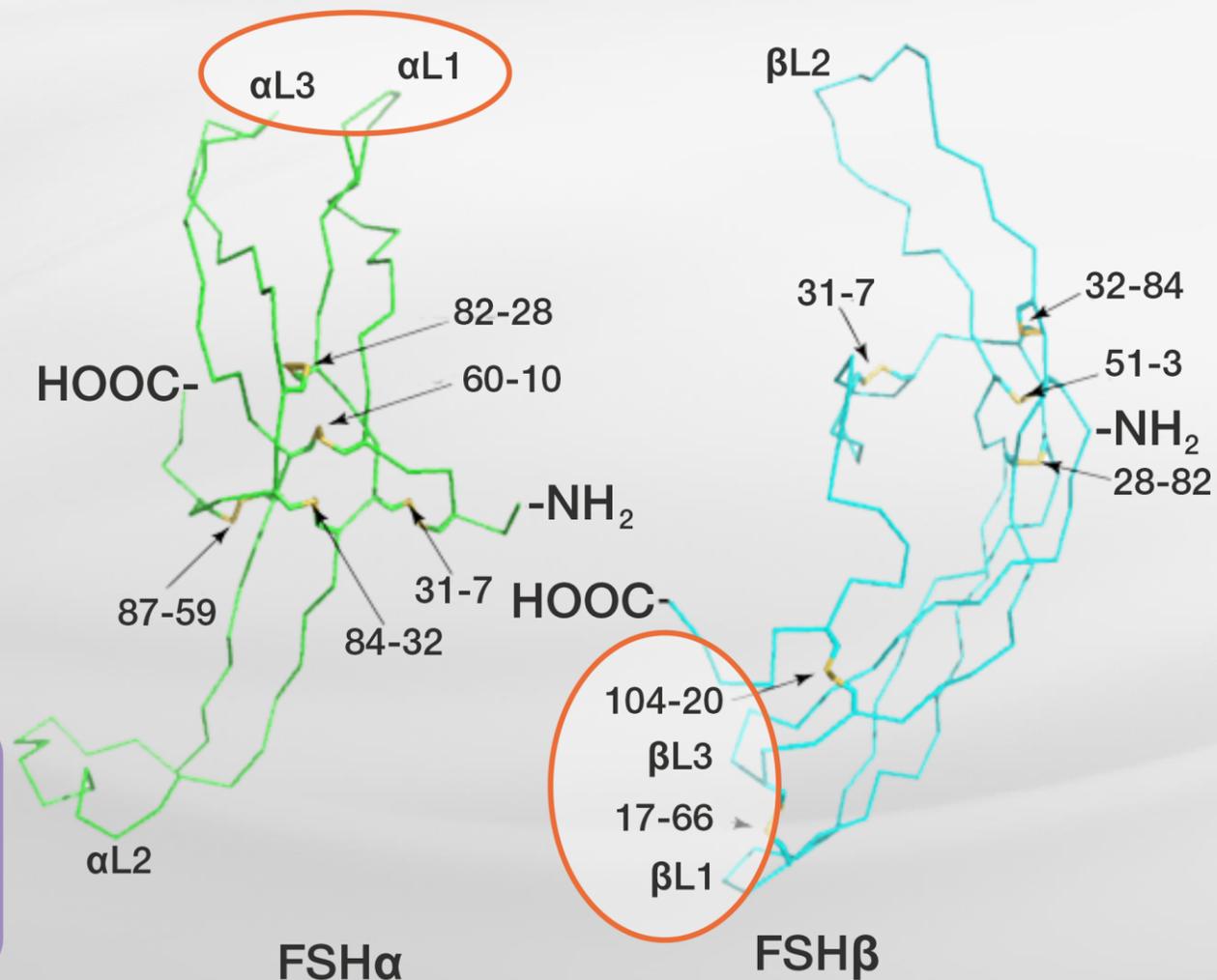


Рековелль®
фоллитропин дельта

РЕКОВЕЛЛЬ. ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

МОЛЕКУЛА ФСГ

Паттерны $\alpha 2,3$ и $\alpha 2,6$,
гликозилирования
ФСГ человека



92 Аа 5 S-S
два сайта
N-гликозилирования
- Asn⁵² и Asn⁷⁸ -
отличаются
от популяций
других
 α -субъединиц

34–40% гомологии
последовательности
111 Аа 6 S-S
два сайта
N-гликозилирования
Asn⁷ или Asn²⁴

Фоллитропин
дельта $\alpha 2,6$ и $\alpha 2,3$
Гонал-Ф® только
 $\alpha 2,3$

Суммарный заряд может варьировать из-за наличия или отсутствия целых гликанов

РАЗЛИЧНЫЕ СТРУКТУРЫ ОЛИГОСАХАРИДОВ НЕОБХОДИМЫ ДЛЯ:

- Правильного сворачивания белка и ориентации функциональных групп
- Внутриклеточного транспорта и нацеливания гликопротеина в эндоплазматической сети, комплексе Гольджи и сети Транс-Гольджи
- Идентичности для различных типов клеток
- Для одного и того же типа клеток на стадиях развития, дифференцировки, трансформации, поддержания и старения
- Врожденные нарушения гликозилирования (CDG) представляют собой серию заболеваний, связанных с ошибками обмена веществ из-за дефицита ферментов (α -маннозидазы, β -маннозидазы, сиалидазы или α -фукозидазы)

ФСГ-ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЕ: макро- и микрогетерогенность

Макрогетерогенность (% относительное содержание)

Препарат ФСГ	Гипофизарный чФСГ	Мочевой чФСГ	Гипофизарный чФСГ ²⁴	Гипофизарный чФСГ ²¹	Гипофизарный чФСГ ^{21/18}	Рекомбинантный гормон роста, чФСГ ²⁴	Рекомбинантный гормон роста, чФСГ ²¹
ФСГ ²⁴	77	86	100	-	-	89	-
ФСГ ²¹	23	14	-	100	60	11	54
ФСГ ¹⁸	- ^a	-	-	-	40	-	46
ФСГ ¹⁵	-	-	-	-	-	-	-

Типы олигосахаридов (% относительное содержание)

Тип олигосахаридов	Рекомбинантный гормон роста, - чФСГ ^b					
Дисахариды	38.2	37.2	77	51.2	28.6	55.5
Трисахариды (3) ^c	41.0	44.0	30.7	35.9	2.5	0
Трисахариды (6) ^d	0	0	0	0	0.	29.7
Тетрасахариды	15.0	14.8	10.6	6.0	0.01	0
Нейтральные	0.3	2.2	9.9	4.5	4.2	12.3
Сиалированные	99.1	97.5	75.4	78.8	20.7	87.7
Сульфатированные	6.5	4.2	39.3	35.0	9.6	0
Сиало/Сульфатированные	5.9	3.9	24.0	18.3	4.5	0
Фукоза	43.0	23.9	45.1	47.8	23.0	50.6
Антенна-фукоза	0.3	0	3.6	0.8	0.4	19.9
Бисектный GlcNAc		23.9	17.9	23.2	7.9	47.0

Относительное содержание определено вестерн-блоттингом и масс-спектрометрией соответственно.

Данные ограничены теми препаратами, для которых существует как содержание гликоформы, так и микрогетерогенность гликанов.

^a не обнаружены

^b гликоформы не разделены

^c тройная третья ветвь, прикрепленная к ветке Man (α 1-3).

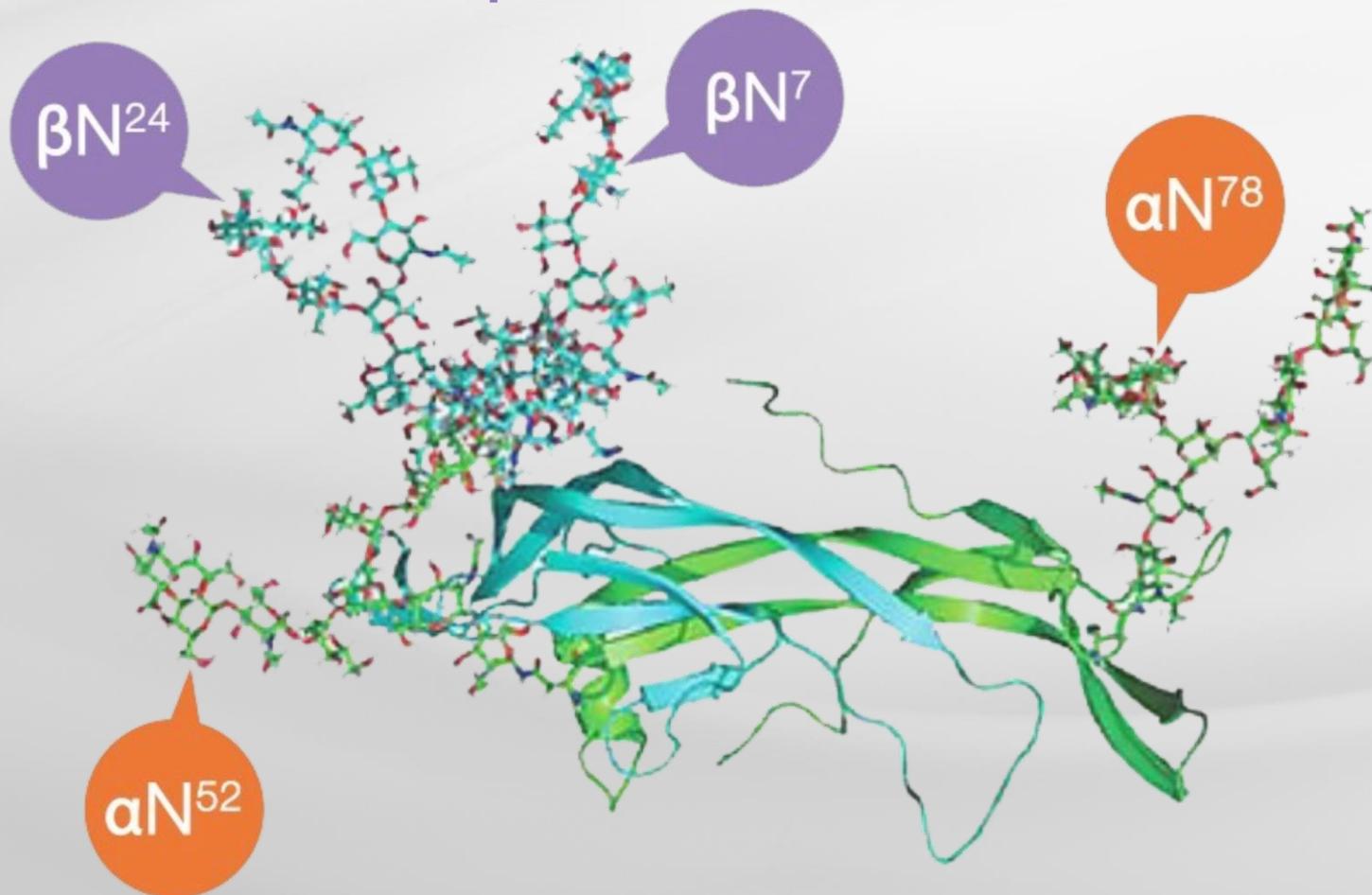
^d тройная третья ветвь, прикрепленная к ветке Man (α 1-6).

данные получены из (16-18) ФСГ, фолликулостимулирующий гормон

От 80 до более 100 уникальных олигосахаридных структур!

РЕКОВЕЛЛЬ -

новая молекула рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона из линии клеток сетчатки эмбриона человека



Свойства гликозидных остатков ФСГ дельта имеет большую степень сходства с природным гормоном за счет происхождения (культура клеток человека)

Гликозидный профиль молекул ФСГ определяет различия в фармакокинетике гормона у человека

СИЛЬНЫЙ ОТРИЦАТЕЛЬНЫЙ ЗАРЯД СИАЛОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ЛОКАЦИЯ НА ПОВЕРХНОСТИ КЛЕТКИ:

Конформация и стабилизация молекул и мембран

Взаимодействие с РЕЦЕПТОРОМ

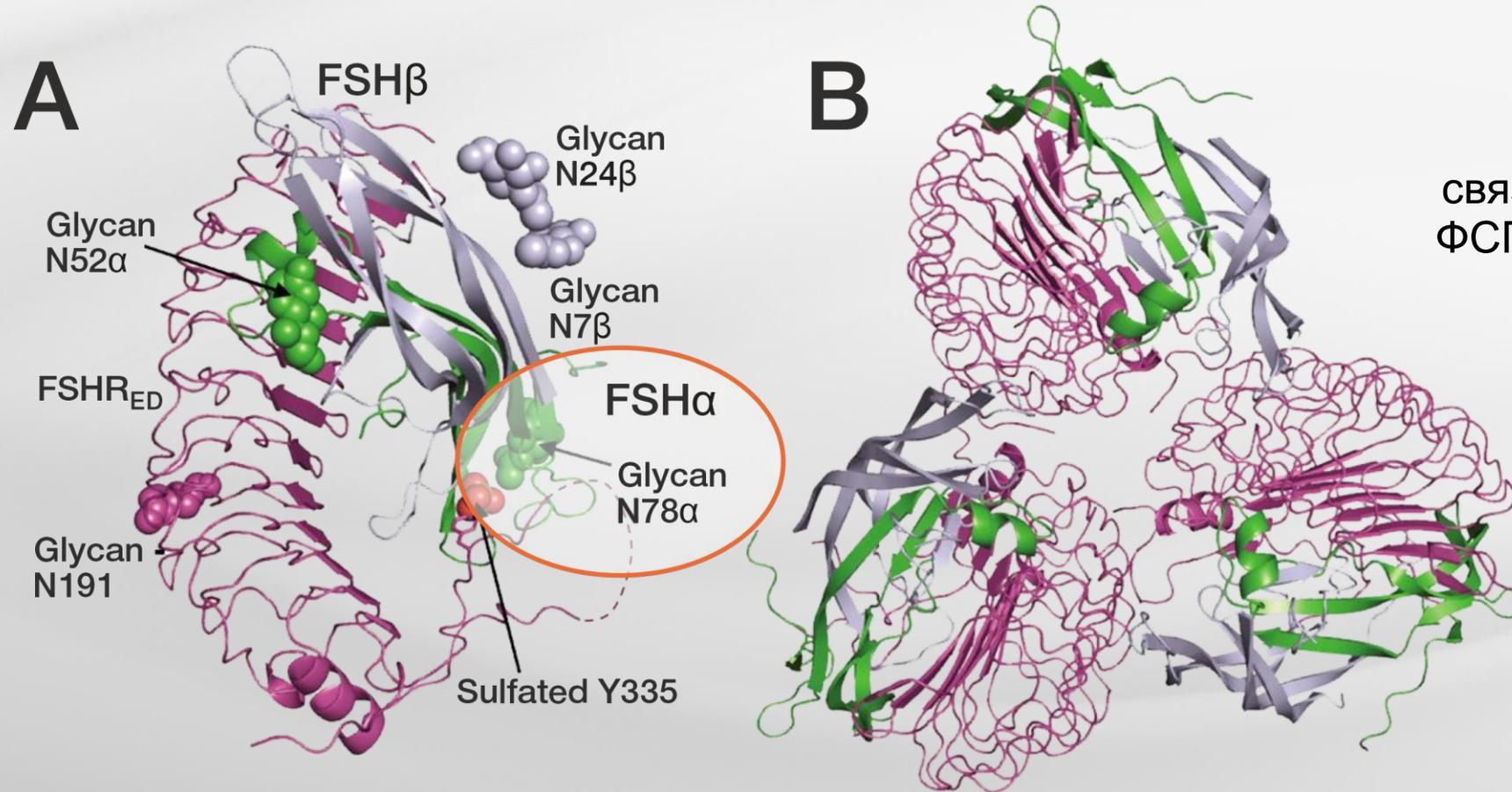
Трансмембранная передача сигналов

Оплодотворение

Дифференцировка

Апоптоз

СТРУКТУРА ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ФСГ В КОМПЛЕКСЕ С ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ РЕЦЕПТОРОМ ФСГ



Ленточная модель человеческого ФСГ, связанного с рецептором ФСГ: α -субъединица ФСГ показана **зеленым**, $\beta\beta$ -субъединица ФСГ показана **пурпурным**, а рецептор ФСГ - **пурпурным**.

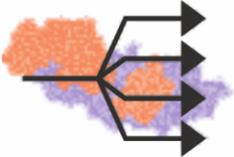
Гликаны – докинг гормона в лиганд-связывающем домене РЕЦЕПТОРА

РЕКОВЕЛЛЬ -

профиль гликозилирования фоллитропина дельта максимально приближен к натуральному ФСГ человека

- Производится из линии клеток сетчатки эмбриона человека (PER.C6®) *
- Содержит более высокую долю три- и тетрасиалилированных гликанов
- Сиалилирование $\alpha 2,3$ и $\alpha 2,6$ за счет комбинированной активности двух сиалилтрансфераз – **ST3** и **ST6** – в отличие от в рФСГ, полученных в клетках яичников китайского хомячка, в которой $\alpha 2,6$ -связанная сиаловая кислота отсутствует

ПРЕПАРАТЫ ФСГ: варианты гликозилирования в сравнении

		Натуральный ФСГ	Фоллитропин дельта	Фоллитропин альфа
Сиаловые кислоты 	Число	Много	Много	Мало
	Разнообразие	Разнообразные три- и тетра- гликаны	Разнообразные три- и тетра- гликаны	Менее сложные углеводные структуры
Заряд		Отрицательный	Отрицательный	Нейтральный
Тип связи		$\alpha 2,6$ и $\alpha 2,3$	$\alpha 2,6$ и $\alpha 2,3$	$\alpha 2,3$

ФСГ, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ ЛИНИЯМИ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА:

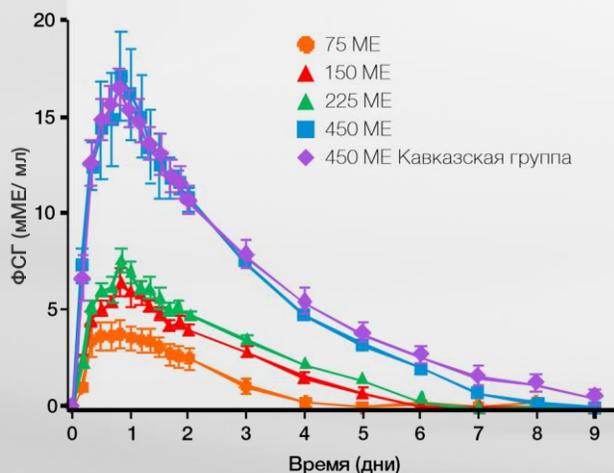
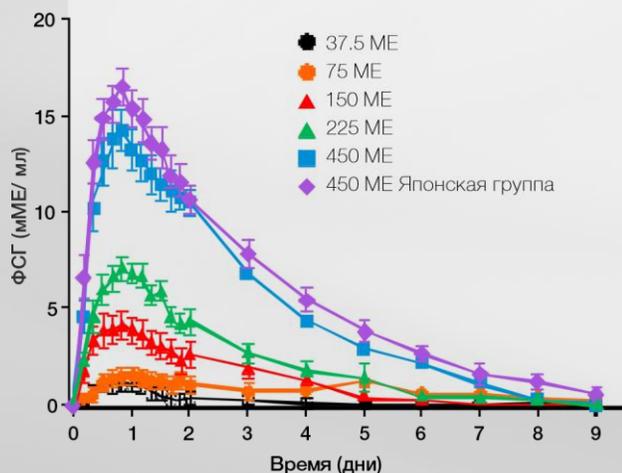
- Демонстрируют более благоприятный фармакодинамический профиль, чем рекомбинантные препараты, синтезированные клеточными линиями, не принадлежащими человеку
- Продуцируют белки без иммуногенных гликанов, вирусов и инфекций
- Может быть более полезными для женщин с полиморфным вариантом рецептора СГ - S680S

РЕКОВЕЛЛЬ:

Уникальный профиль гликозилирования, отличный от других фоллитропинов, обеспечивает разные фармакокинетические параметры*

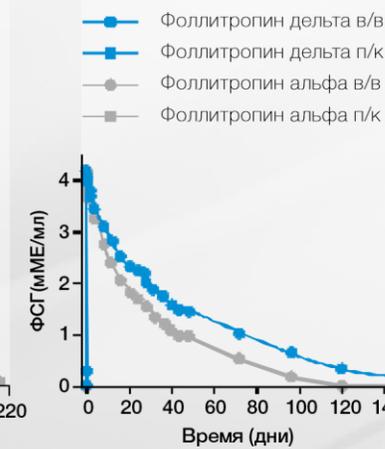
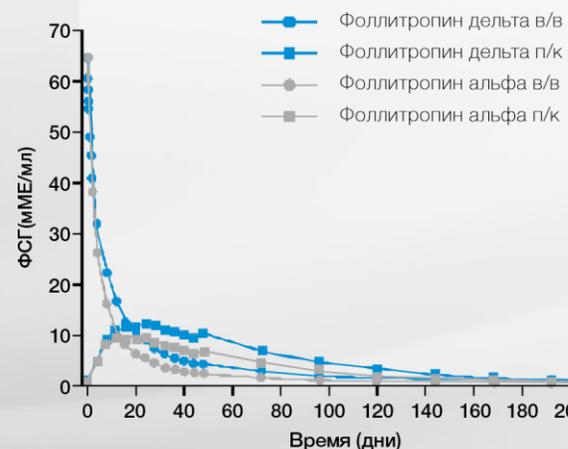
Фаза 1: однократная инъекция

При однократном введении концентрация ФСГ в сыворотке крови увеличивалась до максимального уровня примерно через 20 часов после однократной п/к инъекции



Средние значения \pm стандартные отклонения от среднего значения

Абсолютная биодоступность (п/к и в/в)¹
Клиренс фоллитропина дельта ниже, чем у фоллитропина альфа



Однократная в/в инъекция (225 ME) с последующей однократной подкожной инъекцией (450 ME) в перекрестной схеме

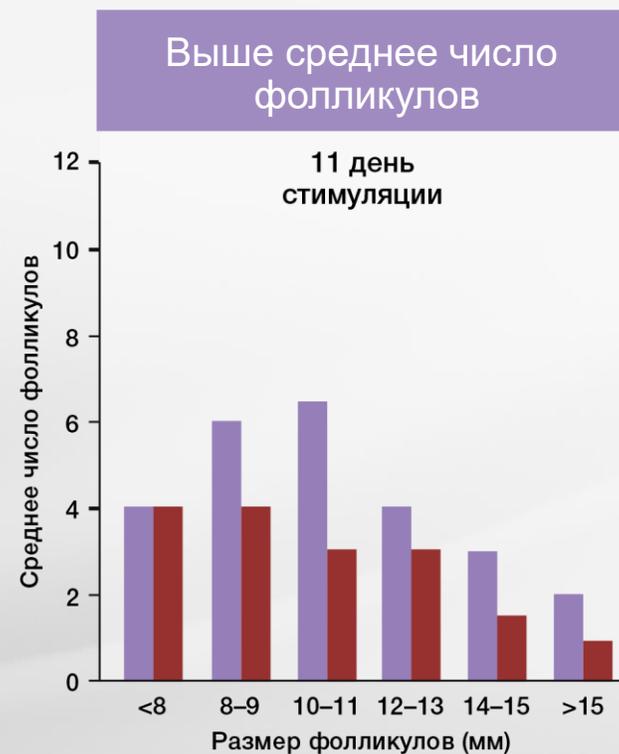
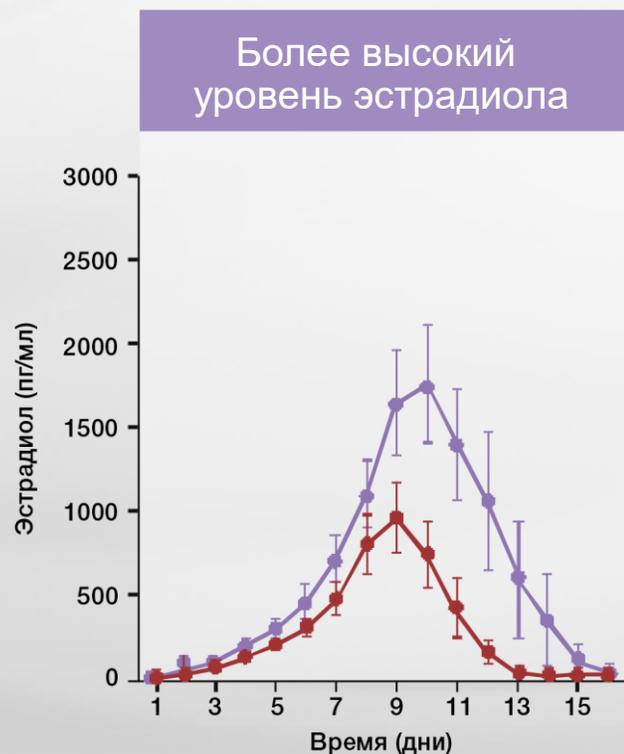
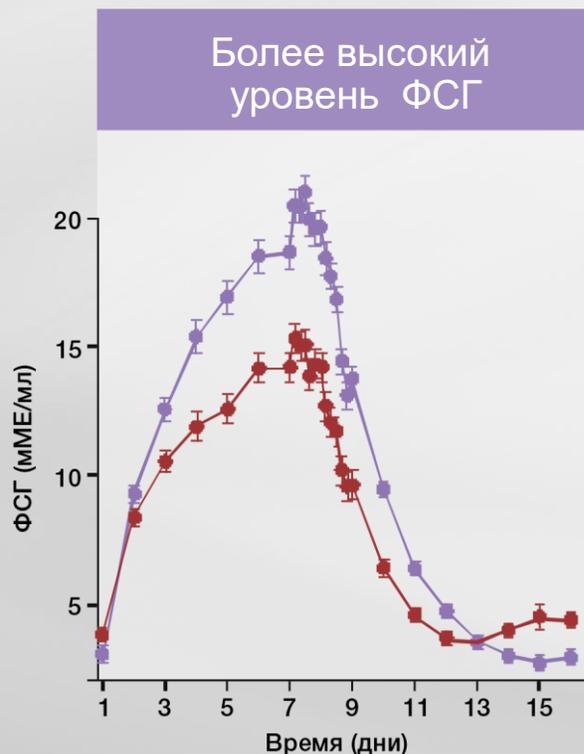
*В сравнении с фоллитропином альфа

1. Olsson H, et al. J Clin Pharmacol 2014;54:1299–1307; 2. Olsson H, et al. Clin Drug Investig 2015;35:247–253.

РЕКОВЕЛЛЬ:

Уникальный профиль гликозилирования, отличный от других фоллитропинов, обеспечивает разные фармакокинетические параметры*

Фаза 1: повторная инъекция



Концентрация ингибина В и эстрадиола увеличивалась при увеличении концентрации ФСГ в плазме, хотя и с задержкой в начальной фазе

** в сравнении с фоллитропином альфа

1. Olsson H, et al. J Clin Pharmacol 2014;54:1299–1307.

Фоллитропин дельта (225 МЕ/день)
Фоллитропин альфа (225 МЕ/день)

ФАРМАКОКИНЕТИКА ФОЛЛИТРОПИНОВ В СРАВНЕНИИ

Фоллитропин альфа 150 МЕ п/к, фоллитропин бета 150 МЕ, фоллитропин дельта (индивидуальная доза), фоллитропин эpsilon 150 МЕ и корифоллитропин альфа у здоровых женщин

Параметры	Фоллитропин альфа	Фоллитропин бета	Фоллитропин дельта	Фоллитропин эpsilon	Корифоллитропин альфа
C_{max}	3 IU/L	8 IU/L	-a	5.2 IU/L	4.2 ng/mL
t_{max} (h)	16	12	10	22	44
Bioavailability (%)	74	77	64	-	58
$t_{1/2\beta}$ (h)	37	40 ^b (IM)	40	29	70
CL (L/h)	0.6 ^c	0.01 ^d	0.6	-	0.13

a – значения не указаны, но представлены как

b – измерение после внутримышечной инъекции

c – измерение после внутривенной инъекции

d – значения в л/ч/кг CL, clearance - клиренс

C_{max} – максимальная концентрация в плазме крови h, hours - часы

Terminal elimination half-life - терминальный период полувыведения

t^{max} – время до C_{max} - время до максимальной концентрации в плазме крови

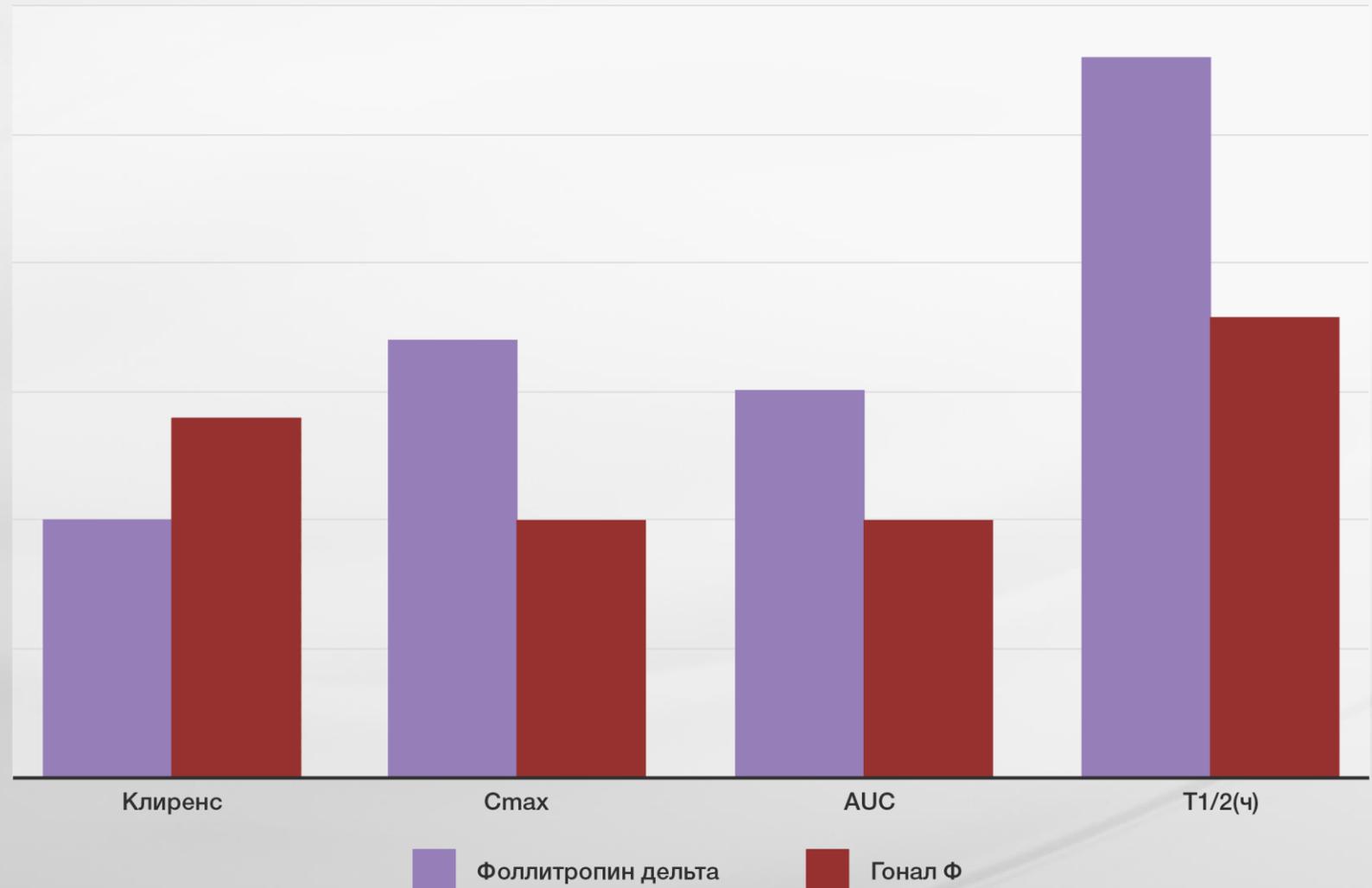
в 1,4 раза превышающие значения фоллитропина альфа (Гонал-Ф)

ФАРМАКОКИНЕТИКА ФОЛЛИТРОПИНОВ В СРАВНЕНИИ

Фоллитропин дельта и фоллитропин альфа в сравнении

Эндогенный и экзогенный ФСГ выводится через почки и путем неспецифического катаболизма в печени с желчью

TC_{ss} 6-7 дней –
(Гонал-Ф 3-4 дня)
F = 64%



АНАЛИЗ СТИЛМАНА-ПОЛИ

Оценка активности существующих препаратов рФСГ

п/к
ИНЪЕКЦИЯ
рФСГ
1х3 дня

ОЦЕНКА ВЕСА
ЯИЧНИКОВ НА
4-Й
ДЕНЬ

21-22 дневные
неполовозрелые
крысы,
рандомизированные,
получавшие ХГЧ



РЕКОВЕЛЛЬ ДОЗИРУЕТСЯ В МИКРОГРАММАХ

Биологическая активность дозы Рековелля, измеренная в МЕ и определённая в результате теста Стилмана-Поли на крысах, не соответствует биологической активности эквивалентной дозы при использовании у людей:

- Отличие в клиренсе фоллитропина дельта у грызунов и человека
- Докинг к рецептору

Рековелль дозируется в микрограммах (мкг) по содержанию белка, а не в МЕ биологической активности

ФСГ – ИСТОЧНИК - ФАРМАКОКИНЕТИКА

Линии клеток человека	Линий клеток яичников китайского хомячка (CHO)
ФСГ с $\alpha 2,3$, так и $\alpha 2,6$ - сиаловыми кислотами	Только $\alpha 2,3$
Быстрый метаболизм у грызунов (асиалогликопротеин -ASGP)	Медленный метаболизм у крыс
Медленный у человека (в гепатоцитах мало данного транспортера)	Перекоп в расчете

РЕКОВЕЛЛЬ: ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фоллитропин дельта - линейное поведение в диапазоне терапевтических доз до 24 мкг после п/к введения (24 мкг - макс доза в предложенной нозологии для повторных циклов).

Абсорбция

- T_{cmax} - 10 часов. $F = 64\%$
- $C_{ss} = 6-7$ дней
- Циркулирующие уровни фоллитропина дельта обратно пропорциональны массе тела
- $V_d = 25$ л s/c, 9 л v/v. (в основном в сосудистом компартменте)
- В пределах диапазона терапевтических доз действие фоллитропина дельта увеличивается пропорционально дозе

Элиминация

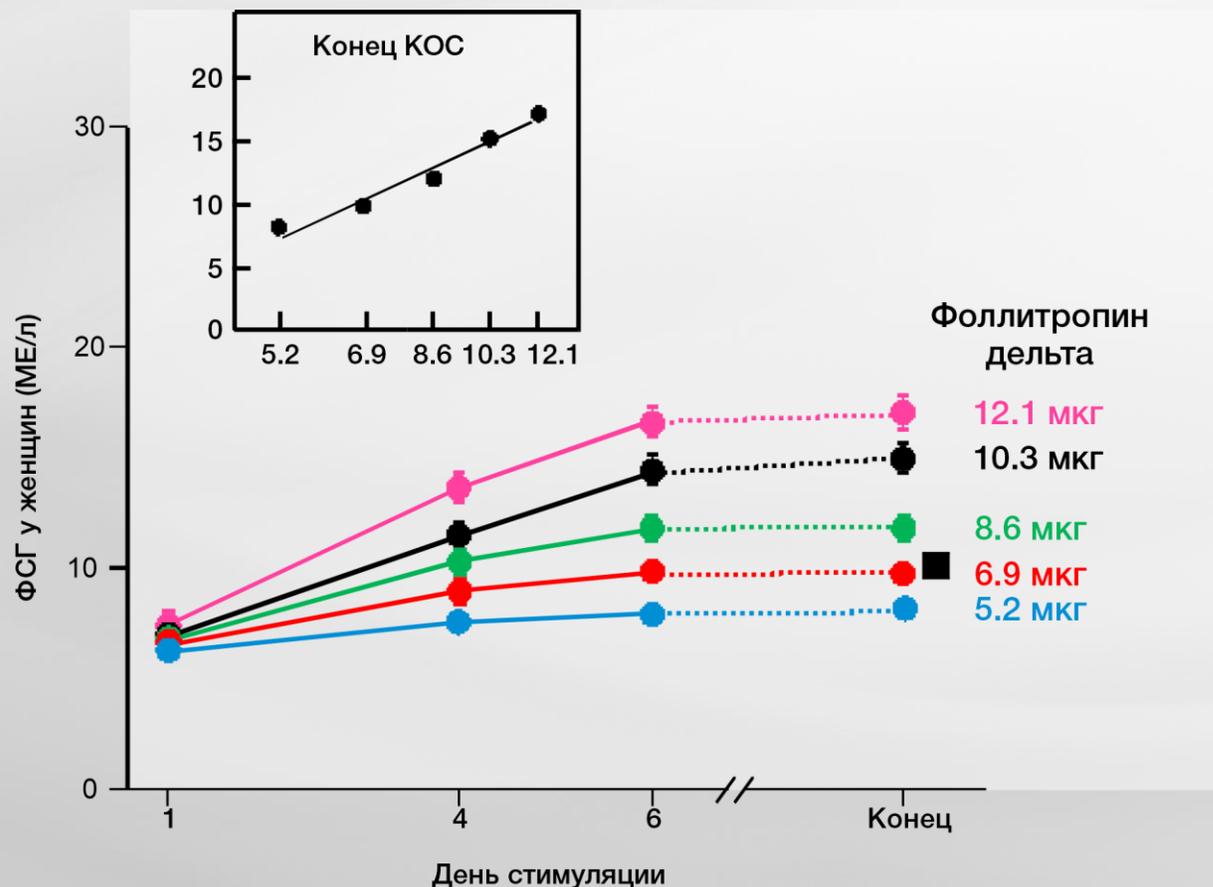
- $Cl = 0,5$ л / ч s/c (высокая экспозиция) и $0,3$ л / ч v/v.
- $T_S = 40$ ч s/c, а после многократного подкожного введения - 28 ч
- В моче неизменной молекулы 9%

1. Olsson H, et al. J Clin Pharmacol 2014;54:1299–1307.

2. Olsson H, et al. Clin Drug Investig 2015;35:247–253.

РЕКОВЕЛЛЬ:

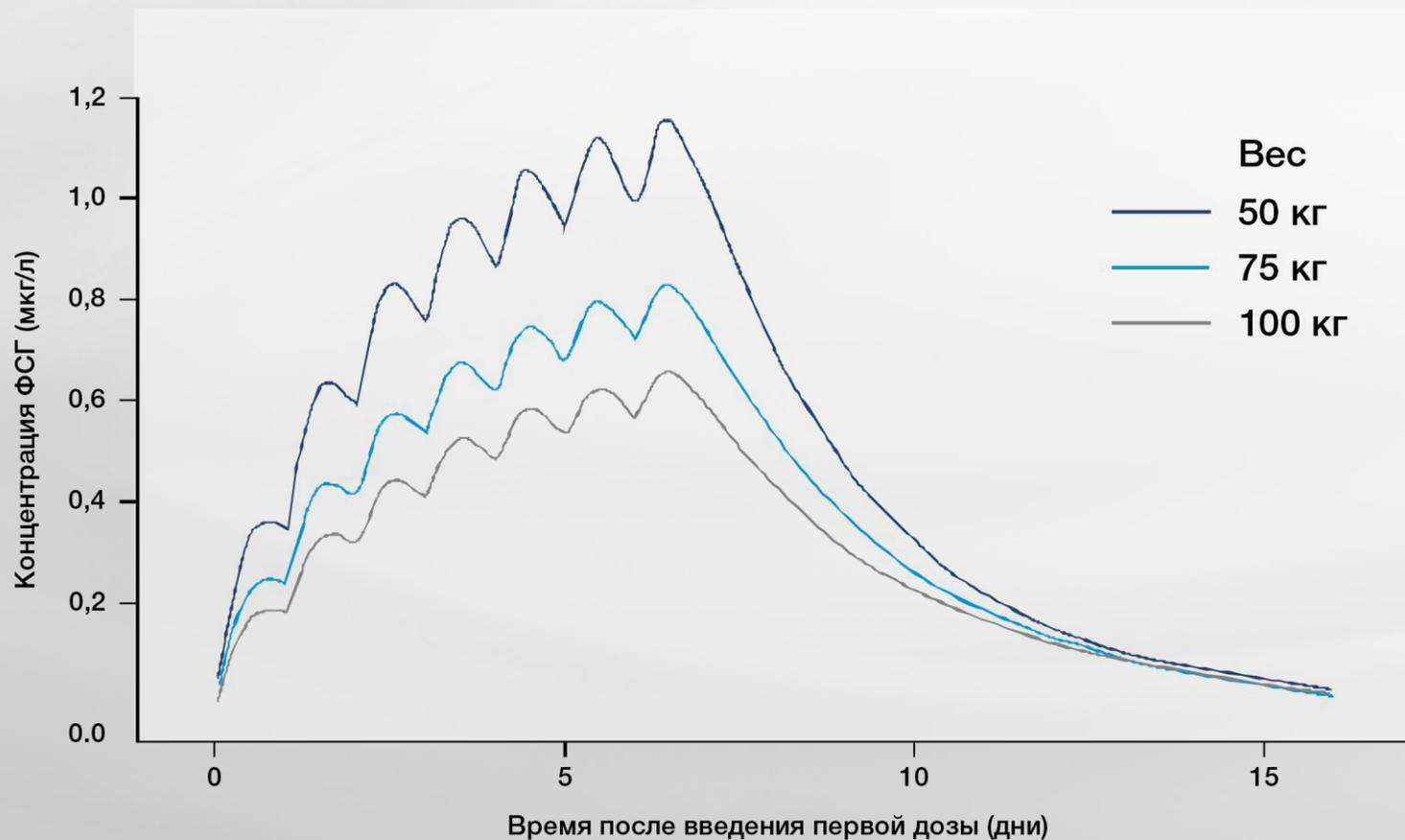
концентрация ФСГ в сыворотке крови прямо пропорциональна дозе фоллитропина дельта и обратно пропорциональна массе тела



Css = 6-7 дней

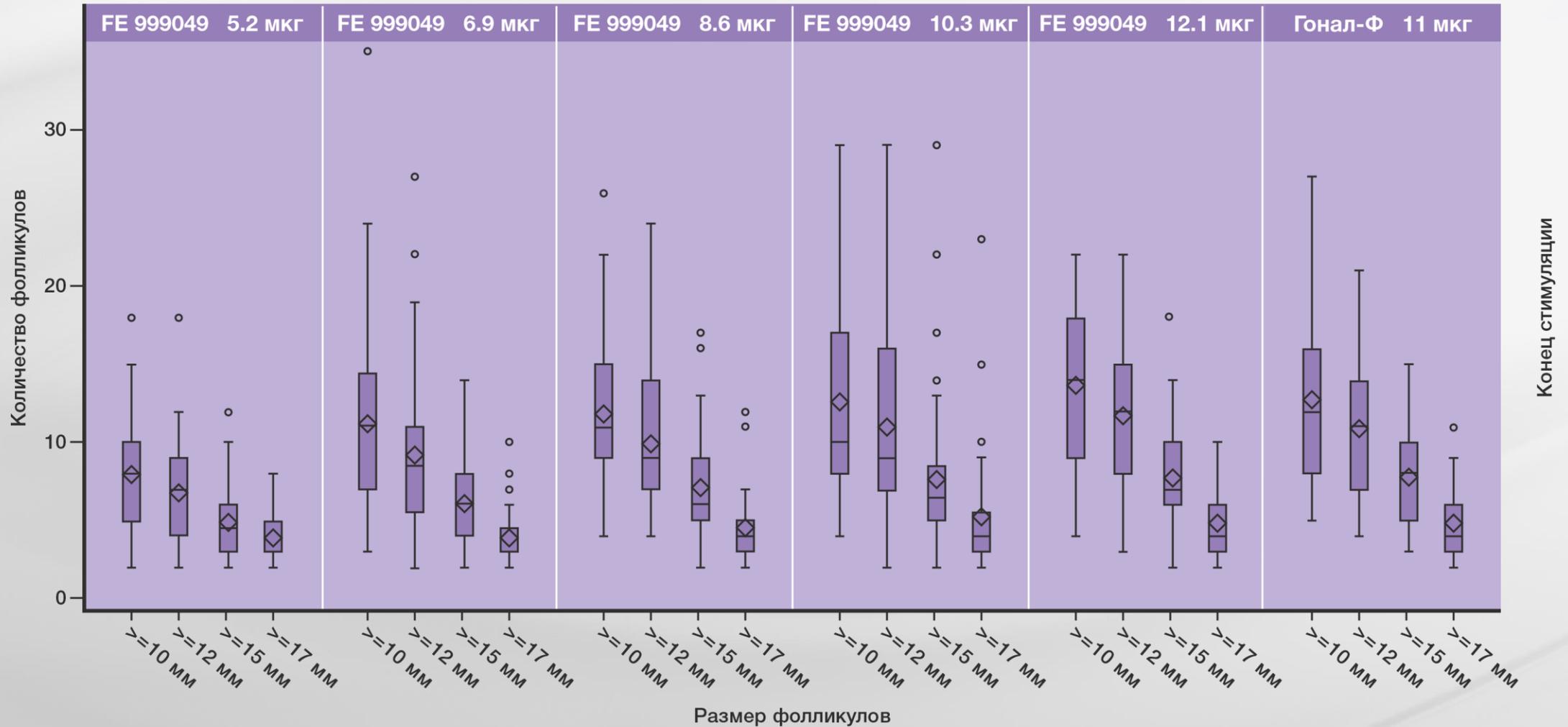
РЕКОВЕЛЛЬ:

концентрация ФСГ в сыворотке крови прямо пропорциональна дозе фоллитропина дельта и обратно пропорциональна массе тела



Концентрация ФСГ после повторного введения 10 мкг фоллитропина дельта трем испытуемым с разным весом тела

ФОЛЛИКУЛЫ В КОНЦЕ СТИМУЛЯЦИИ



Эффект прямо пропорционален дозе ФСГ

РЕКОВЕЛЛЬ:

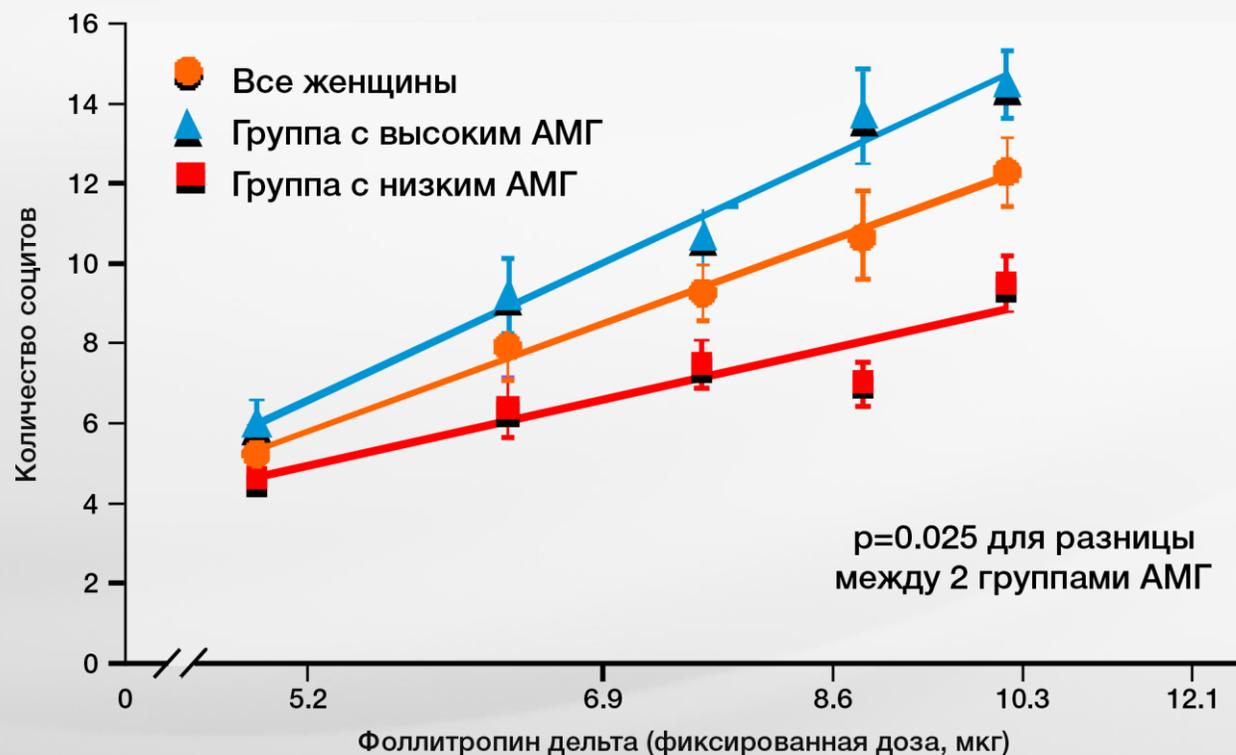
Фоллитропин дельта демонстрирует **линейную зависимость между дозой и ответом с количеством полученных ооцитов**¹

Количество полученных ооцитов увеличивалось значительно по мере увеличения дозы фоллитропина дельта ($p < 0.001$):

- во всей популяции исследования
- в группах с высоким АМГ и низким АМГ

Моделирование данных предсказало, что 10% увеличение дозы фоллитропина дельта приведет к созреванию:

- еще 1 ооцита в группе с высоким АМГ
- еще 0,5 ооцита в группе с низким АМГ



Средние значения ± стандартные отклонения значения р отражают взаимоотношения доза-ответ

Группа с высоким АМГ (15.0-44.9 пмоль/л)
Группа с низким АМГ (5.0-14.9 пмоль/л)

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ПОДХОД

Концепция «одна начальная доза гонадотропинов подходит всем» не работает у пациентов:

С риском гипо- или гиперреакции яичников

- С низким резервом яичников - повышен риск отмены цикла из-за недостаточного развития фолликулов или отсутствия эмбрионов / бластоцист для переноса
- У пациентов с высоким резервом яичников - повышен риск возникновения синдрома гиперстимуляции яичников

АМГ

У женщин с разной массой тела

учитывая дозозависимость фармакодинамики и особенности фармакокинетики ФСГ

ИМТ

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

Ковариационный параметр	% значимости параметра в клинической практике
Дозировка в зависимости от массы тела	
+ АМГ	35%
+ Базальный уровень ФСГ	23%
+ Ингибин В	17%
+ КАФ	26%
+ Возраст	15%
Дозировка в зависимости от массы тела +АМГ	
+ 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 РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА

- Основан на учете **массы тела** (фармакокинетика) и уровня **АМГ** перед лечением, которые предсказывают ответ яичника (фармакодинамика)

- Для повышения эффективности ВРТ с сопутствующим **снижением ятрогенных осложнений**, включая **СГЯ**

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									

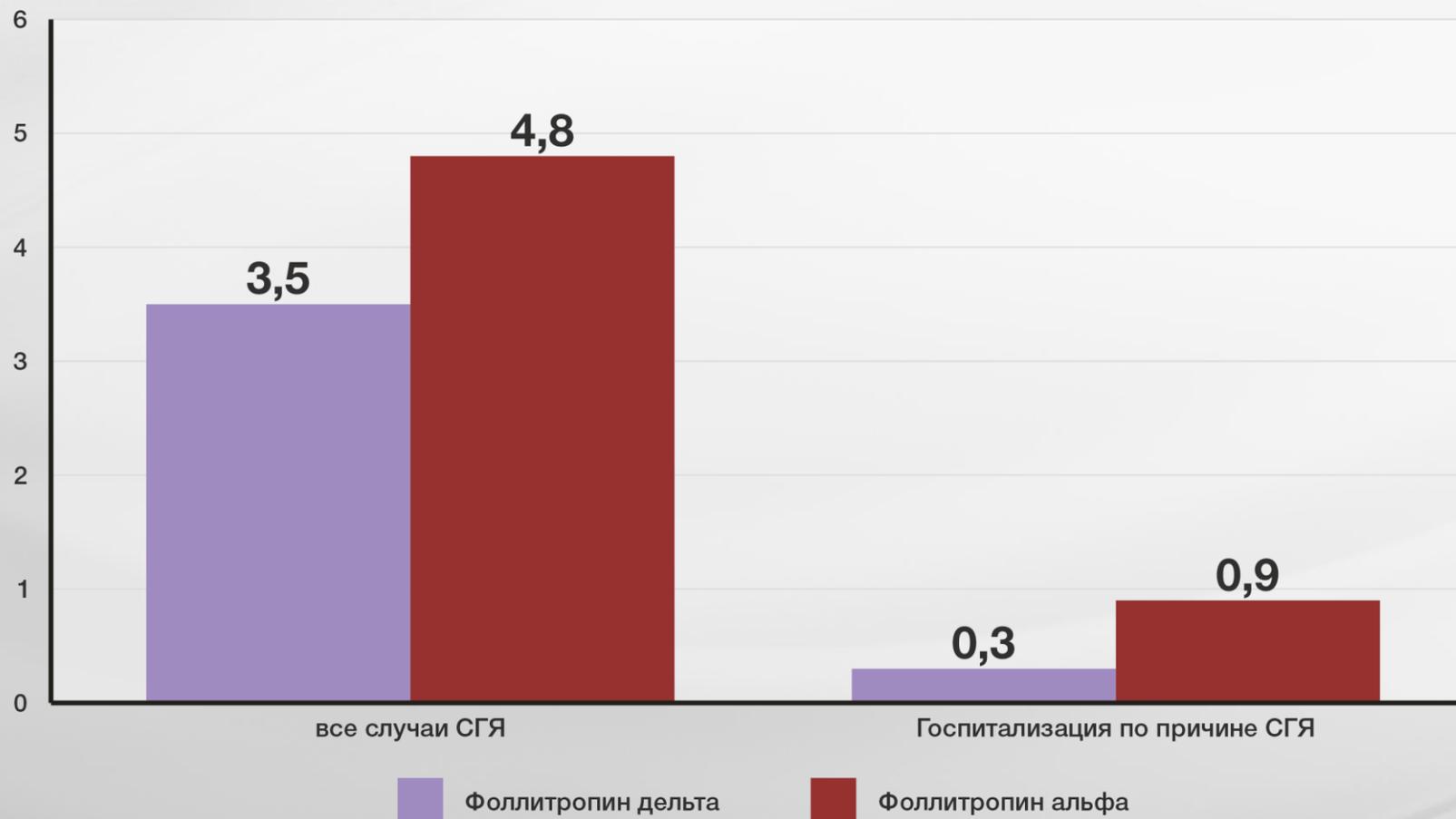
- Максимальная суточная доза: **12 мкг** для первого цикла стимуляции
- Индивидуальная суточная доза сохраняется на протяжении всего цикла стимуляции

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.

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

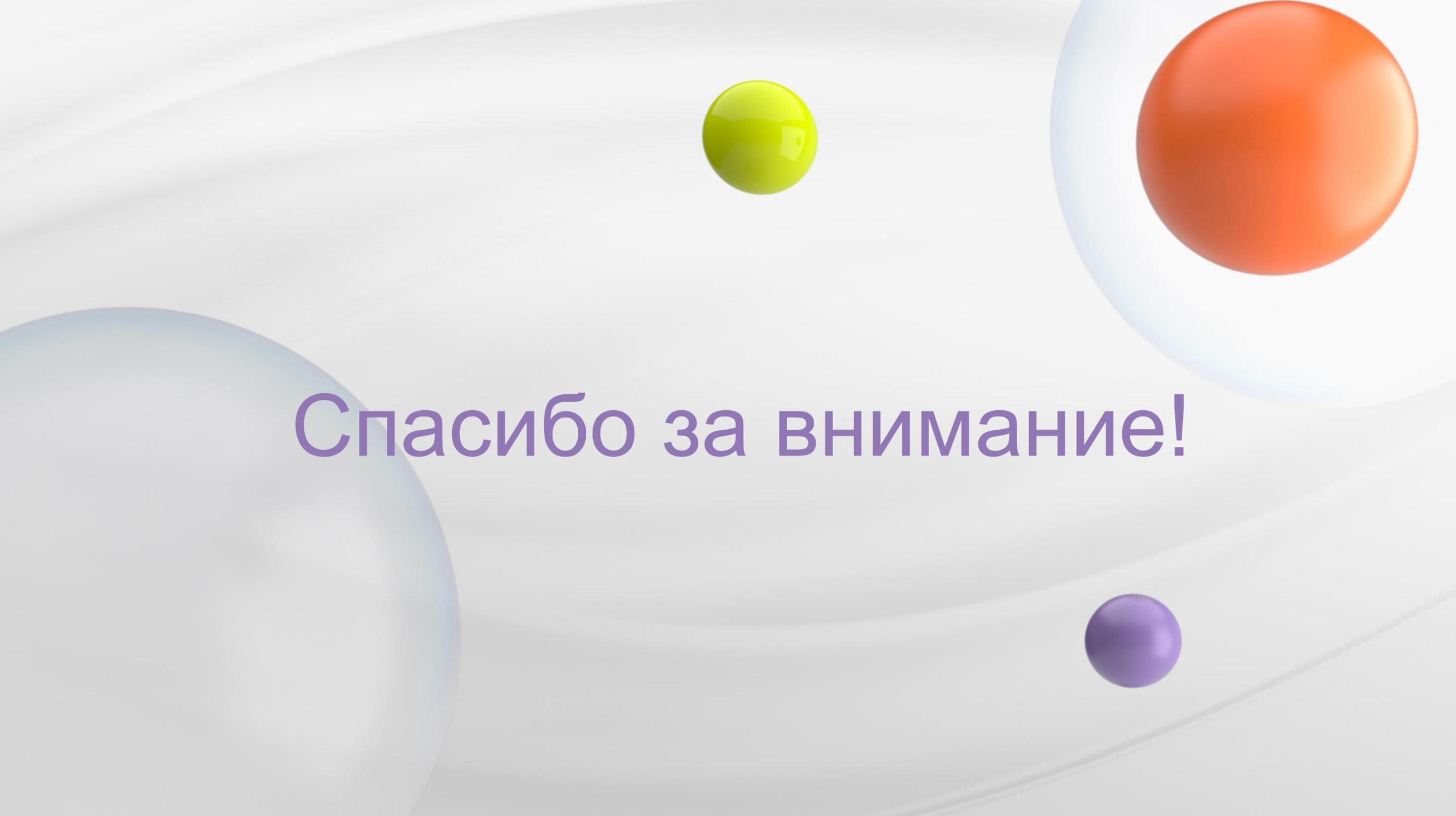
РЕКОВЕЛЛЬ -

новая молекула рФСГ из линии клеток человека, дозируемый в микрограммах

- Рековелль имеет профиль гликозилирования нативного человеческого ФСГ

- Уникальный паттерн гликозилирования, отличный от других фоллитропинов, обеспечивает разные фармакокинетические параметры ^{1,2}
- Равновесная концентрация фоллитропина дельта достигается через 6-7 дней, при том концентрация препарата в плазме крови в 3 раза превышает концентрацию препарата после первого введения ^{1,2}, за счет чего сокращается количество дней стимуляции
- Системное действие фоллитропина дельта выражено сильнее, чем у фолллитропина альфа
- Обеспечивает более длительный период полувыведения
- Обеспечивает синхронный рост фолликулов ³

1. Olsson H, et al. J Clin Pharmacol 2014;54:1299–1307.
2. Olsson H, et al. Clin Drug Investig 2015;35:247–253.
3. Nyboe Andersen A, et al. Fertil Steril 2017;107:387–396.e4.

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!