

Public Assessment Report

CHORIOMON

INFORMASI PRODUK

Nama obat	: Choriomon
Bentuk sediaan	: Serbuk Injeksi + Pelarut
Zat aktif	: Tiap vial mengandung : Human chorionic gonadotrophin 5000 IU
Kemasan	: Dus, 1 vial @ 5000 IU + 1 ampul pelarut @ 1 mL
Pendaftar	: Dexa Medica
Produsen	: Diproduksi dan dikemas oleh Ibsa Institut Biochimique SA, Lamone, Switzerland. Dirilis oleh Ibsa Institut Biochimique SA, Pazzallo, Switzerland.
Kategori Registrasi	: Produk Biologi Baru
Indikasi yang diajukan:	: <i>For Assisted Reproductive Technology (ART) program, such as in vitro fertilisation: triggering of final follicular maturation and luteinisation after stimulation of follicle growth.</i>
Posologi yang diajukan	: <i>For Assisted Reproductive Technology (ART) program, such as in vitro fertilisation (IVF): Two vials (10,000 IU) of CHORIOMON are administered 24 to 48 hours after the last administration of an FSH- or hMG preparation, i.e. when optimal stimulation of follicular growth is achieved.</i>

Posology

Paediatric population

The product is not intended for paediatric use

Method of administration

*CHORIOMON can be injected subcutaneously. The solution is obtained by
combining the solvent with the powder and must be used immediately after
preparation.*

PENGANTAR

Gonadotropin adalah hormon glikoprotein alami yang diperlukan untuk ovulasi, spermatogenesis, dan biosintesis estrogen, progesteron, dan androgen. Preparat gonadotropin manusia yang tersedia saat ini diekstraksi dari urine wanita yang diperoleh setelah menopause (gonadotropin menopause manusia, Menotropin, hMG) atau selama trimester pertama kehamilan (gonadotropin korionik manusia, hCG).

Preparat hCG dimaksudkan untuk pengobatan gangguan kesuburan yang disebabkan oleh stimulasi gonadotropin yang tidak memadai pada gonad serta untuk hiperstimulasi ovarium terkontrol dalam program reproduksi yang dibantu medis, seperti fertilisasi in vitro (IVF).

hCG adalah hormon peptida yang diproduksi selama kehamilan, yang dibuat oleh embrio segera setelah konsepsi dan kemudian oleh trofoblas (bagian dari plasenta). Peranannya adalah mencegah penurunan corpus luteum ovarium dan dengan demikian menjaga produksi progesteron yang penting untuk kehamilan pada manusia.

ASPEK MUTU

Produk jadi Choriomon disediakan dalam bentuk serbuk injeksi, mengandung Human Chorionic Gonadotrophin 5,000 IU. Produk ini harus disimpan pada suhu di bawah 25°C. Serbuk injeksi dikemas dalam vial tipe 1. Obat jadi mengandung eksipien yang terdiri atas:

Serbuk injeksi dalam vial : lactose monohydrate.

Pelarut dalam ampul : sodium chloride dan *water for injection*.

Zat Aktif

Zat aktif diproduksi di Ibsa Institut Biochimique SA, Switzerland. Secara garis besar, proses produksi zat aktif terdiri atas hCG yang diekstraksi dari urin wanita hamil yang dikumpulkan di Tiongkok di bawah tanggung jawab Qingdao Huashan Biochemicals Co Ltd, kemudian dimurnikan (dalam *water for injection*). Parameter proses yang kritis, uji IPC dan release telah ditetapkan untuk mengendalikan proses. Kontrol terhadap tahapan kritis dalam proses produksi ditetapkan.

Validasi proses produksi zat aktif dilakukan dengan menggunakan 3 (tiga) betas dengan hasil yang menunjukkan kemampuan proses menghasilkan zat aktif dengan kriteria penerimaan yang ditetapkan. Karakterisasi terhadap zat aktif telah dilakukan secara memadai. Impurities telah diidentifikasi dan kadarnya terkontrol secara memadai baik melalui proses produksi maupun dengan kontrol pada saat release zat aktif.

Spesifikasi zat aktif telah ditetapkan mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria

penerimaan. Informasi prosedur uji diserahkan serta telah divalidasi. Data stabilitas yang diserahkan adalah studi stabilitas pada kondisi penyimpanan $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ dimana zat aktif stabil selama 24 bulan pada kondisi penyimpanan tersebut.

Obat Jadi

Obat jadi diproduksi di Ibsa Institut Biochimique SA, Switzerland.

Produk jadi diproduksi dengan skala 94,500,000 IU hingga 349,125,000 IU menghasilkan 18,000 vial hingga 66,500 vial produk jadi.

Proses produksi secara umum terdiri atas tahap *blending* zat aktif dengan eksipien, *sterile filtration*, *filling*, *lyophilisation*, *stoppering vial*, *capping*, *visual inspection*, dan inspeksi produk untuk *secondary packaging*. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan. Validasi terhadap proses produksi telah dilakukan dengan ukuran bets 18,000 vial; 36,000 vial dan 66,500 vial masing-masing 3 bets. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan.

Spesifikasi obat jadi telah ditetapkan, mencakup parameter uji, informasi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi.

Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 25°C .

Kesimpulan

Dari aspek mutu, produk ini dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK KHASIAT DAN KEAMANAN

Studi Non-Klinik

Data non klinik diperoleh dari literatur dengan ringkasan sebagai berikut :

- Farmakodinamik :
 - Induksi ovulasi telah dilakukan dengan menggunakan hCG selama bertahun-tahun. Bukti yang tersedia dalam sejumlah literatur telah menunjukkan bahwa hCG efektif dalam menginduksi ovulasi pada hewan.
 - Pemberian hCG meningkatkan kualitas oosit dan fertility rate dan pemberian dosis tunggal hCG pada tikus betina dewasa memperbaiki pola ovulasi berikutnya.
- Farmakokinetik
 - Human chorionic gonadotropin telah terbukti cepat diserap pada hewan. Setelah penyerapan yang cepat, hCG didistribusikan terutama ke gonad dan tetap dalam sirkulasi untuk waktu yang lama, setelah itu dimetabolisme menjadi sejumlah fragmen yang berbeda di mana fragmen inti hCG- β merupakan metabolit yang mendominasi.
- Toksikologi
 - Berdasarkan informasi non-klinis yang tersedia, tidak ada isu keamanan pada pemberian 5,000-10,000 IU HCG-IBSA.

Data Klinik

1. Justifikasi untuk menentukan pilihan dosis yang optimal.
Dosis 5,000 IU dan 10,000 IU yang diajukan didasarkan pada studi terpublikasi *Abdallah et al, 1987* yang menggunakan produk hCG dari Serono Laboratories UK yang menunjukkan *sucessfull egg recovery* tidak berbeda bermakna antara dosis 5,000 IU dan 10,000 IU (95.5% vs 98.1%, $p < 0.0001$). Studi terpublikasi *Kolb, 2015* yang menggunakan produk hCG dari Ferring (Novarel) menunjukkan dari 187 penerima dosis 5,000 IU dan 1,008 penerima dosis 10,000 IU, rata-rata hasil oosit lebih tinggi di antara pasien yang menerima 5,000 IU hCG (18.7 oosit) dibandingkan dengan mereka yang menerima 10,000 IU (12.8 oosit; $P < 0.0001$). Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam *pregnancy rate* antara 5,000 IU dan 10,000 kelompok IU (42.8% vs 40.8%, $p = 0.724$).
2. Studi 18CH-hCG09. *Comparative bioavailability study of Choriomon® (IBSA) versus a marketed hCG formulation, following subcutaneous administration in healthy women (Swiss, 2018-2019).*
Tujuan studi menilai bioavailabilitas hCG setelah injeksi subkutan tunggal produk uji dan produk pembanding pada wanita sehat. Tujuan sekunder adalah menilai profil PK, keamanan dan tolerabilitas setelah injeksi subkutan tunggal produk uji dan produk pembanding. Disain studi *single dose, open-label, randomized, two-period, two-way cross-over, bioavailability study*. Studi melibatkan 26 subjek. Dua puluh enam (26) subjek dirandomisasi sesuai rencana, agar setidaknya terdapat 24 subjek dalam

set PK. Seluruh 26 subjek yang dirandomisasi menyelesaikan studi sesuai protokol dan dimasukkan dalam analisis keamanan. Dua puluh empat (24) dari 26 peserta yang menyelesaikan studi dimasukkan dalam set PK, sedangkan 2 subjek dikeluarkan setelah bioanalisis sesuai dengan spesifikasi protokol. Subjek mendapatkan Choriomon®; 10,000 IU dan Ovitrelle®; 6,500 subkutan.

3. Studi 04CH/hCG-02. A prospective, randomised, controlled clinical study on the assessment of tolerance and clinical equivalence of hCG-IBSA (IBSA) versus Ovitrelle (Serono), both administered subcutaneously in women undergoing in vitro fertilization (IVF) (Swiss, 2005-2007).

Tujuan studi untuk menilai evaluasi efikasi klinik klinis (dalam hal jumlah oosit yang diambil) antara Choriomon vs Ovitrelle pada pasien yang menjalani IVF serta evaluasi profil keamanan dan tolerabilitas pada wanita 18-40 tahun yang menjalani stimulasi ovarian untuk IVF dengan atau tanpa ICSI.

Disain studi *prospective, multicentre, Investigator blinded, randomised, controlled, non-inferiority phase III clinical trial*. Setelah persetujuan tertulis dan penilaian kriteria inklusi/eksklusi, pasien menjalani protokol *down-regulation* standar yang panjang menggunakan analog GnRH yang diberikan tidak kurang dari 7 hari. Stimulasi folikel dilakukan dengan FSH (Fostimon, IBSA) dengan dosis awal antara 150 - 300 IU setiap hari yang diberikan secara subkutan selama 4 - 5 hari pertama. Dosis dapat disesuaikan menurut respon ovarium yang dipantau melalui kadar E₂ serum dan pengukuran ultrasonografi. Pemberian FSH harian dilanjutkan sampai kriteria untuk memicu pematangan folikel akhir terpenuhi (yaitu setidaknya 2 folikel ≥ 16 mm dan kadar E₂ serum sesuai untuk jumlah folikel yang diamati). Untuk memicu ovulasi, pasien yang memenuhi kriteria untuk pemberian hCG, diacak untuk menerima 10,000 IU Choriomon atau 250 g (6,500 IU) Ovitrelle.

Oosit dan sperma pasangan dikumpulkan 34 – 36 jam setelah pemberian hCG, setelah itu oosit dibuahi secara artifisial dengan atau tanpa injeksi sperma *intracytoplasmic* (ICSI). Dua sampai empat hari setelah pengumpulan oosit, transfer embrio dilakukan. Pada hari pengambilan oosit, pada hari transfer embrio dan pada hari ke 5-8 pasca konsentrasi serum progesterone (serum P) dan hCG dinilai.

Lima belas hari setelah pengumpulan oosit, pasien melakukan tes kehamilan dengan urin di rumah menggunakan kit yang telah disediakan sebelumnya. Pasien dengan tes kehamilan positif harus mengulangi tes setelah 2 sampai 3 hari. Semua pasien (hamil dan tidak) juga dievaluasi 35 \pm 7 hari setelah transfer embrio. Selama kunjungan ini, pemindaian dilakukan dan keberadaan kantung embrionik dan detak jantung, serta keberadaan kista diperiksa. Selain itu, dilakukan pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium untuk menilai kondisi pasien.

Produk uji adalah: hCG-IBSA (Choriomon) 5,000 IU/vial (IBSA, Lugano-CH), injeksi subkutan tunggal 10,000 IU. Produk pembanding : Ovitrelle® 250 g (Serono, Genève-CH) injeksi subkutan tunggal 250 g (setara dengan 6,500 IU).

Sebanyak 163 subjek mengikuti skrining, 161 dari 163 subjek tersebut mendapat FSH untuk mengontrol hiperstimulasi ovari. Seratus empat puluh tujuh (147) subjek dirandomisasi untuk menerima Choriomon (72) dan Ovitrelle (75) dan dianalisis efikasi keamanan.

Hasil evaluasi terhadap studi di atas adalah sebagai berikut:

1. Diserahkan 2 studi klinik untuk mendukung registrasi Choriomon serbuk injeksi sesuai indikasi dan posologi yang diajukan, yaitu studi farmakokinetik (studi 18CH-hCG09) dan studi efikasi dan keamanan (studi 04CH/hCG-02):
 - a. Tidak ada studi dose ranging yang diserahkan, penetapan dosis 5,000 IU dan 10,000 IU didasarkan pada studi terpublikasi *Abdallah et al, 1987* dan *Kolb, 2015* untuk produk hCG lain yang menunjukkan tidak berbeda bermakna antara dosis 5,000 IU dan 10,000 IU.
 - b. Tidak ada studi menggunakan Choriomon dosis 5,000 IU sesuai posologi yang diajukan.
 - c. Studi klinik yang diserahkan hanya untuk indikasi *Assisted Reproductive Technology (ART)* program. Tidak diserahkan studi klinik untuk mendukung indikasi *“In anovulatory or oligo-ovulatory women to trigger ovulation and luteinisation induction after stimulation of follicle growth.”*
2. Nilai $t_{1/2}$ similar untuk kedua produk yaitu 36.77 ± 5.11 untuk Choriomon vs 38.63 ± 6.08 untuk Ovitrelle. Hasil studi farmakokinetik (studi 18CH-hCG09) pada pemberian Choriomon 10,000 IU atau Ovitrelle 6,500 IU menunjukkan bioavailabilitas relatif hCG serum (F_{rel}), dihitung sebagai *baseline-corrected dose-normalised*, Rasio T(Choriomon)/R(Ovitrelle) AUC_{0-t} (%) adalah $123.60 \pm 24.45\%$ (rata-rata \pm SD), yang menunjukkan bioavailabilitas hCG sekitar 20% lebih besar setelah dosis tunggal Choriomon daripada setelah Ovitrelle.

3. Berdasarkan hasil studi 04CH/hCG-02, pemberian Choriomon dosis 10,000 IU pada wanita yang akan menjalani IVF menunjukkan efikasi yang sebanding dengan Ovitrelle (Merck) dengan dosis 6,500 IU berdasarkan parameter primer jumlah oosit yang diambil (13.3 ± 6.8 vs 12.5 ± 5.8 , $p=0.49$) dan parameter sekunder yaitu *oocyte quality parameters*, *embryo quality and pregnancy rate*, serta *follow-up assessment parameters*.
4. Data keamanan berdasarkan uji klinik yang diserahkan menunjukkan bahwa profil keamanan secara umum dapat ditoleransi:
 - a. Studi PK menunjukkan AE terkait produk hanya terjadi pada 1 subjek T (Choriomon) dan 3 subjek R (Ovitrelle) dengan tingkat keparahan AE secara keseluruhan ringan – sedang.
 - b. Studi efikasi keamanan menunjukan frekuensi AE secara keseluruhan serupa pada kedua kelompok, dialami oleh 11.1% subjek pada kelompok Choriomon vs 18.7% subjek pada kelompok Ovitrelle. Sedangkan, AE terkait pengobatan terjadi pada 5(6.9%) pasien dari kelompok Choriomon dan 7 (9.3%) pasien dari kelompok Ovitrelle.
 - c. Efek samping yang sering dilaporkan (frekuensi *common*) adalah:
 - Nyeri abdomen, mual, muntah, diare
 - Memar, nyeri, kemerahan, bengkak dan gatal pada tempat injeksi, edema
 - Sakit kepala
 - Perubahan mood
 - *Ovarian Hyperstimulation Syndrome* (OHSS) ringan – sedang, nyeri payudara, kista ovarium.
5. Data *Periodic Safety Update Report* (PSUR) menunjukkan tidak ada isu keamanan baru.

EVALUASI

Penilaian Manfaat-Risiko

Choriomon merupakan produk biologi baru yang mengandung human Chorionic Gonadotropin. Gonadotropin adalah hormon glikoprotein alami yang diperlukan untuk ovulasi, spermatogenesis, dan biosintesis estrogen, progesteron, dan androgen. Preparat hCG digunakan untuk pengobatan gangguan kesuburan yang disebabkan oleh stimulasi gonadotropin yang tidak memadai pada gonad serta untuk hiperstimulasi ovarium terkontrol dalam program reproduksi yang dibantu medis, seperti fertilisasi in vitro (IVF).

Berdasarkan data mutu yang diserahkan, produksi zat aktif dan produk jadi Choriomon telah dikontrol dengan baik mulai dari bahan baku, selama proses pembuatan, hingga tahap akhir sehingga dapat menghasilkan produk vaksin yang memenuhi spesifikasi pelulusan dan *shelf-life*. Data stabilitas obat jadi mendukung penyimpanan obat jadi selama 36 bulan pada suhu 25°C.

Berdasarkan data khasiat dan keamanan yang diperoleh dari hasil studi non-klinik dan klinik, Choriomon memiliki efek yang menguntungkan, efek yang tidak menguntungkan, ketidakpastian dan keterbatasan sebagai berikut:

- a. Aspek yang menguntungkan:
 - Pemberian Choriomon dosis 10,000 IU pada wanita yang akan menjalani IVF menunjukkan efikasi yang sebanding dengan Ovitrelle (Merck) dengan dosis 6,500 IU berdasarkan parameter primer jumlah oosit yang diambil (13.3 ± 6.8 vs 12.5 ± 5.8 , $p=0.49$) dan parameter sekunder yaitu *oocyte quality parameters*, *embryo quality and pregnancy rate*, serta *follow-up assessment parameters*.
 - Data keamanan berdasarkan uji klinik yang diserahkan menunjukan bahwa profil keamanan secara umum dapat ditoleransi.
- b. Aspek yang tidak menguntungkan :
 - a. Efek samping yang sering dilaporkan (frekuensi *common*) adalah:
 - Nyeri abdomen, mual, muntah, diare
 - Memar, nyeri, kemerahan, bengkak dan gatal pada tempat injeksi, edema
 - Sakit kepala
 - Perubahan mood
 - *Ovarian Hyperstimulation Syndrome* (OHSS) ringan – sedang, nyeri payudara, kista ovarium.
- c. Ketidakpastian dan keterbatasan :
 - Tidak ada studi dose ranging yang diserahkan, penetapan dosis 5,000 IU dan 10,000 IU didasarkan pada studi terpublikasi *Abdallah et al, 1987* dan *Kolb, 2015* untuk produk hCG lain yang menunjukkan tidak berbeda bermakna antara dosis 5,000 IU dan 10,000 IU.
 - Tidak ada studi menggunakan Choriomon dosis 5,000 IU sesuai posologi yang diajukan.

- Studi klinik yang diserahkan hanya untuk indikasi *Assisted Reproductive Technology* (ART) program. Tidak diserahkan studi klinik untuk mendukung indikasi “*In anovulatory or oligo-ovulatory women to trigger ovulation and luteinisation induction after stimulation of follicle growth.*”
- d. Kesimpulan evaluasi manfaat-risiko.
Secara keseluruhan Choriomon menunjukkan kemanfaatan dalam *Assisted Reproductive Technology* (ART) Risiko keamanan dapat diprediksi dan tidak ada issue keamanan baru.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi Choriomon dapat disetujui dengan **indikasi dan posologi** sebagai berikut:

Indication

For Assisted Reproductive Technology (ART) program, such as in vitro fertilisation: triggering of final follicular maturation and luteinisation after stimulation of follicle growth.

Dosage and Administration

For Assisted Reproductive Technology (ART) program, such as in vitro fertilisation (IVF): Two vials (10,000 IU) of CHORIOMON are administered 24 to 48 hours after the last administration of an FSH- or hMG preparation, i.e. when optimal stimulation of follicular growth is achieved.

Posology

Paediatric population The product is not intended for paediatric use

Method of administration

CHORIOMON can be injected subcutaneously. The solution is obtained by combining the solvent with the powder and must be used immediately after preparation. For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6