der klinischen Praxis: multizentrische, prospektive, offene, nicht interventionelle Studie über assistierte Reproduktionstechnologie

Effectiveness and safety of follitropin alfa (Ovaleap®) for ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol in real-world clinical practice: a multicenter, prospective, open, non-interventional assisted reproductive technology study

Peter Sydow, Norbert Gmeinwieser, Katrin Pribbernow, Christoph Keck and Inka Wiegratz

Einleitung

- Der Einsatz rekombinanten, humanen Follikel-stimulierenden Hormons (r-hFSH) zur Stimulation der Ovarien im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung ist gut etabliert.
- Seit einiger Zeit sind weitere r-hFSH-Biosimilars (z. B. Ovaleap®, Theramex Ireland Ltd.) verfügbar und vergrößern damit die Auswahlmöglichkeiten für Ärzte und Patientinnen.
- Bisherige Studien haben gezeigt, dass Ovaleap® in Kombination mit GnRH-Agonisten therapeutisch gleichwertig wie das Originalprodukt ist.

Ziel

Untersuchung der **Wirksamkeit und Sicherheit von Ovaleap®** in der **Praxis** bei Patientinnen, die im Rahmen einer IVF/ICSI-Routinebehandlung **mit GnRH-Antagonisten** stimuliert werden.

Studiendesign und Methodik

Multizentrische, prospektive, einarmige, nicht interventionelle Studie, die in 34 deutschen Zentren der Reproduktionsmedizin zwischen März 2016 und Mai 2017 durchgeführt wurde:

- Alter: ≥ 18 bis < 40 Jahre
- BMI < 30 kg/m²
- Menstruationszyklus 24–35 Tage
- Anti-Müller-Hormon-Spiegel (AMH) ≥ 1 ng/ml
- Erstmalige ovarielle Stimulation mit Ovaleap® im Rahmen einer Routine-ART mit GnRH-Antagonist

TTP: alle Patientinnen, die ≥ 1 Ovaleap®-Behandlung erhielten

PPP: alle Patientinnen, die ≥ 1 Ovaleap®-Behandlung erhielten, bis zum Tag des Embryonentransfers teilnahmen und sich an alle Studiendokumentationskriterien hielten

Abbildung 1. Studiendesign

Visite 1

Screening und Beurteilung zu Beginn

Visite 2

Ovulationsstimulation, Embryotransfer

Visite 3

Klinische Untersuchung auf Schwangerschaft



• **Primäre Endpunkte:**

- Anzahl erhaltener Oozyten
- Klinische Schwangerschaftsrate

• **Sekundäre Endpunkte:**

- Fertilisationsrate
- Anzahl transferierter Embryos
- Lebendgeburtrate
- Sicherheit
- Anwenderzufriedenheit mit dem wiederverwendbaren Pen

Maternale/fetale und neonatale unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden ebenfalls gesammelt. Mittels multivariatem linearem Modell wurde der Einfluss von Alter, AMH-Spiegel, FSH-Gesamtstimulationsdosis und FSH-Behandlungsdauer auf die Anzahl erhaltener Oozyten (bei PPP-Patientinnen) untersucht.

Ergebnisse

Von 507 Patientinnen erhielten 463 (TTP) mindestens eine Dosis Ovaleap® und für 439 (PPP) waren Daten zur zweiten Visite verfügbar. Bei 383 Patientinnen wurde ein Embryonentransfer durchgeführt.

Tabelle 1. Merkmale der TTP-Population zu Studienbeginn

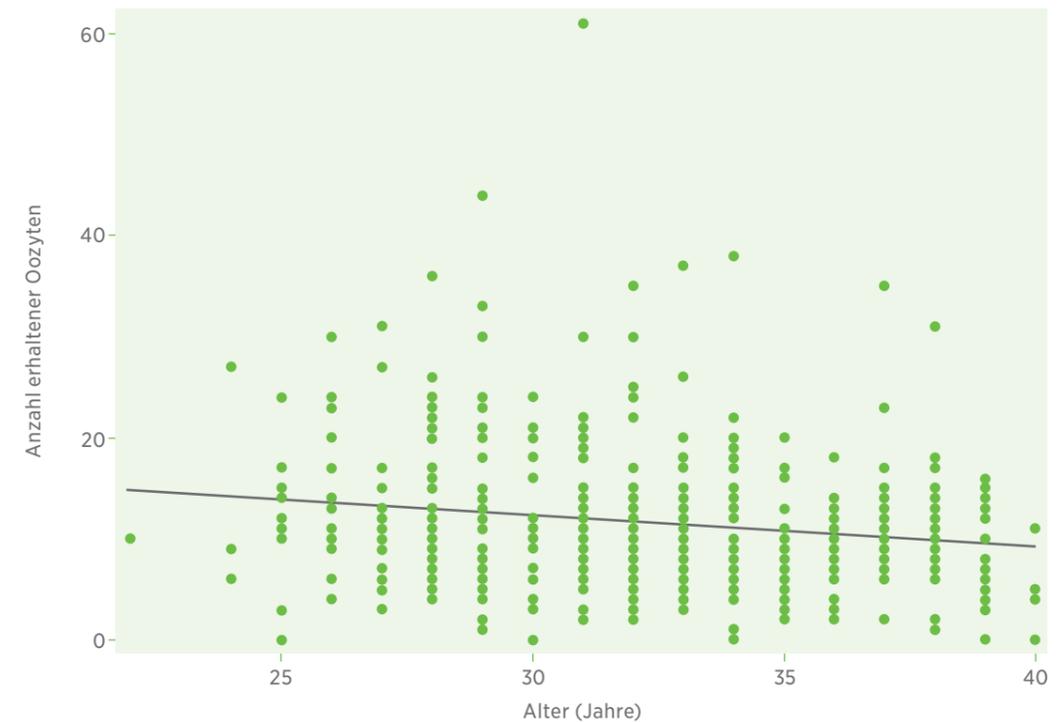
	TTP	PPP
Mittleres Alter, Jahre (±SD)	32,2 (4,1)	32,1 (4,0)
Mittlerer BMI, kg/m ² (±SD)	23,4 (3,6)	23,3 (3,2)
Mittleres AMH, ng/ml (±SD)	3,6 (2,3)	3,6 (2,3)

Tabelle 2. Ergebnisse der primären Endpunkte

	TTP	PPP
Mittlere Anzahl erhaltener Oozyten (±SD)	11,7 (7,2)	11,8 (7,2)
Klinische Schwangerschaftsrate, % (n/N)		
- Population	35,6 (165/463)	36,0 (158/439)
- Patientinnen mit ET	41,4 (165/399)	41,3 (158/383)

AMH: Anti-Müller-Hormon
 ET: Embryotransfer
 FSH: Follikel-stimulierendes Hormon
 TTP: Gesamte behandelte Population
 PPP: Per-Protokoll-Population

Abbildung 2. Anzahl erhaltener Oozyten in Abhängigkeit vom Alter der PPP-Patientinnen



- Die **mittlere Anzahl** erhaltener **Oozyten** lag bei **11,8 ± 7,2**
- Mittels multivariater linearer Analyse konnte ein Zusammenhang zwischen Alter bzw. Anti-Müller-Hormon-Spiegel (AMH) und der Anzahl erhaltener Oozyten gezeigt werden:
 - Die Anzahl erhaltener Oozyten nahm bei Patientinnen ≥ 35 Jahre signifikant ab (p = 0,0285)
 - Die Anzahl erhaltener Oozyten nahm bei Patientinnen mit AMH ≤ 2,5 ng/ml signifikant ab (p < 0,0001)
- Die mittlere verabreichte FSH-Dosis der TTP (n = 463) betrug 1.651 (SD: ± 507) IU
- Die mediane Verabreichungsdauer der TTP betrug 9 Tage

Tabelle 3. Ergebnisse der sekundären Endpunkte

	TTP	PPP
Lebendgeburtrate, % (n/N)	31,1 (143/460)	31,6 (138/437)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen		
≥ 1 UAW gesamt, % (n)	8,6 (40)	
Ovarielles Hyperstimulationssyndrom, % (n)	5,0 (23)	
- Mild	3,0 (14)	
- Moderat	1,7 (8)	
- Schwer	0,2 (1)	
Fehlgeburten	2,2 (10)	
Eileiterschwangerschaft	0,2 (1)	
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Lebendgeborene Babys, % (n)		
Patientinnen mit nicht schwerwiegenden AMW, Gesamt	0	
Patientinnen mit schwerwiegenden AMW, Gesamt	0,2 (1)	
Hypoplastisches Linksherz-Syndrom	0,2 (1)	

Anwenderzufriedenheit

- 96% der Patientinnen fanden, dass die Anleitung leicht bzw. sehr leicht zu verstehen war
- 99,8% der Patientinnen waren mit dem wiederverwendbaren Ovaleap Pen® zufrieden bzw. sehr zufrieden
- 99,0% fanden, dass der Ovaleap Pen® einfach bzw. sehr einfach zu bedienen war

Schlussfolgerung

Diese prospektive, multizentrische, nicht interventionelle Studie erweitert das Wissen über die Sicherheit und Wirksamkeit von Ovaleap® bei Patientinnen mit GnRH-Antagonisten-Stimulation.

Im deutschen IVF-Register von 2017 wurde gezeigt, dass in der IVF-Praxis 64,2% der Patientinnen mit einem GnRH-Antagonisten und 18,5% mit einem GnRH-Agonisten behandelt wurden.¹

- Weitere sekundäre Endpunkte, die im Zusammenhang mit der FSH-Gesamtstimulationsdosis stehen, sind ebenfalls vergleichbar.²
- Die ovarielle Hyperstimulationssyndromsrate war mit den nicht interventionellen und frühere Phase-III-, Vergleichs- und open-label Follow-up-Ovaleap®-Studien vergleichbar.
- Es bestätigte sich die hohe Patientenzufriedenheit mit der Anwendung und der Einfachheit des wiederverwendbaren Ovaleap Pens®.³

Nach Stimulation mit Follitropin alfa (Ovaleap®) war die mittlere Anzahl erhaltener Oozyten und die Anzahl klinischer Schwangerschaften mit den Ergebnissen von Patientinnen der IVF-Praxis, die im deutschen IVF-Register 2018 gelistet wurden, vergleichbar.^{2,4}

TTP: Gesamte behandelte Population; ICSI: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion; GnRH: Gonadotropin-releasing Hormone; AMH: Anti-Müller-Hormon; FSH: Follikel-stimulierendes Hormon; PPP: Per-Protokoll-Population; ET: Embryotransfer; CPR: Klinische Geburtenrate; IVF: In-vitro-Fertilisation

a Bei einem Patienten traten zwei nicht schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf (Ovarielles Hyperstimulationssyndrom und Gebärmutterpolyp)

1 Blumenauer V et al. J Reproduktionsmed Endokrinol 2018;15:216. 2 D-I-R Deutsches IVF-Register (D-I-R). Kurz und knapp – Die Jahre 2017 und 2018 im Deutschen IVF-Register (D-I-R). J Reproduktionsmed Endokrinol 2019;16(6). 3 Strowitzki T et al. Reprod Biol Endocrinol 2016;14(1):31. 4 Zitoun P et al. Int J Women's Health 2019;11:11–21.

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml, Ovaleap 450 I.E./0,75 ml, Ovaleap 900 I.E./1,5 ml Injektionslösung

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG. Wirkstoff: Follitropin alfa. **Zus.:** 300 I.E./0,5 ml: Jede Patr. enth. 300 I.E. (entspr. 22 µg) Follitropin alfa in 0,5 ml. 450 I.E./0,75 ml: Jede Patr. enth. 450 I.E. (entspr. 33 µg) Follitropin alfa in 0,75 ml. 900 I.E./1,5 ml: Jede Patr. enth. 900 I.E. (entspr. 66 µg) Follitropin alfa in 1,5 ml. **Sonst. Bestandt.:** Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumhydroxid (2 M, zur pH-Einstellung), Mannitol, Methionin, Polysorbat 20, Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid, Wasser f. Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Anovulation (einschl. PCOS) b. Frauen, d. auf e. Behndl. mit Clomifencitrat nicht angespr. haben. Stimulation e. multifollikulären Entwickl. b. Frauen, d. sich e. Superovulation z. Vorbereitung auf e. ART, wie IVF, intratub. Gametentransfer od. Zygotenttransfer unterziehen. **Zus. mit LH z. Stimulation d. Follikelreifung** b. Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel. **Zus. mit hCG z. Stimulation d. Spermatogenese** b. hypogonadotropem Hypogonadismus b. Männern. **GEGENANZEIGEN:** Überempf. gg. Follitropin alfa, FSH od. einen der sonst. Bestandt., Tumoren d. Hypothalamus od. der Hypophyse, Vergr. der Ovarien od. Ovarialzysten, die nicht auf e. PCOS beruhen, gyn. Blutungen unbek. Ursache, Ovarial-, Uterus- od. Mammakarzinom, primäre Ovarialinsuff. Missb. d. Sexualorgane od. fibröse Tumoren des Uterus, die eine Schwangerschaft unmögl. machen, prim. testik. Insuff. **NEBENWIRKUNGEN:** sehr häufig: Kopfschm., Ovarialzysten, Rkt. an d. Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung d. Injektionsstelle). häufig: Akne, Gynäkomastie, Varikozele, Gewichtszunahme, Bauchschm., aufgeblähter Bauch, abd. Beschw., Übelk., Erbr., Diarrhoe, leichtes od. mittelschweres OHSS. Gelegentlich: schweres OHSS. Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit e. schweren OHSS. Sehr selten: Thromboembolien (sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von e. OHSS), leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. anaphylaktischer Reaktionen u. Schock, Exazerbation od. Verstärkung v. Asthma.

Inhaber der Zulassung: Theramex Ireland Limited, 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 YE64 Irland.

Stand der Information: Juli 2019. **Verschreibungspflichtig.**

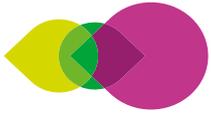


Der Ovaleap Pen®

Gut durchdachtes Design



ovaleap®
follitropin alfa



Ovaleap® – ein Pen, der überzeugt. In Design und Funktion.

Patientinnenfreundlicher Pen
zur einfachen subkutanen Selbstinjektion¹

- Ein einfach zu bedienender, seitlicher Injektions-Auslöseschieber
- Eine einfache Dosiseinstellung
- Eine handliche Korrekturtaste

Jedes Element des Ovaleap Pen® ist abgestimmt auf die Bedürfnisse Ihrer Patientin.

Deutsche Medikamentenentwicklung
trifft auf englische Innovation

Während unsere Experten in Ulm, unter Berücksichtigung von EU-Standards für Biosimilars, die aktive Substanz von Ovaleap® (r-FSH) herstellen,² produziert in Großbritannien der renommierte Medizinprodukte-Hersteller Owen Mumford den Ovaleap Pen® zum Mehrfachgebrauch, ebenfalls nach europäischen Anforderungen.¹



Eine zunehmende Präsenz

2015

Ovaleap® wird in Deutschland eingeführt.

2016

Ovaleap® steht in 15 weiteren europäischen Ländern inklusive Italien, Spanien, Frankreich und Großbritannien zur Verfügung.

2017

Ovaleap® ist jetzt auch in Rumänien, Norwegen, Ungarn, Luxemburg und Israel im Handel.

2018

Ovaleap® ist in über 70 % der europäischen Länder verfügbar.
Eine gut etablierte Fertilitätsbehandlung.

Ovaleap® – für die gleichen Indikationen zugelassen wie das Referenzprodukt



Bei Frauen

- Eine Behandlung mit Ovaleap® mit anschließender Ovulationsauslösung durch humanes Choriongonadotropin (hCG) ist indiziert zur Stimulation des Follikelwachstums und der Ovulation bei Frauen mit hypothalamisch-hypophysärer Dysfunktion, die eine Oligomenorrhö oder eine Amenorrhö aufweisen. Diese Frauen werden der WHO-Gruppe II zugeordnet. Sie erhalten üblicherweise Clomifencitrat als Primärtherapie. Sie weisen eine endogene Östrogenproduktion auf und menstruieren daher entweder spontan oder nach Gestagengabe. Viele dieser Patientinnen weisen ein polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) auf.
- Ovaleap® ist indiziert zu einer gezielten, multifollikulären ovariellen Stimulation bei Frauen, die an ärztlich assistierten Reproduktionsprogrammen teilnehmen, wie In-vitro-Fertilisation (IVF), intratubarem Gametentransfer oder intratubarem Zygotentransfer.
- Ovaleap® wird zusammen mit einer Zubereitung aus luteinisierendem Hormon (LH) zur Stimulation der Follikelreifung bei Frauen angewendet, die einen schweren LH- und FSH-Mangel aufweisen. In klinischen Studien wurden diese Patientinnen durch einen endogenen LH-Serumspiegel $<1,2$ I.E./l definiert.



Bei Männern

- Ovaleap® wird zusammen mit humanem Choriongonadotropin zur Stimulation der Spermatogenese bei Männern angewendet, die an angeborenem oder erworbenem hypogonadotropen Hypogonadismus leiden.

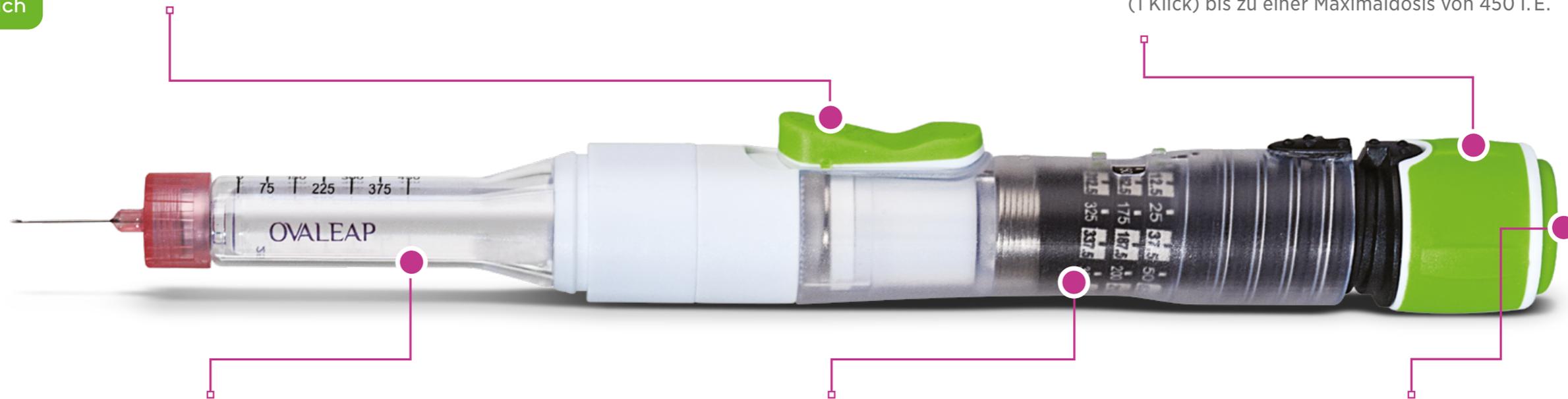
Zum
Mehrfachgebrauch

Einfacher seitlicher Injektions-Auslöseschieber

Durch den einfach zu bedienenden Schiebeknopf muss die Patientin keinen unnötigen Druck auf den oberen Teil des Pens ausüben.

Dosierrad: einfache Dosiseinstellung

Erlaubt eine einfache Dosiseinstellung mit einer niedrigen Startdosis ab 12,5 I. E. Weitere Dosiserhöhungen sind in 6,25 I. E.-Schritten möglich (1 Klick) bis zu einer Maximaldosis von 450 I. E.



Transparenter Patronenhalter

Die aufgedruckte Skala auf dem Patronenhalter hilft, die Menge des verbliebenen Medikaments zu überprüfen.

Gut lesbare Dosisanzeige

Das große Fenster zeigt die zu verabreichende Dosis an. Jede Linie (jeder Klick) zwischen den Dosiszahlen bedeutet eine Erhöhung um 6,25 I. E.

Handliche Korrekturtaste

Gewährleistet eine schnelle und einfache Dosiskorrektur.



Der Pen ist kompatibel mit allen 3 Dosispatronen

- 900 I.E./1,5 ml 
- 300 I.E./0,5 ml 
- 450 I.E./0,75 ml 

1 Gebrauchsinformation Ovaleap Pen®, Stand 07/2019.

2 Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals. Prepared jointly by the European Medicines Agency and the European Commission. 2017.

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml, Ovaleap 450 I.E./0,75 ml, Ovaleap 900 I.E./1,5 ml Injektionslösung

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG. Wirkstoff: Follitropin alfa. **Zus.:** 300 I.E./0,5 ml: Jede Patr. enth. 300 I.E. (entspr. 22 µg) Follitropin alfa in 0,5 ml. 450 I.E./0,75 ml: Jede Patr. enth. 450 I.E. (entspr. 33 µg) Follitropin alfa in 0,75 ml. 900 I.E./1,5 ml: Jede Patr. enth. 900 I.E. (entspr. 66 µg) Follitropin alfa in 1,5 ml. **Sonst. Bestandt.:** Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumhydroxid (2 M, zur pH-Einstellung), Mannitol, Methionin, Polysorbat 20, Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid, Wasser f. Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Anovulation (einschl. PCOS) b. Frauen, d. auf e. Behandl. mit Clomifencitrat nicht angespr. haben. Stimulation e. multifollikulären Entwickl. b. Frauen, d. sich e. Superovulation z. Vorbereitung auf e. ART, wie IVF, intratub. Gametentransfer od. Zygotentransfer unterziehen. Zus. mit LH z. Stimulation d. Follikelreifung b. Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel. Zus. mit hCG z. Stimulation d. Spermatogenese b. hypogonadotropem Hypogonadismus b. Männern. **GEGENANZEIGEN:** Überempf. gg. Follitropin alfa, FSH od. einen der sonst. Bestandt., Tumoren d. Hypothalamus od. der Hypophyse, Vergr. der Ovarien od. Ovarialzysten, die nicht auf e. PCOS beruhen, gyn. Blutungen unbek. Ursache, Ovarial-, Uterus- od. Mammakarzinom, primäre Ovarialinsuff. Missb. d. Sexualorgane od. fibröse Tumoren des Uterus, die eine Schwangerschaft unmögl. machen, prim. testik. Insuff. **NEBENWIRKUNGEN:** sehr häufig: Kopfschm., Ovarialzysten, Rkt. an d. Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung d. Injektionsstelle). häufig: Akne, Gynäkomastie, Varikozele, Gewichtszunahme, Bauchschm., aufgeblähter Bauch, abd. Beschw., Übelk., Erbr., Diarrhoe, leichtes od. mittelschweres OHSS. Gelegentlich: schweres OHSS. Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit e. schweren OHSS. Sehr selten: Thromboembolien (sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von e. OHSS), leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. anaphylaktischer Reaktionen u. Schock, Exazerbation od. Verstärkung v. Asthma.

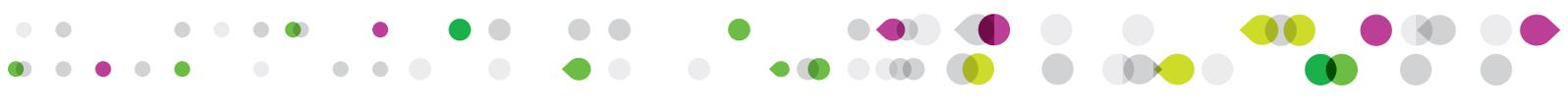
Inhaber der Zulassung: Theramex Ireland Limited, 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 YE64 Irland.

Stand der Information: Juli 2019. **Verschreibungspflichtig.**

Sicherheit von OVALEAP® (FOLLITROPIN ALFA) bei unfruchtbaren Frauen, die sich einer Superovulation für assistierte Reproduktions-techniken unterziehen (SOFIA): eine multinationale, vergleichende prospektive Kohortenstudie

Sigal Kaplan, Rachel Levy-Toledano, Miranda Davies, Debabrata Roy, Colin M Howles, Amir Lass

Front Endocrinol (Lausanne) 2021;12:632674.



Zielsetzung

Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit und Effektivität von Ovaleap® im Vergleich zu Gonal-f® in einem Behandlungszyklus in der klinischen Routinepraxis zu beurteilen.

Studienaufbau

SOFIA war eine prospektive Kohortenstudie, die in sechs europäischen Ländern durchgeführt wurde. Geeignete Patientinnen waren unfruchtbare Frauen, die sich einer Superovulation für eine assistierte Reproduktionstechnik unterzogen. Ihnen wurde entweder Ovaleap® oder Gonal-f® zur Ovarialstimulation verabreicht, und sie hatten noch nie zuvor eine Therapie mit follikelstimulierendem Hormon erhalten. Es wurde im Verhältnis 1:1 rekrutiert.

Der primäre Endpunkt war die Inzidenzrate des ovariellen Hyperstimulationssyndroms (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) und der sekundäre Endpunkt war der Schweregrad des OHSS (Grad I, II, III).

Die Auswirkung von Risikofaktoren oder potenziellen Störfaktoren auf die Odds Ratio für die OHSS-Inzidenz sowie der Behandlungseffekt auf die OHSS-Inzidenz wurden mithilfe einer univariaten logistischen Regressionsanalyse untersucht. Auch Schwangerschaft und Lebendgeburtenraten wurden erfasst.

Ergebnisse

Für die Analyse geeignet waren insgesamt 408 Frauen, die Ovaleap® erhalten hatten, und 409 Frauen, die Gonal-f® erhielten.

Die Inzidenzrate des OHSS betrug 5,1 % (95 %-KI: 3,4–7,7) in der Ovaleap®-Kohorte und 3,2 % (95 %-KI: 1,9–5,4) in der Gonal-f®-Kohorte. Dieser Unterschied in der Inzidenzrate zwischen den beiden Kohorten war nicht statistisch signifikant, und zwar weder vor ($p = 0,159$) noch nach der univariaten Adjustierung für jeden potenziellen Störfaktor ($p > 0,05$).

Die Inzidenzrate der Schweregrade des OHSS war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (3,4 % versus 2,0 % für Grad I, 1,2 % versus 1,0 % für Grad II und 0,5 % versus 0,2 % für Grad III in der Ovaleap®- bzw. Gonal-f®-Kohorte, siehe Tabelle 1) und wies keine signifikante statistische Differenz auf ($p = 0,865$ für alle Grade).

Bei Patientinnen, bei denen ein Embryotransfer stattfand, lagen die klinischen Schwangerschaftsraten in den beiden Kohorten bei 33 % bzw. 31 % und die Lebendgeburtenrate bei 27 % bzw. 26 %, wie den Abbildungen 1 bzw. 2 zu entnehmen ist.

Abbildung 1

Klinische Schwangerschaftsrate

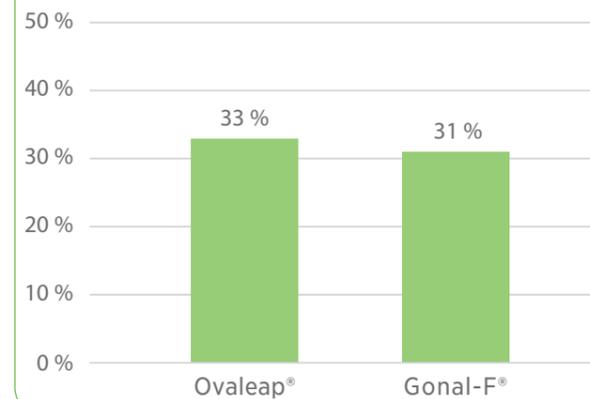


Abbildung 2

Lebendgeburtenraten

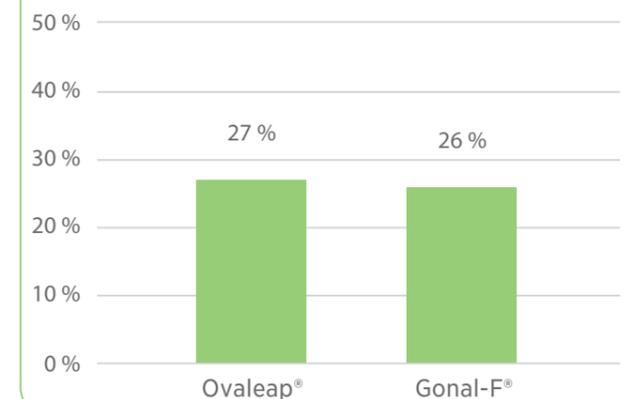


Tabelle 1. Schweregrade des ovariellen Hyperstimulationssyndroms für Ovaleap® und Gonal-f® gemäß Kriterien der Expertengruppe der World Health Organization (WHO), SOFIA-Studie

Schweregrad des OHSS	Ovaleap®	Gonal-f®	p-Wert
	N = 408	N = 409	
	n (%)	n (%)	
Patientinnen insgesamt mit OHSS	21 (5,1)	13 (3,2)	
Grade I (leicht)	14 (3,4)	8 (2,0)	0,865
Grade II (mäßig)	5 (1,2)	4 (1,0)	0,865
Grade III (schwerwiegend)	2 (0,5)	1 (0,2)	0,865

Abkürzung: n = Anzahl, OHSS = ovariell Hyperstimulationssyndrom (ovarian hyperstimulation syndrome)
Die Anzahl der Patienten (N) der jeweiligen Gruppe wurde als Nenner für die Berechnung der Prozentsätze verwendet.

Schlussfolgerung

Die Erkenntnisse der SOFIA-Studie zeigen, dass die Inzidenzraten für OHSS und der Schweregrad von OHSS sowie die Schwangerschaftsraten und die Lebendgeburtenraten bei Behandlungen mit Ovaleap® und Gonal-f® vergleichbar sind und bekräftigen die Sicherheit und Effektivität von Ovaleap® als Biosimilar für Gonal-f®.

AMH: Anti-Müller-Hormon; **ASRM:** American Society for Reproductive Medicine; **ET:** Embryotransfer; **FSH:** Follikel-stimulierendes Hormon; **GnRH:** Gonadotropin-Releasing-Hormon; **ICSI:** intrazytoplasmatische Spermieninjektion; **SD:** Standardabweichung

Ovaleap 300 I.E./0,5 ml, Ovaleap 450 I.E./0,75 ml, Ovaleap 900 I.E./1,5 ml Injektionslösung

QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG. Wirkstoff: Follitropin alfa. **Zus.:** 300 I.E./0,5 ml: Jede Patr. enth. 300 I.E. (entspr. 22 µg) Follitropin alfa in 0,5 ml. 450 I.E./0,75 ml: Jede Patr. enth. 450 I.E. (entspr. 33 µg) Follitropin alfa in 0,75 ml. 900 I.E./1,5 ml: Jede Patr. enth. 900 I.E. (entspr. 66 µg) Follitropin alfa in 1,5 ml. **Sonst. Bestandt.:** Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumhydroxid (2 M, zur pH-Einstellung), Mannitol, Methionin, Polysorbat 20, Benzylalkohol, Benzalkoniumchlorid, Wasser f. Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Anovulation (einschl. PCOS) b. Frauen, d. auf e. Behndl. mit Clomifencitrat nicht angespr. haben. Stimulation e. multifollikulären Entwickl. b. Frauen, d. sich e. Superovulation z. Vorbereitung auf e. ART, wie IVF, intratub. Gametentransfer od. Zygotentransfer unterziehen. Zus. mit LH z. Stimulation d. Follikelreifung b. Frauen mit schwerem LH- und FSH-Mangel. Zus. mit hCG z. Stimulation d. Spermatogenese b. hypogonadotropem Hypogonadismus b. Männern. **GEGENANZEIGEN:** Überempf. gg. Follitropin alfa, FSH od. einen der sonst. Bestandt., Tumoren d. Hypothalamus od. der Hypophyse, Vergr. der Ovarien od. Ovarialzysten, die nicht auf e. PCOS beruhen, gyn. Blutungen unbek. Ursache, Ovarial-, Uterus- od. Mammakarzinom, primäre Ovarialinsuff. Missb. d. Sexualorgane od. fibröse Tumoren des Uterus, die eine Schwangerschaft unmögl. machen, prim. testik. Insuff. **NEBENWIRKUNGEN:** sehr häufig: Kopfschm., Ovarialzysten, Rkt. an d. Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Rötung, Bluterguss, Schwellung und/oder Reizung d. Injektionsstelle). häufig: Akne, Gynäkomastie, Varikozele, Gewichtszunahme, Bauchschm., aufgeblähter Bauch, abd. Beschw., Übelk., Erbr., Diarrhoe, leichtes od. mittelschweres OHSS. Gelegentlich: schweres OHSS. Selten: Komplikationen in Zusammenhang mit e. schweren OHSS. Sehr selten: Thromboembolien (sowohl in Zusammenhang mit als auch unabhängig von e. OHSS), leichte bis schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. anaphylaktischer Reaktionen u. Schock, Exazerbation od. Verstärkung v. Asthma.

Inhaber der Zulassung: Theramex Ireland Limited, 3rd Floor, Kilmore House, Park Lane, Spencer Dock, Dublin 1, D01 YE64 Irland.
Stand der Information: Juli 2019. **Verschreibungspflichtig.**

