

**Public Assessment Report
MERIOFERT**

INFORMASI PRODUK

Nama obat : Meriofert
Bentuk sediaan : Serbuk injeksi + pelarut
Zat aktif : Tiap Vial mengandung :
Menotrophin 75 IU
Menotrophin 150 IU

Pemilik Ijin Edar : PT Dexe Medica
Produsen : Diproduksi oleh IBSA Institut Biochimique SA, Switzerland

Kategori Registrasi : Produk Biologi Baru

Indikasi yang diajukan : *Ovulation induction:
for the induction of ovulation in amenorrhoeic or anovulatory women who have not
responded to treatment with clomiphene citrate.*

*Controlled ovarian hyperstimulation (COH) within a medically assisted
reproduction technology (ART): induction of multiple follicular development in
women undergoing assisted reproduction techniques such as in vitro fertilization
(IVF).*

Posologi yang diajukan : *Posology
Treatment with Meriofert should be initiated under the supervision of a physician
experienced in the treatment of infertility problems. There are great inter- and
intra-individual variations in the response of the ovaries to exogenous
gonadotrophins. This makes it impossible to set a uniform dosage scheme. The
dosage should, therefore, be adjusted individually depending on the ovarian
response. This requires ultrasonography and may also include monitoring of
oestradiol levels*

Females with anovulation:

*The objective of a treatment with Meriofert is to develop a single mature de Graaf
follicle from which the ovum will be released after the administration of human
chorionic gonadotrophin (hCG). Meriofert can be administered by daily injection.
In menstruating patients the treatment should begin within the first 7 days of the
menstrual cycle.*

*A commonly used regimen starts at 75 to 150 IU of Meriofert per day and is
increased if necessary, by 37.5 IU (up to 75 IU), with intervals of 7 or 14 days
preferably, in order to achieve an adequate but not excessive response.*

*Maximum daily dosages of HMG Meriofert should generally not exceed 225 IU.
The treatment should be adjusted to the individual patient's response, assessed by
measuring the follicle size by ultrasonography and/or oestrogen levels. The daily
dose is then maintained until pre-ovulatory conditions are reached. Usually, 7 to
14 days of treatment is sufficient to reach this state.*

*The administration of Meriofert is then discontinued and ovulation can be induced
by administering human chorionic gonadotrophin (hCG). If the number of
responding follicles is too high or oestradiol levels increase too rapidly, i.e. more
than a daily doubling for oestradiol for two or three consecutive days, the daily
dose should be decreased. Since follicles of over 14 mm may lead to pregnancies,
multiple pre-ovulatory follicles exceeding 14 mm carry the risk of multiple
gestations.*

*In that case hCG should be withheld and pregnancy should be avoided in order to
prevent multiple gestations. The patient should use a barrier method of*

contraception or refrain from having coitus until the next menstrual bleeding has started (see section 4.4)

The treatment should recommence in the next treatment cycle at a lower dose than in the previous cycle. If a patient fails to adequately respond after 4 weeks of treatment, the cycle should be abandoned and the patient should recommence at a higher initial dose than in the previous cycle. Once the ideal response is obtained, a single injection of 5,000 IU to 10,000 IU of hCG should be administered 24 to 48 hours after the last Meriofert injection. The patient is recommended to have coitus on the day of hCG injection and the following day. Alternatively, intrauterine insemination may be performed.

Females undergoing ovary stimulation for induction of multiple follicular development – as part of assisted reproductive technology:

Pituitary down-regulation in order to suppress the endogenous LH peak and to control basal levels of LH is now commonly achieved by administration of a gonadotrophin releasing hormone agonist (GnRH- Agonist) or gonadotrophin releasing hormone antagonist (GnRH-Antagonist).

In a commonly used protocol the administration of Meriofert begins approximately two weeks after the start of the agonist treatment, both treatments are then continued until adequate follicular development has been achieved. For example, following two weeks of pituitary down-regulation with agonist, 150 to 225 IU of Meriofert are administered for the first five-seven days. The dose is then adjusted according to the patient's ovarian response.

An alternative protocol for controlled ovarian hyperstimulation involves the administration of 150 to 225 IU of Meriofert daily starting on the 2nd or 3rd day of the cycle. The treatment is continued until sufficient follicular development has been achieved (assessed by monitoring of serum oestrogen concentrations and/or ultrasound) with the dose adjusted according to the patient's response (usually not higher than 450 IU daily). Adequate follicular development is usually achieved on average around the tenth day of treatment (5 to 20 days).

When an optimal response is obtained a single injection of 5,000 IU to 10,000 IU of hCG administered 24 to 48 hours after the last Meriofert injection, to induce final follicular maturation. Oocyte retrieval is performed 34-35 hours later.

Paediatric population

The product is not intended for paediatric use.

Method of administration

Meriofert is intended for subcutaneous and intramuscular administration. The powder should be reconstituted immediately prior to use with the solvent provided. To prevent painful injections and minimize leakage from the injection site Meriofert should be slowly administered subcutaneously. The subcutaneous injection site should be alternated to prevent lipo-atrophy. Any unused solution should be discarded. Subcutaneous injections can be self-administered by the patient, provided the physician's instructions and recommendations are strictly followed

PENGANTAR

Meriofert merupakan produk biologi dengan zat aktif Menotrophin yang mengandung Human Menopausal Gonadotrophin (hMG) dimana mengandung Follicle Stimulating Hormone (FSH) and Luteinizing Hormone (LH). Produk ini diekstraksi dari urin wanita sehat paska menopause.

ASPEK MUTU

Produk jadi Meriofert disediakan dalam bentuk serbuk injeksi + pelarut, tiap vial mengandung Menotrophin 75 IU; Menotrophin 150 IU. Produk Biologi ini harus disimpan pada suhu di bawah 25°C. Produk ini mengandung eksipien yang terdiri atas lactose monohydrate, water for injection, kombinasi sodium chloride solution.

Zat Aktif

Nama lain zat aktif Menotropin merupakan Human Menopausal Gonadotrophin (hMG). Zat aktif Menotropin

diperoleh dengan menggabungkan hMG murni dan hCG murni mencapai rasio FSH: LH sekitar 1, rasio tersebut menjadi dasar pada pengujian biologi. FSH, LH dan hCG merupakan komponen aktif menotropin. Mereka adalah glikoprotein dengan non-subunit α dan β yang identik. Spesifisitas biologis terdapat pada subunit β . Zat aktif diproduksi IBSA Institut Biochimique SA, Via Industria 17, 6814 Cadempino, Switzerland. Proses pembuatan zat aktif telah diuraikan secara memadai dengan diagram alir yang rinci dan jelas. Proses ini dilakukan dengan proses pemurnian tunggal dari raw material hCG, kromatografi ion exchange, fraksinasi, nanofiltrasi, pengendapan, disolusi, pengendapan ulang dan sentrifugasi. 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 telah dilakukan 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. Spesifikasi ditetapkan berdasarkan data pengembangan proses produksi serta data non-klinik/klinik dan data stabilitas.

Data stabilitas menunjukkan bahwa zat aktif stabil pada kondisi penyimpanan jangka panjang yang direkomendasikan.

Obat jadi

Produk Menotrophin Dexta Medica memiliki pemerian Serbuk larutan injeksi berupa bubuk beku kering berwarna putih; larutan untuk rekonstitusi (sterile solution of sodium chloride 0.9% w/v) berupa cairan bening tidak berwarna dan tidak berbau; setelah direkonstitusi, produk jadi memiliki karakteristik larutan jernih tidak berwarna, bebas dari partikel asing.

Proses produksi dilakukan di IBSA Institut Biochimique SA, Via Serta 12, 6814 Lamone, Switzerland. Proses produksi diserahkan dengan rincian yang memadai dan mencakup tahapan yang sesuai untuk menghasilkan obat jadi. Tahapan kritis proses telah diidentifikasi dan kontrol beserta rentang penerimaannya telah ditetapkan.

Validasi proses dilakukan 2x yaitu pada tiga batch skala komersial HMG 75 IU (yaitu 36.000 vial) dan satu batch komersial HMG 150 IU (yaitu 18.000 vial) dan validasi proses kedua yaitu 2 bets masing-masing kekuatan 75 IU dan 150 IU dengan besar bets 36.000 dan 2 bets masing-masing kekuatan 75 IU dan 150 IU dengan besar bets 66.500. Validasi proses juga dilakukan pada solvent sebanyak 3 bets. Hasil validasi menunjukkan kemampuan proses menghasilkan obat jadi yang memenuhi kriteria penerimaan yang ditetapkan. Spesifikasi obat jadi dan pelarut telah ditetapkan, mencakup parameter uji, referensi metode uji serta kriteria penerimaannya. Prosedur uji telah divalidasi. Parameter dalam spesifikasi mengacu pada Farmakope British dan Farmakope Eropa. Diserahkan 2 bets untuk masing-masing kekuatan 75 IU dan 150 IU serta 3 bets pelarut dalam analisis bets yang menunjukkan bahwa obat jadi memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

Studi stabilitas yang diserahkan dapat mendukung shelf-life yang diajukan yaitu 24 bulan pada kondisi penyimpanan 25°C.

Kesimpulan

Dari aspek mutu, produk Menotrophin ini dapat dipertimbangkan untuk diterima.

ASPEK EFIKASI KEAMANAN

Studi Non Klinik

Data nonklinik tidak terdapat dalam dossier yang diserahkan pendaftar karena gonadotropin memiliki riwayat panjang di market lebih dari 30 tahun (*well-established*).

Studi Klinik

1. Studi CRO-PK-00-30: Studi Klinik Fase I (PK), Switzerland (2000-2002). *Comparative Pharmacokinetic Study Comparing Subcutaneous to Intramuscular Administration of hMG in Female Healthy Volunteers*.
Studi ini bertujuan untuk membandingkan profil kinetik hMG Merional yang diberikan secara SC vs IM pada subjek wanita sehat.
2. Studi CRO-PK-02-79: Studi Klinik Fase I (PK), Switzerland (2002). *Comparative Bioavailability of hMG after Single Dose, Subcutaneous Administration, of Merional (IBSA) vs Menopur (Ferring) in Healthy Female Volunteer*.
Studi ini bertujuan untuk membandingkan profil kinetik hMG Merional dengan hMG Menopur yang diberikan secara SC pada subjek wanita sehat.
3. Studi 00IF/hMG06: Studi Klinik Fase III, Italia (2001- 2005). *A prospective, randomized, controlled clinical*

study on the assessment of tolerability and of clinical efficacy of MERIONAL® (hMG-IBSA) administered subcutaneously versus MERIONAL® administered intramuscularly in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH) in an ART programme (IVF).

Studi ini bertujuan untuk membandingkan keamanan dan efikasi hMG Merional yang diberikan secara SC vs IM pada subjek wanita yang menjalani hiperstimulasi ovarium terkontrol pada program ART (Assisted Reproductive Technology), yaitu IVF (In Vitro Fertilization).

4. Studi 041/hMG10: Studi Klinik Fase III, Italia (2006-2008). *A prospective, randomized, investigator-blind, controlled, clinical study of phase III on the clinical efficacy and tolerability of hMG-IBSA (IBSA Institut Biochimique SA) versus Menopur® (Ferring) administered subcutaneously in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH) in an ART programme (IVF).*

Studi ini bertujuan untuk membandingkan efikasi dan keamanan hMG Merional dengan Menopur yang diberikan secara SC pada subjek wanita yang menjalani hiperstimulasi ovarium terkontrol pada program ART (Assisted Reproductive Technology), yaitu IVF (In Vitro Fertilization).

5. Studi Pivotal 10EU/hMG02: Studi Klinik Fase III, Prancis-Hungary-UK- Denmark-Switzerland (2011-2013). *Safety and efficacy study comparing a new hMG formulation (hMG-IBSA) to a reference product (Menopur®) in patients undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilisation (IVF).*

Studi ini bertujuan untuk membandingkan keamanan dan efikasi formula baru hMG Meriofert dengan Menopur yang diberikan secara SC pada subjek wanita yang menjalani hiperstimulasi ovarium terkontrol pada program ART (Assisted Reproductive Technology), yaitu IVF (In Vitro Fertilization). Studi ini memiliki desain prospective, single blind, randomised, parallel-group, multicentre, two arm study. Subjek dibagi ke dalam 2 kelompok, yaitu kelompok yang mendapatkan Meriofert atau Menopur. Dosis yang diberikan adalah 150 IU/hari untuk subjek usia < 35 tahun dan 225 IU/hari untuk subjek >35 tahun selama 5-7 hari pertama, kemudian disesuaikan dengan ovarian response. Sebanyak 272 subjek (136 subjek per kelompok) yaitu wanita yang melakukan stimulasi ovarian untuk IVF berusia 18 > dan < 40 tahun direncanakan ikut dalam penelitian ini (antisipasi DO dari 250 subjek).

Parameter/endpoints:

- Parameter primer: Jumlah oosit yang dikumpulkan.
- Parameter sekunder: Jumlah folikel matang dengan diameter > 16 mm; Konsentrasi serum E2 (estradiol); clinical pregnancy rate; keamanan (AE, resiko OHSS, reaksi lokal tempat penyuntikan)

Evaluasi

Hasil evaluasi terhadap studi di atas adalah sebagai berikut:

1. Untuk registrasi produk biologi baru Meriofert, diserahkan 5 studi klinik yaitu 2 studi klinik fase I (CRO- PK-00-30, dan CRO-PK-02-79), dan 3 studi klinik fase III (Studi 00IF/hMG06, Studi 04I/hMG10, dan Studi 10EU/hMG02).
2. Dari kelima studi klinik yang diserahkan, hanya 1 studi, yaitu studi fase III 10EU/hMG02, yang menggunakan formula dan proses pembuatan yang sesuai dengan produk Meriofert yang diajukan. Studi lainnya menggunakan produk Merional yang masih menggunakan formula dan proses pembuatan yang berbeda (formula awal) dengan formula yang diajukan.
3. Tidak ada bridging study yang memastikan ekivalensi Meriofert dengan Merional.
4. Hasil studi klinik menggunakan produk Meriofert yang diajukan, yaitu studi 10EU/hMG02 menunjukkan:
 - a. Efikasi Meriofert SC terlihat sebanding dengan Menopur SC berdasarkan:
 - i. Jumlah oosit yang dikumpulkan lebih banyak pada Meriofert dibandingkan dengan Menopur dan berbeda bermakna secara statistik.
 - ii. Konsentrasi serum estradiol saat akhir studi, jumlah folikel matang, dan pregnancy rate sebanding antar kelompok.
 - b. Data Keamanan [HL1] menunjukkan Meriofert dapat ditoleransi dengan baik.
 - i. Kejadian AE yang paling banyak dilaporkan adalah gastrointestinal disorder (abdominal distention and pain) dan nervous disorder (sakit kepala).
 - ii. Sebagian besar AE memiliki intensitas mild to moderate.
 - iii. Subjek dengan AE intensitas severe maupun Serious Adverse Event dinyatakan pulih.
5. Tidak ada studi Meriofert untuk indikasi induksi ovulasi.

KEPUTUSAN

Mempertimbangkan data khasiat dan keamanan tersebut di atas, diputuskan registrasi baru Meriofert suspensi injeksi dapat diterima dengan perbaikan indikasi sebagai berikut:

Indikasi

Controlled ovarian hyperstimulation (COH) within a medically assisted reproduction technology (ART) : induction of multiple follicular development in women undergoing assisted reproduction techniques such as in vitro fertilization (IVF)

Posologi

Females undergoing ovary stimulation for induction of multiple follicular development -as part of assisted reproductive technology:

Pituitary down-regulation in order to suppress the endogenous LH peak and to control basal levels of LH is now commonly achieved by administration of a gonadotrophin releasing hormone agonist (GnRH-Agonist) or gonadotrophin releasing hormone antagonist (GnRH-Antagonist).

In a commonly used protocol the administration of Meriofert begins approximately two weeks after the start of the agonist treatment, both treatments are then continued until adequate follicular development has been achieved. For example, following two weeks of pituitary down-regulation with agonist, 150 to 225 IU of Meriofert are administered for the first five-seven days. The dose is then adjusted according to the patient's ovarian response.

An alternative protocol for controlled ovarian hyperstimulation involves the administration of 150 to 225 IU of Meriofert daily starting on the 2nd or 3rd day of the cycle. The treatment is continued until sufficient follicular development has been achieved (assessed by monitoring of serum oestrogen concentrations and/or ultrasound) with the dose adjusted according to the patient's response (usually not higher than 450 IU daily). Adequate follicular development is usually achieved on average around the tenth day of treatment (5 to 20 days).

When an optimal response is obtained a single injection of 5,000 IU to 10,000 IU of hCG administered 24 to 48 hours after the last Meriofert injection, to induce final follicular maturation. Oocyte retrieval is performed 34-35 hours later.

Paediatric population

The product is not intended for paediatric use

Method of administration

Meriofert is intended for subcutaneous administration.

The powder should be reconstituted immediately prior to use with the solvent provided. To prevent painful injections and minimize leakage from the injection site Meriofert should be slowly administered subcutaneously. The subcutaneous injection site should be alternated to prevent lipo-atrophy.

Any unused solution should be discarded. Subcutaneous injections can be self-administered by the patient, provided the physician's instructions and recommendations are strictly followed.