






Рековелль®  
фоллитропин дельта



РЕКОВЕЛЛЬ.  
ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ  
АЛГОРИТМ ДОЗИРОВАНИЯ.  
ИССЛЕДОВАНИЕ ESTHER



**АМГ**

Надежный **маркер овариального резерва**

**Индикатор ответа яичников** на стимуляцию гонадотропинами

Стабилен **внутри и между** менструальными циклами **в течение 1 года**

Коррелирует с числом ранних антральных фолликулов

**Автоматическое определение** на анализаторах Roche и Beckman **доступно с 2020 года во всех крупных лабораториях** на территории РФ

## ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕАКЦИИ ЯИЧНИКОВ НА СТИМУЛЯЦИЮ ФОЛЛИТРОПИНОМ ДЕЛЬТА ДОСТАТОЧНО ЗНАЧЕНИЙ АМГ И МАССЫ ТЕЛА

Ковариационный параметр	% значимости параметра в клинической практике
<b>Дозировка в зависимости от массы тела</b>	
+ АМГ	35%
+ Базальный уровень ФСГ	23%
+ Ингибин В	17%
+ КАФ	26%
+ Возраст	15%
<b>Дозировка в зависимости от массы тела +АМГ</b>	
+ АМГ	35%
+ Базальный уровень ФСГ	23%
+ Ингибин В	17%
+ КАФ	26%

АМГ – наиболее четкий прогностический параметр для определения реакции яичников на стимуляцию по сравнению с базальным ФСГ, ингибином В, количеством антральных фолликулов и возрастом

Добавление других параметров к массе тела и АМГ не влияло на определение реакции яичников на стимуляцию

# ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ ДОЗИРОВАНИЯ ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА

АМГ* (нг/мл)	<2,03	2,03-2,29	2,30-2,43	2,44-2,57	2,58-2,85	2,86-3,13	3,14-3,41	3,42-3,83	3,84-4,53	4,54-5,51	≥5,51	АМГ* (нг/мл)
Вес (кг)	Суточная доза препарата Рековелль* (мкг)											Вес (кг)
48	12.00	9.00	8.66	8.00	7.66	7.33	6.66	6.33	5.66	5.33	4.66	48
49	12.00	9.33	8.66	8.33	8.00	7.33	7.00	6.33	6.00	5.33	5.00	49
50	12.00	9.66	9.00	8.66	8.00	7.66	7.00	6.66	6.00	5.66	5.00	50
51	12.00	9.66	9.33	8.66	8.00	7.66	7.00	6.66	6.00	5.66	5.00	51
52	12.00	10.00	9.33	9.00	8.33	7.66	7.33	6.66	6.33	5.66	5.33	52
53	12.00	10.00	9.66	9.00	8.33	8.00	7.33	7.00	6.33	5.66	5.33	53
54	12.00	10.33	9.66	9.33	8.66	8.00	7.66	7.00	6.33	6.00	5.33	54
55	12.00	10.33	10.00	9.33	8.66	8.33	7.66	7.00	6.66	6.00	5.66	55
56	12.00	10.66	10.00	9.66	9.00	8.33	8.00	7.33	6.66	6.00	5.66	56
57	12.00	10.66	10.33	9.66	9.00	8.66	8.00	7.33	7.00	6.33	5.66	57
58	12.00	11.00	10.33	10.00	9.33	8.66	8.00	7.66	7.00	6.33	5.66	58
59	12.00	11.33	10.66	10.00	9.33	9.00	8.33	7.66	7.00	6.33	6.00	59
60	12.00	11.33	10.66	10.33	9.66	9.00	8.33	7.66	7.33	6.66	6.00	60
61	12.00	11.66	11.00	10.33	9.66	9.00	8.66	8.00	7.33	6.66	6.00	61
62	12.00	11.66	11.00	10.66	10.00	9.33	8.66	8.00	7.33	6.66	6.33	62
63	12.00	12.00	11.33	10.66	10.00	9.33	8.66	8.33	7.66	7.00	6.33	63
64	12.00	12.00	11.66	11.00	10.33	9.66	9.00	8.33	7.66	7.00	6.33	64
65	12.00	12.00	11.66	11.00	10.33	9.66	9.00	8.33	7.66	7.00	6.66	65
66	12.00	12.00	12.00	11.33	10.66	10.00	9.33	8.66	8.00	7.33	6.66	66
67	12.00	12.00	12.00	11.33	10.66	10.00	9.33	8.66	8.00	7.33	6.66	67
68	12.00	12.00	12.00	11.66	11.00	10.33	9.66	9.00	8.00	7.33	6.66	68
69	12.00	12.00	12.00	11.66	11.00	10.33	9.66	9.00	8.33	7.66	7.00	69
70	12.00	12.00	12.00	12.00	11.33	10.66	9.66	9.00	8.33	7.66	7.00	70
71	12.00	12.00	12.00	12.00	11.33	10.66	10.00	9.33	8.66	7.66	7.00	71
72	12.00	12.00	12.00	12.00	11.66	10.66	10.00	9.33	8.66	8.00	7.33	72
73	12.00	12.00	12.00	12.00	11.66	11.00	10.33	9.33	8.66	8.00	7.33	73
74	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	11.00	10.33	9.66	9.00	8.00	7.33	74
75	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	11.33	10.66	9.66	9.00	8.33	7.66	75
76	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	11.33	10.66	10.00	9.00	8.33	7.66	76
77	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	11.66	10.66	10.00	9.33	8.33	7.66	77
78	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	11.66	11.00	10.00	9.33	8.66	7.66	78

\* Используйте значение АМГ, полученное в течение предшествующих 12 месяцев.

# АЛГОРИТМ РАСЧЕТА ДОЗЫ ПРЕПАРАТА РЕКОВЕЛЛЬ®

Для расчета дозы препарата **Рековелль®** используется значение **АМГ** и **массы тела**

Уникальный алгоритм позволяет получить достаточное количество ооцитов и снизить частоту нежелательных реакций

АМГ (пмоль/л)	<15	12 мкг независимо от веса тела								
	≥15	доза выбрана на основе значений АМГ и массы тела								
АМГ (пмоль/л)	15-16	17	18	19-20	21-22	23-24	25-27	28-32	33-39	≥40
Суточная доза	0,19	0,18	0,17	0,16	0,15	0,14	0,13	0,12	0,11	0,10
	мкг/кг									

- Максимальная суточная доза: **12 мкг** для первого цикла стимуляции
- Индивидуальная суточная доза сохраняется на протяжении всего цикла стимуляции

# ESTHER-1: СХЕМА ЛЕЧЕНИЯ



evidence-based stimulation trial with human rFSH  
in europe and rest of world

Доказательное исследование применения рчФСГ для контролируемой стимуляции яичников в Европе и мире



\*p < 0.001, \*\*p = 0.062

# ESTHER-1: ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Рандомизированное контролируемое открытое слепое многоцентровое исследование III фазы, разработанное для подтверждения сопоставимой эффективности и безопасности фоллитропина дельта (n = 665) и фоллитропина альфа (n = 661) у пациентов в возрасте 18–40 лет, прошедших первый цикл стимуляции яичников методом ЭКО/ИКСИ в протоколах с антагонистом ГнРГ и переносом одной бластоцисты.

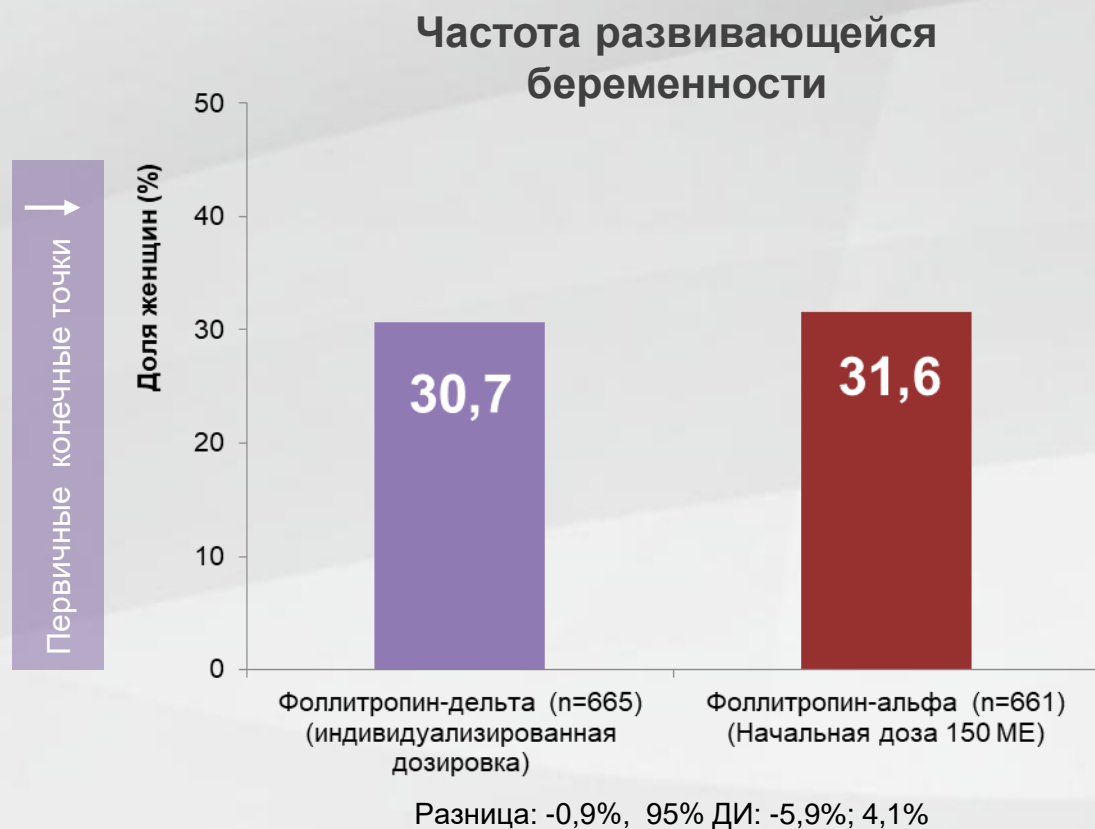
Параметр	Фоллитропин дельта	Фоллитропин альфа
Возраст	33.4 ± 3.9	33.2 ± 3.9
<35 лет	394 (59%)	392 (59%)
35-37 лет	161 (24%)	167 (25%)
38-40 лет	110 (17%)	102 (15%)
Вес (кг)	64.7 ± 10.7	63.4 ± 10.4
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	23.7 ± 3.4	23.3 ± 3.3
КАФ, 2-10 мм (кол-во)	14.7 ± 6.9	14.4 ± 6.8
АМГ (пмоль/л)	16.3 (9.0-24.8) = 2,2 нг/мл	16.0 (9.1-25.5) = 2,2 нг/мл
АМГ <15 пмоль/л	280 (44%)	290 (45%)
АМГ ≥15 пмоль/л	355 (56%)	353 (55%)

Рандомизация была осуществлена в соответствии с возрастом :

- <35
- 35–37
- 38–40 лет

Начальная доза фоллитропина альфа 150 МЕ в первые 5 дней стимуляции, затем корректировка на 75 МЕ (до 450 МЕ максимум) в случае необходимости  
Триггер овуляции:  
<25 фолликулов 12 мм - 250 мг рХГЧ (Овитрелль, EMD Serono)  
25–35 фолликулов 12 мм – 0,2 мг ГнРГ агонист (Гонапептил, Ferring Pharmaceuticals)  
≤ 37 лет: перенос 1 бластоцисты  
≥ 38 лет: перенос 1 бластоцисты, если бластоциста хорошего качества; двойной перенос бластоцисты в случае недостаточного качества

# ESTHER-1: РЕЗУЛЬТАТЫ. ПЕРВИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ



Сопоставимая эффективность **фоллитропина дельта** и **фоллитропина альфа** была продемонстрирована с точки зрения частоты развивающейся беременности и частоты имплантации

1. Evidence-based Stimulation Trial With Human rFSH in Europe and Rest of World 1 (ESTHER-1). Identifier NCT01956110. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01956110?term=esther-1&rank=1> (Last accessed November 2018).

2. Nyboe Andersen A, et al. Fertil Steril 2017;107:387–396



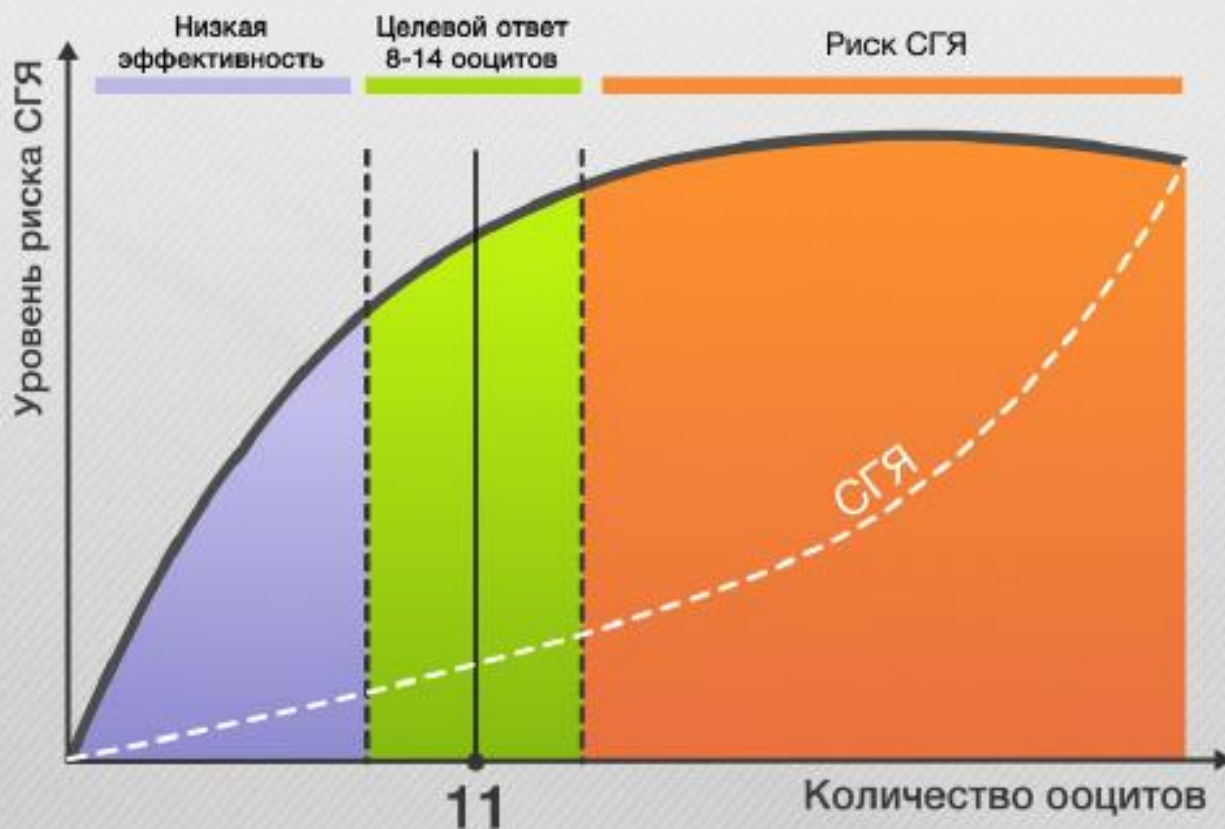
# ESTHER-1: РЕЗУЛЬТАТЫ

Большее количество извлеченных ооцитов не приводит к развитию более качественных бластоцист

Параметр	Фоллитропин дельта (Рековелль®)	Фоллитропин альфа (Гонал-Ф*)	P-значение
Извлеченные ооциты*	10,0 (±5,6)	10,4 (±6,5)	0,692
Бластоцисты хорошего качества †	2,0 (±2,2)	2,1 (±2,4)	0,580

\* Женщины после стимуляции; † женщины с извлеченными ооцитами  
Данные представляют собой среднее значение (стандартные отклонения).  
Бластоцисты хорошего качества: по крайней мере 3BB

# ESTHER-1 достижение целевого ответа в 8-14 ооцитов со средним уровнем в 11 ооцитов



Целевой овариальный ответ (8-14 ооцитов) направлен на:

- Получение достаточного количества ооцитов для развития необходимого количества бластоцист
- Снижение риска чрезмерного ответа и частоты возникновения СГЯ из-за получения большого числа ооцитов

Женщины с АМГ < 15 пмоль/л получили 8 ооцитов  
Женщины >15 пмоль/л получили не менее 11,6 ооцитов

В ESTHER-1 42% женщин достигли целевого ответа яичников в среднем в 8-14 ооцитов

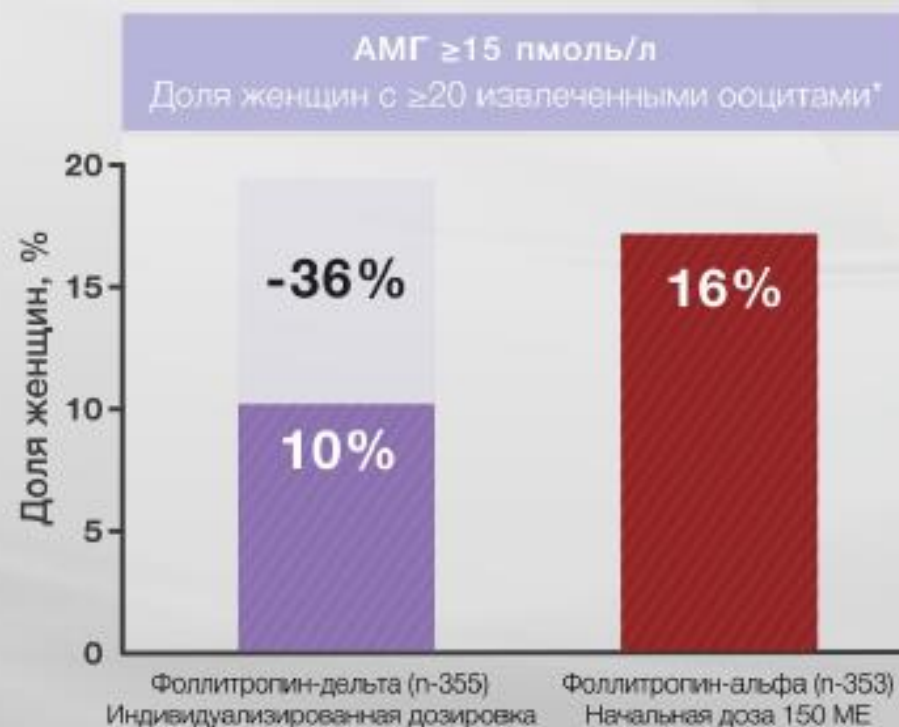
# ESTHER-1 количество извлеченных ооцитов в соответствии с уровнем АМГ

Снижение доли женщин с низким и чрезмерным ответом на стимуляцию



	Рековелль® (n=280)	Фоллитропин альфа (n=290)
Извлеченные ооциты	8.0 (4.3)	7.0 (3.9)
<4 извлеченных ооцитов	12%	18%

Усредненные данные (СО) или данные в процентах



	Рековелль® (n=355)	Фоллитропин альфа (n=353)
Извлеченные ооциты	11.6 (5.9)	13.3 (6.9)
≥15 извлеченных ооцитов	28%	35%
≥20 извлеченных ооцитов	10%	16%

Усредненные данные (СО) или данные в процентах



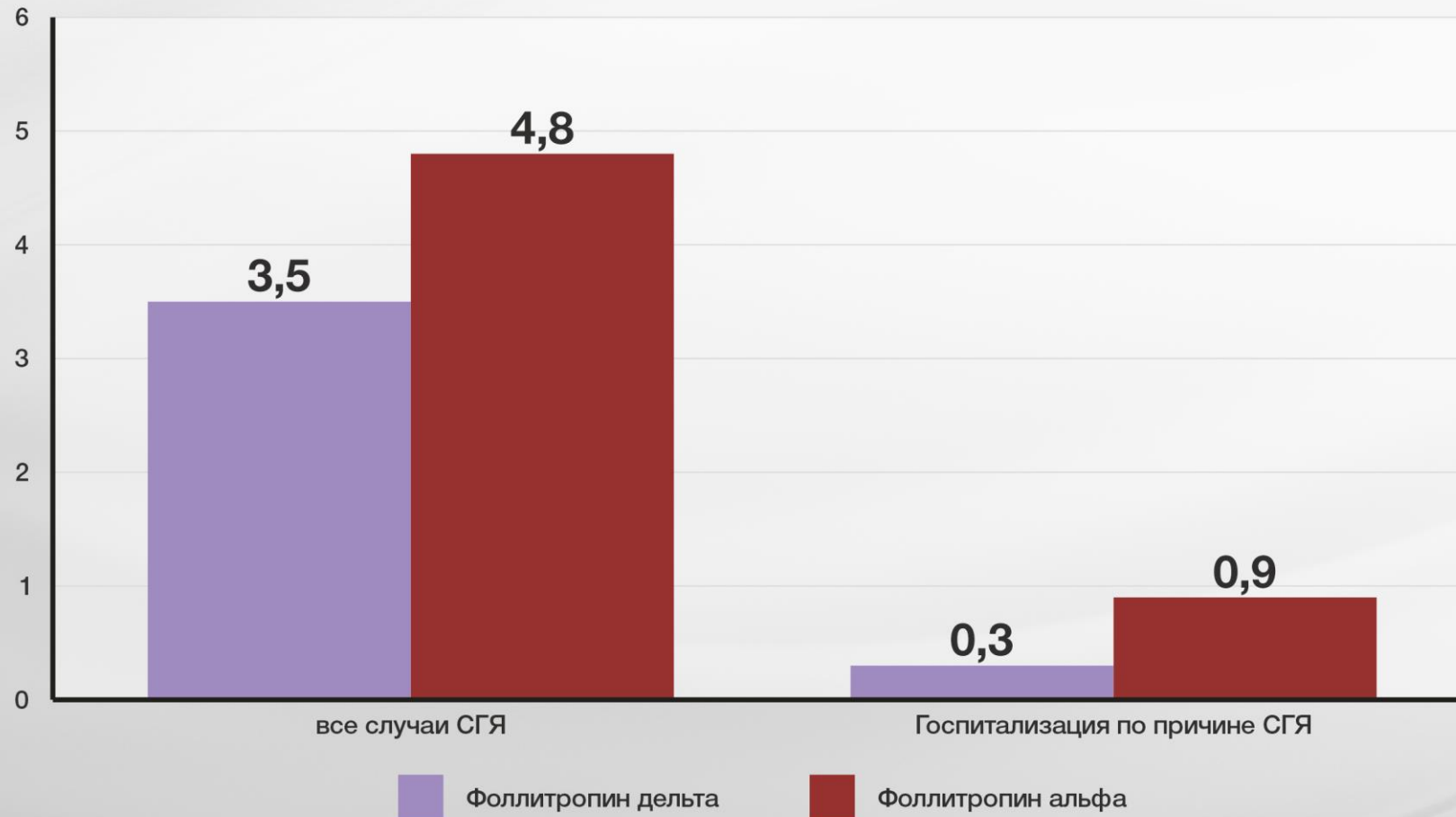
# ESTHER-1

## Снижение рисков возникновения СГЯ

Благодаря индивидуальному режиму дозирования **фоллитропина дельта**, снижается риск возникновения СГЯ (любой степени тяжести) и профилактических вмешательств в связи с его возникновением

Все СГЯ	Рековелль® (n=665)	Фоллитропин-альфа (n=661)
Любой степени тяжести	3,5%	4,8%
Умеренный/Тяжелый	2,1%	2,9%
Любой степени тяжести и/или профилактические вмешательства	5,6%	8,0%
Умеренный/тяжелый и/или профилактические вмешательства	4,4%	6,7%
Госпитализация по причине СГЯ	0,3%	0,9%
Общая продолжительность госпитализации (дней)	4,0	8,7
Все СГЯ	8	52

# ФОЛЛИТРОПИН ДЕЛЬТА СНИЖАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ СГЯ (ЛЮБОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ)



# БЕЗОПАСНОСТЬ - ИММУНОГЕННОСТЬ

- Антитела против ФСГ
  - 1,1% в цикле 1
  - 0,8% в цикле 2
  - 1,1% в цикле 3
  - очень низкие и без нейтрализующей способности
  
- Повторное лечение фоллитропином дельта пациентов с анти-ФСГ-антителами (ранее существовавшими или индуцированными лечением) :
  - не увеличивало титр антител
  - не снижало ответ яичников
  - не вызывало связанных с иммунитетом НЯ

# ИССЛЕДОВАНИЕ ESTHER-2

Первичная конечная точка - показатель иммуногенности, вторичная конечная точка – развивающаяся беременность и СГЯ

		Фоллитропин дельта	Фоллитропин альфа	Всего
ESTHER-1	Цикл 1	665	661	1,326
	Цикл 2	252	261	513
ESTHER-2	Цикл 3	95	93	188

Пациенты, не достигшие развивающейся беременности в цикле 1, (ESTHER-1) перешли в повторные циклы стимуляции яичников (ESTHER-2; цикл 2 и цикл 3)

Средняя дозировка\* и кол-во дней стимуляции:

2 цикл

Фоллитропин дельта = 107,7 мкг / 9 дней

Фоллитропин альфа = 121,7 мкг / 9 дней

3 цикл

Фоллитропин дельта = 130 мкг / 8,9 дней

Фоллитропин альфа = 132,7 мкг / 8,8 дней

\*Коррекция дозировки производилась согласно инструкции по применению

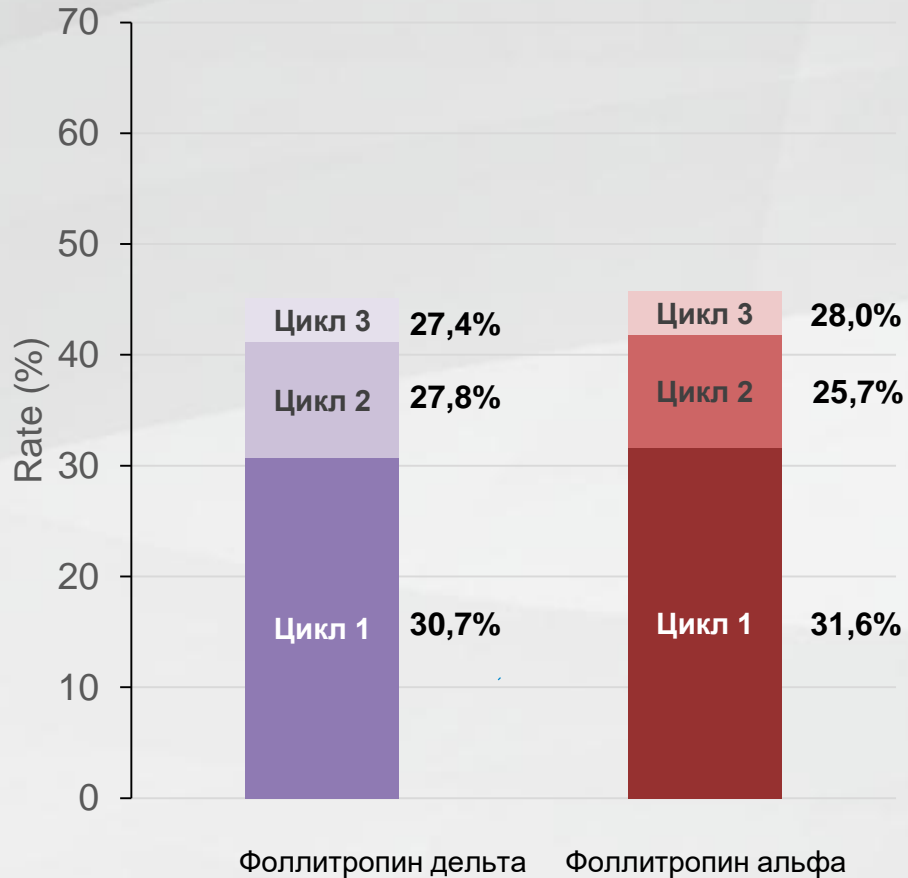
\*\* В ESTHER-2 допускался перенос 2 эмбрионов

# ESTHER-1 and ESTHER-2.

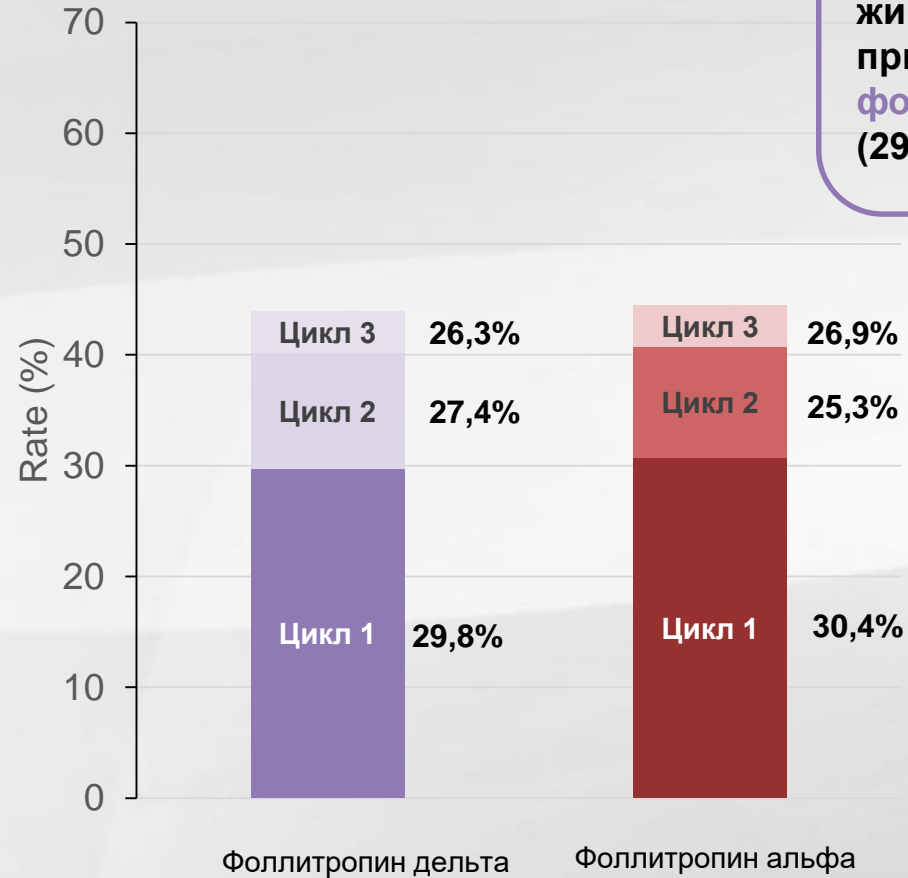
## Совокупные результаты, свежие циклы

Повторные циклы не приводят к снижению результативности

Развивающаяся беременность  
(совокупные данные)



Живорождение  
(совокупные данные)



По результатам 3 циклов **43,9%** женщин достигли живорождения с применением **фоллитропина дельта** (292 ребенка)\*\*



# РЕКОВЕЛЛЬ®. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

- Режим дозирования препарата Рековелль® подбирается индивидуально для каждой пациентки и направлен на **получение достаточного количества ооцитов и снижения частоты возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ)**
- Препарат дозируется в **микрограммах**
- Режим дозирования препарата Рековелль® **не может применяться к другим лекарственным препаратам** гонадотропинов
- В первом цикле терапии суточная дозировка препарата определяется на основании уровня АМГ в плазме крови и массы тела пациентки
- При подборе дозы необходимо взять за основу последнее значение АМГ (за предшествующие 12 месяцев), полученное при измерении с помощью полностью автоматизированного теста Roche Elecsys® AMH Plus
- На протяжении первого цикла лечения **доза препарата не должна меняться**
- **Максимальная суточная доза в первом цикле составляет 12 мкг**

# РЕКОВЕЛЛЬ®. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.

## Повторный цикл

Удовлетворительная (достаточная) выраженность ответа яичников в предыдущем цикле без развития СГЯ - **аналогичная доза**

Недостаточно выраженный ответ яичников в предшествующем цикле - **увеличение дозы** на **25%** или **50%** в зависимости от ответа пациента на лечение

Избыточный ответ яичников - **снижение дозы** препарата на **20%** или **33%** в зависимости от ответа на лечение

Максимальная суточная доза в повторном цикле препарата **24 мкг**



# ФОЛЛИТРОПИН ДЕЛЬТА ДОЗИРУЕТСЯ В МКГ

Срок годности и условия хранения



3 года при температуре 2-8 C°

После первого использования: не более 28 дней при температуре 2-25 C°

## УНИКАЛЬНЫЙ АЛГОРИТМ ДОЗИРОВАНИЯ РЕКОВЕЛЛЬ® ОБЕСПЕЧИВАЕТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ И УДОБСТВО В ИСПОЛЬЗОВАНИИ:

- АМГ является надежным биомаркером и индикатором ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами
- Уникальный алгоритм дозирования на основании уровня АМГ и массы тела пациентки одобрен **только** для препарата Рековелль
- Алгоритм основан на 2 показателях – **уровне АМГ** и **массе тела**:
  - Индивидуально подобранная дозировка не требует коррекции для обеспечения успешной стимуляции
  - Позволяет достичь целевого количества ооцитов
  - Снижает риск развития синдрома гиперстимуляции яичников
  - 3 удобные формы выпуска в виде предзаполненных шприц-ручек

The background features a light gray, wavy, undulating surface. Scattered across this surface are four spheres of different colors and sizes: a small yellow-green sphere at the top center, a large orange sphere on the right side, a large light blue sphere on the left side, and a small purple sphere at the bottom right.

Спасибо за внимание!