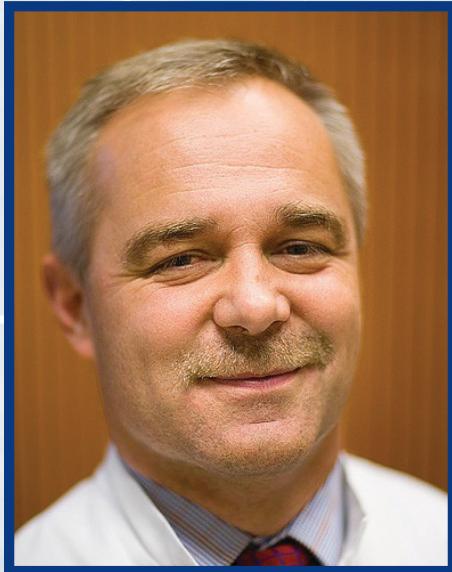




## Assoc. Prof. Niklas Simberg, M.D., Ph.D.



Dr. Niklas Henrik Simberg sa narodil 22.10.1956 vo Fínsku. Štúdium medicíny absolvoval na Univerzite v Turku vo Fínsku. V roku 1992 ukončil 6-ročné štúdium v špecializačnom programe v odbore Gynekológia a pôrodníctvo na Univerzite v Helsinkách. V roku 1995 sa stal subspecialistom pre gynekologickú endokrinológiu po absolvovaní 2-ročnej stáže na tej istej univerzite. V roku 2001 získal akademický titul docenta v odbore Gynekológia a pôrodníctvo na Uppsalskej univerzite vo Švédsku. V rokoch 1984 – 1986 sa zúčastnil na postgraduálnej stáži v Centre pre reprodukčnú endokrinológiu na Kalifornskej univerzite v San Franciscu, USA. V rokoch 1997 – 2001 pracoval ako vedúci Centra pre reprodukciu Oddelenia gynekológie a pôrodníctva v Univerzitnej nemocnici v Uppsale. V rokoch 2001-2013 bol vedúcim kliniky a riaditeľom Oy Fertinova Ltd, Infertility Clinic v Helsinkách vo Fínsku. V súčasnosti pracuje vo funkcii špecialistu pre infertilitu a ako riaditeľ Centra Graviditas Fertility v Helsinkách.

Dr. Simberg sa venuje rôznym výskumným projektom, a to hlavne v oblasti klinického výskumu liečiv. Publikoval 34 pôvodných článkov a 41 abstraktov a venuje sa aj práci recenzenta pre odborné lekárske časopisy.

Dr. Niklas Henrik Simberg was born on 22 Oct 1956 in Finland. He studied medicine at the University of Turku, Finland. In 1992 he completed a 6-year training program to be a specialist in Obstetrics and Gynaecology at the University of Helsinki, Finland. In 1995 he became a sub-specialist in Gynaecologic Endocrinology after a 2-year training programme at the same university. In 2001 he earned a university degree of Associate Professor in Obstetrics and Gynaecology from the Uppsala University, Sweden. In 1984 – 1986 he worked as a postdoctoral fellow at the Reproductive Endocrinology Centre, University of California, San Francisco, U.S.A. In 1997 – 2001 he worked as Head of the Centre for Reproduction at the Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital, Uppsala, Sweden. In 2001 – 2013 he was Head of the Clinic and Managing Director in Oy Fertinova Ltd, Infertility Clinic, Helsinki, Finland. Currently he is Infertility Specialist and Medical Director of the Graviditas Fertility Centre Helsinki, Finland.

Dr. Simberg has been involved in various research projects and clinical drug research in particular. He has published 34 original articles and 41 abstracts and works as a reviewer for professional medical journals.

# Niklas Simberg

Špecialista na liečbu infertilitu, riaditeľ kliniky Graviditas Fertility Clinic v Helsinkách, Fínsko  
Infertility Specialist and Medical Director, Graviditas Fertility Center, Helsinki, Finland



## Korifolitropín alfa - od začiatku po súčasnosť

## Corifollitropin alfa - from beginning to the present day

Korifolitropín alfa je prvá molekula v novej skupine liekov nazývaných „podporné stimulátory folikulov“. Je to rekombinantný glykoproteín vyrobený pridaním karboxylového konca beta podjednotky ľudského choriového gonadotropínu (hCG) ku koncu beta podjednotky ľudského folikulo-stimulačného hormónu (FSH). To zvyšuje jeho eliminačný polčas na 69 hodín. V klinickej praxi jedna injekcia korifolitropínu alfa na začiatku riadenej ovariálnej hyperstimulácie (COS) GnRH antagonistovým protokolom v IVF cykle nahradza 7 injekcií rFSH podávaných každý deň. Účinok korifolitropínu alfa bol hodnotený vo veľkých klinických štúdiach v takmer 3 000 IVF cykloch. Tieto zistili výrazne vyšší počet získaných oocytov vo vete s korifolitropínom alfa. Pri hodnotení „fertilization rate“, „implantation rate“, počtu pokračujúcich alebo vitálnych klinických gravidít na jeden začatý cyklus a pri hodnotení bezpečnosti (vrátane rizika OHSS), tieto štúdie dokázali, že korifolitropín alfa v porovnaní s každodennou aplikáciou rFSH účinkuje rovnako dobre.

Chceli sme zistiť, ako korifolitropín alfa účinkuje v bežnej klinickej praxi. Jeho použitie bolo indikované v GnRH antagonistovom protokole u pacientok s počtom antrálnych folikulov (AFC) < 20. To znamená, že pacientky s PCO alebo PCOS (syndróm polycystických vaječníkov), alebo iným známym rizikom vzniku OHSS boli zo štúdie vyradené. Žiadne iné obmedzenia neboli stanovené. Korifolitropín alfa bol injekčne podaný 2. alebo 3. deň cyklu; s podávaním GnRH antagonistu (ganirelix 0,25 mg/d) sa začalo na 5. deň stimulácie a pokračovalo sa až do dňa podania hCG. Prvé (a vo väčšine prípadov jediné) ultrazvukové vyšetrenie sa urobilo na 7. alebo 8. deň stimulácie. Na základe výsledku ultrazvukového vyšetrenia stimulácia v prípade potreby pokračovala každodennou aplikáciou rFSH od 8. dňa stimulácie, pokiaľ sa nedosiahlo kritérium pre podanie hCG (3 folikuly  $\geq$  17 mm alebo deň potom). Na indukciu ovulácie sa použil hCG 5000 IU a o 36 hodín nasledoval odber oocytov. Pacientky podstúpili IVF alebo ICSI, transfer jedného alebo dvoch embrií sa vykonal na 3. alebo 5. deň po odberze oocytov a luteálna fáza bola podporená podávaním mikronizovaného progesterónu (600 mg/d vaginálne). Tehotenský test z moču sa vykonal o dva týždne po embryotransferze a v prípade pozitívneho výsledku sa v 7. týždni gravidity uskutočnilo prvé ultrazvukové vyšetrenie na potvrdenie vitality plodu. Uvádzame výsledky z našich prvých 122 cyklov s korifolitropínom alfa (85 cyklov s korifolitropínom alfa 150 µg a 37 cyklov so 100 µg). Priemerný vek pacientok bol 35 rokov (26 - 43 rokov); väčšinou išlo o pacientky s primárnom sterilitou v prvom cykle IVF. Priemerná telesná hmotnosť bola 72 kg (150 µg) a 55 kg (100 µg) a priemerný AFC bol 15. Získali sme v priemere 14 oocytov; „fertilization rate“ bol 69% (IVF) a 72% (ICSI). Embryo transfer sa urobil v 90% začatých cyklov. Elektívny transfer jedného embrija sa urobil takmer v 5% cyklov a v 70% cyklov sme mali nadpočetné množstvo embrií vhodných na kryoprezerváciu (vitrifikáciu). „Ongoing pregnancy rate/ET“ bol 28,6% a kumulatívny „ongoing pregnancy rate“ (čerstvé + zmrazené/rozmrznené) je zatiaľ 37,5%. Vyskytli sa dva prípady ľahkého OHSS (1,6%). Naše výsledky vrátane rizika výskytu OHSS sú úplne v súlade s výsledkami z veľkých klinických štúdií. Záverom, korifolitropín alfa sa môže použiť v bežnej klinickej praxi na riadenú ovariálnu hyperstimuláciu v IVF cykle vo všetkých kategóriях pacientok, pokiaľ je AFC < 20. „Pregnancy rate“ je porovnatelný s protokolom s dennou aplikáciou rFSH a poskytuje spolochlívý profil bezpečnosti. Pacientky preferujú korifolitropín alfa kvôli jednoduchému protokolu liečby a menšemu počtu aplikovaných injekcií.

Corifollitropin alfa is the first molecule in a new group of drugs called "sustained follicle stimulants". It is a recombinant glycoprotein manufactured by adding the carboxyl terminal end of the human chorionic gonadotrophin (hCG) beta-subunit to the end of the beta-subunit of the human follicle stimulating hormone (FSH). This increases its half-life to about 69 hours. In clinical practice one injection of corifollitropin alfa replaces 7 daily injections of rFSH in the beginning of the controlled ovarian stimulation (COS) for IVF in an antagonist protocol. Corifollitropin alfa has been studied extensively in large clinical trials in close to 3,000 IVF cycles. They showed a significantly higher number of oocytes in the corifollitropin alfa arm. For fertilization and implantation rates, ongoing or vital pregnancy rates per started cycle and safety (including OHSS risk) the studies have proved that corifollitropin alfa performs equally well compared to daily rFSH injections. We wanted to see how corifollitropin alfa performs in routine clinical practice. It was used according to the label in an antagonist protocol for patients with antral follicle count (AFC) < 20. This means that patients with PCO or PCOS, or other known risk for OHSS were excluded. No further limitations were set. Corifollitropin alfa was injected in cycle day 2 or 3 and GnRH antagonist injections (ganirelix 0.25 mg/d) started on stimulation day 5 and continued to the day of hCG. The first (and in most cases only) ultrasound examination was performed on stimulation day 7 or 8. Based on the ultrasound result the stimulation was then continued if needed with daily rFSH injections from stimulation day 8 until the criterion for hCG was reached (3 follicles  $\geq$  17 mm or the day thereafter). Final oocyte maturation was induced with hCG 5000 IU and oocytes were collected 36 hours later. Patients underwent IVF or ICSI, single or double embryo transfer was performed on day 3 or day 5 and luteal phase was supported with micronized progesterone (600 mg/d vaginally). A urine pregnancy test was performed two weeks after embryo transfer and when positive the first ultrasound was done in week 7 to confirm vital pregnancy. We show the results from our first 122 corifollitropin alfa cycles (85 cycles with corifollitropin alfa 150 µg and 37 cycles with 100 µg). The mean age of the patients was 35 years (range 26-43); the majority of the patients had primary infertility and was in their first IVF cycle. The average weight of the patients was 72 kg (150 µg) and 55 kg (100 µg) and the average AFC 15. We collected on average 14 oocytes; the fertilization rate was 69% (IVF) and 72% (ICSI). Embryo transfer was done in 90% of the started cycles. Elective single embryo transfer was performed in almost 5% of the cycles and in 70% of the cycles we had supernumerary embryos for cryopreservation (vitrification). The ongoing pregnancy rate/ET was 28.6% and the cumulative ongoing pregnancy rate (fresh + frozen/thawed) is so far 37.5%. We had two cases of moderate OHSS (1.6%). Our results, including the OHSS risk, are well in line with the results from the large clinical trials. In conclusion, corifollitropin alfa can be used in daily clinical practice for COH prior to IVF in all patient categories as long as AFC is < 20. It gives comparable pregnancy rates compared to daily rFSH injections and has a good safety profile. It is preferred by patients due to easy treatment protocol and less injections.



VITA NOVA