



ORIGINAL

Comparación entre el uso de corifolitropina alfa frente a gonadotropinas convencionales en pacientes con diagnóstico de baja respuesta ovárica según los criterios de Bolonia

Martin Díaz-Bachiller*, Paula Ferrer-Molina, Mónica Muñoz-García
y Carmen Calatayud-Lliso

CREA Centro Médico de Reproducción Asistida, Valencia, España

Recibido el 5 de diciembre de 2016; aceptado el 27 de enero de 2017

Disponible en Internet el 2 de marzo de 2017



CrossMark

PALABRAS CLAVE
Corifolitropina alfa;
Estimulación ovárica;
Gonadotropinas;
Ovocitos maduros

Resumen

Introducción: Las gonadotropinas de liberación sostenida poseen una farmacocinética que podría beneficiar a las pacientes con baja respuesta a la estimulación ovárica. Comparamos los resultados del uso de corifolitropina en pacientes con ciclos realizados con gonadotropinas convencionales.

Material y métodos: Analizamos los resultados obtenidos tras estimular a un mismo grupo de pacientes con baja reserva ovárica, según los criterios de Bolonia, con gonadotropinas convencionales y con corifolitropina alfa. El número de ovocitos maduros recuperados será la variable principal del estudio.

Resultados: Obtenemos que la utilización de corifolitropina alfa en pacientes con diagnóstico de baja respuesta ovárica es al menos igual de eficaz que las pautas con gonadotropinas convencionales de administración diaria.

Discusión: Con los resultados del trabajo podemos concluir que ofrecer la corifolitropina a las pacientes con baja reserva ovárica es al menos igual de eficaz que las gonadotropinas convencionales, pero añade múltiples ventajas en cuanto a comodidad y dosificación.

© 2017 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: martin.diaz@creavalencia.com (M. Díaz-Bachiller).

KEYWORDS

Corifollitropin alpha;
Ovarian stimulation;
Gonadotropins;
Mature oocytes

Comparison between the use of corifollitropin alpha versus conventional gonadotropins in patients diagnosed with low ovarian response according to Bologna criteria

Abstract

Introduction: Gonadotropin-releasing hormones are not only more comfortable as an assisted reproduction treatment, but also have the pharmacokinetics that could benefit poor responders to ovarian stimulation. A comparison is made with the results from the use of corifollitropin in patients with cycles produced with conventional gonadotropins.

Material and methods: An analysis was performed on the results obtained after stimulating the same group of patients with low ovarian reserve, according to Bologna criteria, with conventional gonadotropins versus corifollitropin alpha. The number of mature oocytes collected was the primary study variable.

Results: It was found that the use of corifollitropin alpha in patients with a diagnosis of low ovarian response is at least as effective as the conventional gonadotropin regimens given daily.

Discussion: With our results it can be conclude that offering corifollitropin to poor responders is at least as efficient as conventional gonadotropins, but it adds several advantages in terms of comfort and dosage.

© 2017 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La irrupción en el arsenal terapéutico para la estimulación ovárica de las gonadotropinas de liberación sostenida ha abierto la posibilidad de mejorar la comodidad de las pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida, especialmente disminuyendo el número de inyecciones de medicación, aliviando por tanto el estrés psicológico y limitando al mínimo posible la aparición de efectos adversos en el punto de inyección. Disponer de una forma farmacéutica que no requiere mezclas ni preparaciones facilita el uso y elimina de forma considerable errores en la administración. Tampoco hemos de dejar al margen la importante ganancia de cumplimiento, especialmente en aquellas usuarias con menores motivaciones a la administración diaria (es decir, las donantes de óvulos), ni las mujeres con fobia a las agujas, a quienes les supone una carga la administración parenteral. Costes indirectos como la no necesidad de transporte y conservación de múltiples dosis o la no existencia de dosis sobrante también son aspectos destacables.

La opción de tener una medicación que nos cubre hasta una semana del proceso de estimulación ovárica permite también disminuir el número de controles ecográficos y visitas de las pacientes a las clínicas, especialmente de las donantes que acuden a diario a medicarse, por lo que conseguimos un importante ahorro económico y de tiempo tanto para las mujeres como para los mismos centros de reproducción asistida.

Sin embargo, añadido a todos estos beneficios y con base en los trabajos de [Fauser et al. \(2009\)](#) surge la idea de si la farmacocinética de estos preparados podría beneficiar a un subtipo de pacientes que siempre ha sido un desafío para los centros de reproducción asistida, es decir, la paciente con baja respuesta a la estimulación ovárica. Esto se debe a que las características farmacocinéticas de la corifolitropina alfa ocasionan un rápido incremento de la concentración sérica de *follicle stimulating hormone* (FSH),

proporcionando unos niveles constantes altos de FSH a los folículos antrales durante la fase folicular temprana en que es administrada. Este hecho favorece el reclutamiento folicular y por tanto puede ayudar a mejorar la respuesta a la estimulación en estas pacientes. Se considera que, tras una única inyección subcutánea, el nivel sérico máximo se alcanza a las 44 h (34-57 h en el 90% de los casos) y se mantiene una acción folículo estimulante durante los siguientes 7 días a su administración.

Como principal objetivo nos planteamos valorar si la utilización de corifolitropina alfa aumenta la tasa de recuperación de ovocitos maduros en las pacientes con diagnóstico de baja respuesta ovárica (BRO), según los criterios de Bolonia, respecto a ciclos anteriores de las mismas pacientes utilizando gonadotropinas convencionales.

De forma secundaria pretendemos valorar si la utilización de corifolitropina alfa aumenta el número de ovocitos esperados, es decir, folículos mayores de 15 mm el día de la inducción de la ovulación, en las pacientes con diagnóstico de BRO según los criterios de Bolonia y valorar si existen diferencias en los niveles de estradiol entre los grupos con o sin utilización de corifolitropina alfa. Así mismo, intentaremos determinar el perfil de seguridad de la corifolitropina alfa en las pacientes con BRO según los criterios de Bolonia y cuantificar el número de pacientes que requirieron suplementación con gonadotropinas convencionales.

Material y métodos

Con la idea de comparar si el uso de corifolitropina alfa favorece el resultado reproductivo de las pacientes con baja respuesta, seleccionamos un grupo de pacientes que cumplan los criterios de Bolonia (ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria) ([Ferraretti et al., 2011](#)) para definir dicha respuesta ([tabla 1](#)).

Tabla 1 Criterios diagnósticos de BRO según el consenso ESHRE

Al menos 2 de los siguientes ítems:

Edad materna avanzada (mayor o igual de 40 años) o cualquier otro factor de riesgo de baja respuesta a la estimulación ovárica

Un episodio previo de BRO (3 o menos ovocitos con un protocolo de estimulación convencional)

Un test de reserva ovárica anormal (RFA menor de 5-7 o AMH menor de 0,5-1,1 ng/ml)

AMH: hormona antimülleriana; BRO: baja respuesta ovárica; ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology; RFA: recuento de folículos antrales.

Dos episodios de BRO tras estimulación máxima son suficientes para etiquetar a una mujer como baja respondedora, independientemente de la edad de la mujer o de la presencia o no de un test de baja respuesta.

Analizamos los resultados obtenidos en estas mujeres tras la estimulación ovárica con gonadotropinas convencionales y tras la estimulación con corifolitropina alfa, recogiendo así mismo cualquier posible efecto adverso a la medicación.

Como objetivo principal pretendemos valorar si el uso de la corifolitropina alfa mejora el número de ovocitos maduros recuperados en este subtipo de pacientes y por tanto aumentan sus posibilidades de éxito reproductivo. Para intentar comprobar este ítem, valoramos la potencial mejoría respecto a ciclos previos de la misma paciente, auspiciados por la premisa de que no existe mejor control para cada paciente que su respuesta en ciclos previos.

Las pacientes seleccionadas son informadas y dan su autorización mediante la firma del oportuno consentimiento informado. Ninguna de las actuaciones llevadas a cabo en estas pacientes por ser incluidas en el estudio ha supuesto cambios o variaciones en la práctica clínica habitual que se hubiera aplicado a las participantes en el estudio.

Los datos recogidos son informatizados en un archivo de datos Excel 2007 (Microsoft Office, Washington, EE. UU.) para su procesado estadístico mediante el análisis con Statgraphics Centurion XVI (Statpoint Technologies, Inc., Warrenton, Virginia, EE. UU.) para realizar un análisis paramétrico inferencial basado en la prueba t de Student, mientras que para la estadística no paramétrica se ha utilizado IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 20.0 (IBM Corp., Armonk, New York, EE. UU.) realizando una prueba de independencia basada en la Chi cuadrado.

La recogida de datos se ha realizado de forma retrospectiva entre marzo y diciembre del año 2015. No obstante, también se han analizado los datos relativos a ciclos previos de estas mismas pacientes, obtenidos retrospectivamente, por lo que el rango temporal se verá ampliado para incluir los ciclos previos de las pacientes estudiadas.

Dado que el objetivo es valorar la eficacia de las pautas con corifolitropina alfa respecto a pautas sin corifolitropina alfa, se establecen 2 grupos principales en el estudio. El primer brazo recoge los datos de los ciclos de estimulación previos de las pacientes, siendo criterio de exclusión haber utilizado corifolitropina alfa. En el segundo brazo se recogen los datos de ciclos realizados en estas mismas pacientes pero utilizando corifolitropina alfa. Contar

con información de ciclos de las mismas pacientes pero con distintas medicaciones implica que las características demográficas de los sujetos en cada brazo del estudio sean prácticamente idénticas. Sin embargo, el número de ciclos por grupo es distinto pues aunque todas las pacientes aportan ciclos a ambos brazos, algunas de ellas lo hacen de forma asimétrica, es decir, no tienen el mismo número de ciclos con corifolitropina alfa que con gonadotropinas convencionales.

Es criterio necesario de inclusión tener un ciclo con medición distinta a la corifolitropina alfa y otro en el que se haya utilizado corifolitropina alfa. Se requiere cumplir con la edad mínima de consentimiento legal, así como la firma del consentimiento informado. No se han incluido aquellos ciclos cancelados por motivos no médicos.

Para excluir cualquier sesgo debido a factor masculino se han valorado los distintos indicadores hasta justo antes de la inseminación ovocitaria, es decir, el valor final analizado será el número de ovocitos maduros en metafase II conseguidos tras la punción-aspiración folicular. Esta práctica también nos permite incluir mujeres que recurren a técnicas de criopreservación de la fertilidad. Han sido excluidas del estudio las pacientes con gestaciones previas de origen espontáneo. La existencia de patología sistémica que pueda empeorar o suponga un riesgo durante la gestación o el tratamiento reproductivo también es criterio de exclusión.

Se han incluido en el estudio 29 pacientes con diagnóstico de baja respuesta a la estimulación ovárica según los criterios de Bolonia, de entre las que acudieron a nuestro centro en el período comprendido entre 2014 y 2015. El número total de ciclos analizados de estas pacientes ha sido de 80 ciclos. El hecho de introducir ciclos previos de las pacientes incluidas conlleva analizar ciclos anteriores, por lo que el período de estudio alcanza ciclos realizados entre los años 2010 y 2015.

Se han considerado y analizado distintas variables basales como la edad, el valor de la hormona antimülleriana (AMH), el recuento de folículos antrales medido en la fase folicular temprana y la existencia de ciclos previos. El resultado de los ciclos previos fue clasificado como de resultado normal con al menos 3 ovocitos recuperados, como baja respuesta si se obtuvieron menos de 3 ovocitos maduros o bien como cancelados.

Posteriormente se analizó el número de ovocitos esperados (considerando como tal el número de folículos de diámetro mayor de 15 mm el día de la inducción de la ovulación), el nivel de estradiol ese mismo día, el número de ovocitos recuperados en la punción-aspiración folicular y finalmente, y como variable final de resultado, el número de ovocitos maduros en estadio de metafase II recuperados tras la punción ovárica.

La pauta de estimulación se inició con la administración de Elonva® 150 µg solución inyectable¹ (Merck Sharp & Dohme Limited, Hertfordshire, Reino Unido) en día 2-3 de ciclo, realizándose a partir del quinto día control ecográfico para la adición de antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas Orgalutran® 0,25 mg/0,5 ml solución

¹ La ficha técnica Elonva e información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos, <http://www.ema.europa.eu>

Tabla 2 Características demográficas de los grupos

	Grupo A	Grupo B	Valor p
Número de ciclos incluidos	49	31	
Valor de AMH en ng/ml	1,06 ± 0,95 (0,14-3,4)	0,92 ± 0,78 (0,14-3,4)	0,537 ^a
RFA	6,62 ± 3,92 (2-25)	5,93 ± 2,63 (2-11)	0,372 ^a
Edad	37,08 ± 2,63 (32-42)	37,10 ± 2,81 (32-42)	0,981 ^a
Ciclos previos con normorrespuesta	0,47 ± 0,70 (0-2)	0,55 ± 0,87 (0-3)	0,435 ^b
Ciclos previos cancelados	0,24 ± 0,59 (0-2)	0,32 ± 0,59 (0-2)	0,335 ^b
Ciclos previos con baja respuesta	0,37 ± 0,66 (0-3)	1,10 ± 0,73 (0-3)	0 ^b

Valores expresados en media y desviación estándar con rango de datos entre paréntesis.

AMH: hormona antimülleriana; RFA: recuento de folículos antrales.

^a Variables en las que se realizó la prueba t de Student.

^b Variables en las que se realizó la prueba de Chi cuadrado.

inyectable (Merck Sharp & Dohme Limited, Hertfordshire, Reino Unido), cuando el tamaño del folículo dominante fue mayor de 14 mm. Se realizó suplementación con gonadotropinas a criterio clínico según la respuesta ovárica observada.

Resultados

Se reclutaron un total de 29 pacientes que aportaron al estudio un total de 80 ciclos de estimulación, de los cuales 49 ciclos fueron realizados sin utilización de corifolitropina alfa (grupo A) y 31 con utilización de corifolitropina alfa (grupo B).

Los grupos definidos presentaron las siguientes características demográficas, edad media de 37,08 y 37,10 años para los grupos A y B respectivamente. En cuanto a los valores de hormona antimülleriana expresada en nanogramos por mililitro, estos fueron de 1,06 y 0,92 ng/ml para unos recuentos de folículos antrales en fase folicular precoz de 6,62 y 5,93 ng/ml, respectivamente. Todos estos datos quedan esquematizados en la tabla 2 así como el valor de p para la prueba t de Student y para la prueba de Chi cuadrado en las variables de ciclos previos. Se refleja también en la tabla el número de ciclos previos desglosado según el resultado obtenido.

Tras la realización del análisis de los distintos ciclos realizados, se encontraron los siguientes resultados. El número de ovocitos esperados el día de la inducción de la ovulación fue de 3,33 y 4,23 para el grupo de ciclos sin corifolitropina alfa y con corifolitropina alfa respectivamente, el nivel de estradiol ese mismo día fue de 1028,25 y 1090,45 pg/ml para los grupos A y B, respectivamente. Se obtuvieron 2,78 y 2,84 ovocitos en la punción aspiración folicular,

respectivamente. En cuanto a la variable de análisis final, el número de ovocitos maduros en metafase II obtenidos fue de 2,04 y 2,29 para los grupos A y B, respectivamente. Estos datos se esquematizan en la tabla 3.

Para resolver el objetivo secundario de determinar el porcentaje de pacientes estimuladas con corifolitropina alfa que precisan un suplemento con gonadotropinas, se obtuvo que se precisó suplementar con gonadotropinas en 27 de los 31 ciclos en los que se empleó corifolitropina alfa, lo que supone un 87% de los ciclos.

El perfil de seguridad de la corifolitropina alfa en las pacientes con BRO según los criterios de Bolonia fue satisfactorio pues no se registró ninguna complicación en el proceso. Tampoco se registró ninguna complicación en el grupo de ciclos sin corifolitropina alfa. Sin embargo, si consideramos la punción sin recuperación de ovocitos maduros como un acontecimiento adverso, obtenemos que sucedió en 12 ciclos sin corifolitropina alfa, lo que corresponde al 24,49% de los ciclos, mientras que para ciclos en los que se utilizó corifolitropina alfa, fue del 22,58% (7 de 31 ciclos sin recuperación de ovocitos maduros).

Discusión

La utilización de corifolitropina alfa ha dado lugar durante la estimulación ovárica controlada a un número de ovocitos esperados mayor que en los ciclos en los que no se utilizó corifolitropina. Este hecho se ha visto reflejado también por unos niveles de estradiol mayores medidos en el momento de la inducción de la ovulación. Los 2 parámetros, tanto mayor número de ovocitos esperados como mayores valores de estradiol, se han correspondido posteriormente

Tabla 3 Resultados obtenidos

	Grupo A	Grupo B	Valor p
Número de ciclos incluidos	49	31	
Ovocitos esperados	3,33 ± 2,29 (0-8)	4,23 ± 2,84 (0-12)	0,135
Estradiol pg/ml	1.028,25 ± 619,25 (99-2.653)	1.090,45 ± 583,10 (129-2.162)	0,673
Ovocitos recuperados	2,78 ± 2,41 (0-9)	2,84 ± 2,45 (0-9)	0,911
Ovocitos en metafase II	2,04 ± 1,86 (0-8)	2,29 ± 2,02 (0-8)	0,578

Valores expresados en media y desviación estándar con rango de datos entre paréntesis.

Valor p calculado con la prueba t de Student.

con un número de ovocitos recuperados mayor y con especial relevancia con mayor cantidad de ovocitos maduros, variable principal del estudio realizado. Ninguna de estas variables ha alcanzado suficiente potencia estadística para poder establecer diferencias significativas entre ambos grupos, hecho explicable en su mayor parte al tamaño muestral, que ha sido reducido por los rigurosos criterios de inclusión, que exigían cumplir estrictamente los criterios de consenso de Bolonia para la definición de baja respondedora y además era preceptivo haber realizado algún ciclo previo en el que no se hubiera utilizado la corifolitropina alfa. Los resultados obtenidos van en la línea de los estudios PURSUE (Boosanfar et al., 2012), ENGAGE (Devroey et al., 2009) y ENSURE (Mannaerts et al., 2010). En estos estudios se consiguió recuperar un mayor número de ovocitos con el uso de corifolitropina alfa que con gonadotropinas convencionales. En los 3 estudios los resultados fueron dentro del rango de equivalencia (ENGAGE y ENSURE) o de no inferioridad (PURSUE). Estos 3 estudios fueron realizados en población sana con ciclos ovulatorios normales, distinta a las pacientes con BRO incluidas en nuestro estudio.

Existen pocos estudios sobre el uso de corifolitropina alfa en pacientes con BRO. Kim et al. (2013) realizaron un estudio en 90 mujeres bajas respondedoras utilizando corifolitropina alfa en un grupo y FSH recombinante en otro. Al comparar ambos grupos consideraron la corifolitropina alfa al menos igual de efectiva que la dosis diaria de FSH recombinante.

Kolibianakis et al. (2015) aleatorizaron un grupo de 79 mujeres con BRO previa administrando corifolitropina alfa a 40 de ellas y foltropina beta a las 39 restantes, concluyendo que el número de complejos cúmulo-ovocito recuperado no fue estadísticamente significativo, resultados comparables con los obtenidos en nuestro trabajo, si bien el grupo de Kolibianakis et al. (2015) define la BRO con base en tener ciclos previos con menos de 4 complejos cúmulo-ovocito recuperados, mientras que en nuestro trabajo lo hacemos con base en cumplir de forma estricta los criterios de Bolonia, siendo este aspecto un punto fuerte de nuestro trabajo.

Álvarez et al. (2014) también estudiaron la corifolitropina alfa en mujeres con BRO alcanzando significación estadística, para concluir que el grupo con corifolitropina presentó mayor número de folículos reclutados, ovocitos recuperados y ovocitos maduros. No obstante, no cumplieron los criterios de Bolonia el total de las pacientes incluidas en el trabajo.

Polyzos et al. (2012) realizaron un estudio observacional en el que seleccionaron 45 mujeres siguiendo los criterios de Bolonia para definir BRO y utilizaron corifolitropina en la estimulación, concluyendo que aunque el número de ovocitos recuperado fue adecuado, las tasas de embarazo no fueron altas. Polyzos et al. (2013) realizaron también otro estudio retrospectivo en el que concluyeron de igual forma que las tasas de embarazo no fueron altas en este tipo de pacientes usando corifolitropina en la estimulación. Nuestro trabajo toma como medida principal de éxito el número de ovocitos maduros recuperado para tener una clara imagen del beneficio del uso de corifolitropina en estas pacientes con BRO, pues no se ve interferido por factores uterinos ni masculinos de esterilidad.

Durante el estudio no se han registrado efectos adversos en ninguno de los 2 grupos. No obstante, las pacientes con BRO son pacientes castigadas a lo largo de múltiples ciclos

de estimulación ovárica, muchas de ellas cercanas a agotar sus opciones reproductivas, por lo que las numerosas ventas que proporciona el sistema de liberación sostenida, como son la comodidad en la administración, la seguridad de recibir una dosis correcta, la disminución de visitas a la clínica y el ahorro económico consecuente, nos permiten incluir la corifolitropina alfa en el arsenal terapéutico destinado a las pacientes con baja respuesta a la estimulación ovárica.

En el grupo con corifolitropina alfa se redujo el porcentaje de punciones sin recuperación de ovocitos maduros respecto al grupo con gonadotropinas convencionales, lo que supone una minimización de un resultado adverso, que desgraciadamente es bastante común en las pacientes con BRO.

La utilización de corifolitropina alfa en pacientes con diagnóstico de BRO es al menos igual de eficaz que las pautas con gonadotropinas convencionales de administración diaria. Con los datos obtenidos podemos concluir que la utilización de corifolitropina alfa en pacientes con diagnóstico de BRO es una herramienta eficaz y estadísticamente no existen diferencias en los resultados obtenidos valorados como número de ovocitos maduros. Aunque sin diferencias estadísticamente significativas, las pacientes con corifolitropina alfa presentaron mayor número de ovocitos esperados, mayores niveles de estradiol y mayor número de ovocitos maduros recuperados en la punción folicular. Se comprobó el perfil de seguridad de la administración de corifolitropina alfa, no produciéndose ningún efecto adverso en las pacientes tratadas y llegando a reducir el porcentaje de punciones sin recuperación ovocitaria respecto a los ciclos con gonadotropinas convencionales de administración diaria.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Álvarez, C., Sánchez, C., Flores, A., Pérez, A., Martínez Moia, M., 2014. Corifollitropin alfa in a GnRH antagonist protocol for poor ovarian responder patients. A new alternative? A prospective, non randomized, controlled study. *Hum Reprod.* 29 (Suppl. 1), i326.
 Boosanfar, R., Yeko, T., Shapiro, B., Elbers, J., Witjes, H., Mannaerts, B., 2012. A large double-blind efficacy and safety trial

- of corifollitropin alfa versus daily recombinant FSH in women 35 to 42 years of age undergoing ovarian stimulation prior to IVF or ICSI (pursue trial). *Fertil Steril.* 98 (Suppl.), S34.
- Devroey, P., Boostanfar, R., Koper, N.P., Mannaerts, B.M., Ijzerman-Boon, P.C., Fauser, B.C., On behalf of the ENGAGE Investigators, 2009. A double-blind, non inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 24 (12), 3063–3072.
- Fauser, B.C., Mannaerts, B.M., Devroey, P., Leader, A., Boime, I., Baird, D.T., 2009. Advances in recombinant DNA technology: Corifollitropin alfa, a hybrid molecule with sustained follicle-stimulating activity and reduced injection frequency. *Hum Reprod Update.* 15 (3), 309–321.
- Ferraretti, A.P., La Marca, A., Fauser, B.C., Tarlatzis, B., Nar-gund, G., Gianaroli, L., ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition., 2011. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. *Hum Reprod.* 26 (7), 1616–1624.
- Kim, C.H., Lee, K.H., Park, E., Min, J.Y., Ahn, J.W., Kang, B.M., 2013. Corifollitropin alfa versus daily recombinant FSH treatment for controlled ovarian stimulation in poor responders. *Fertil Steril.* 100 (Suppl.), S265.
- Kolibianakis, E.M., Venetis, C.A., Bosdou, J.K., Zepiridis, L., Chatzimeletiou, K., Makedos, A., et al., 2015. Corifollitropin alfa compared with follitropin beta in poor responders undergoing ICSI: A randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 30 (2), 432–440.
- Mannaerts, B., Obrucia, A., Schenk, M., Tews, G., Mardesic, T., Mrazek, M., et al., On behalf of Corifollitropin Alfa ENSURE Study Group, 2010. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: A randomized trial in lower-body weight women. *Reprod Biomed Online.* 21 (1), 66–76.
- Polyzos, N.P., De Vos, M., Humaidan, P., Ortega-Hrepich, C., Devroey, P., Tournaye, H., 2012. Treatment of poor ovarian responders with corifollitropin alpha followed by rFSH in an antagonist protocol. An observational pilot study. *Fertil Steril.* 98 (3), S176.
- Polyzos, N.P., Devos, M., Humaidan, P., Stoop, D., Ortega-Hrepich, C., Devroey, P., et al., 2013. Corifollitropin alfa followed by rFSH in a GnRH antagonist protocol for poor ovarian responder patients: An observational pilot study. *Fertil Steril.* 99 (2), 422–426.