

Баланс эффективности и безопасности, подтверждённый данными клинической практики

Презентация материалов ESHRE и примеры кейсов

Прогнозируемое количество ооцитов высокого качества

Алгоритм дозирования не требует коррекции: без риска
СГЯ и риска не ответа на стимуляцию

Три крупных многоцентровых РКИ с достоверными результатами



В разных
странах мира
37 центров
в 11 странах

Япония
17
центров

Азия
26
центров


Рандомизированные участники

	Индивидуализированные дозы фоллитропина дельта	Стандартные дозы фоллитропина альфа/бета
ESTHER-1¹ (n=1 326)	665	661
STORK² (n=347)	170	177
GRAPE³ (n=1 009)	499	510

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование.

1. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. Fertil Steril 2017;107:387-396 e4; 2. Ishihara O, et al. Reprod Biomed Online 2021;42:909-918; 3. Qiao J, et al. Hum Reprod 2021;36:2452-2462.

Основные критерии включения и исключения

	ESTHER-1 ¹	STORK ²	GRAPE ³
Критерии включения			
 Возраст: 20-40 лет (ESTHER: 18-40 лет)	✓	✓	✓
 Ранее не получавшие лечение	✓	✓	✓
 Индекс массы тела: 17,5–32,0 кг/м²	✓	✓	✓
 Длительность цикла: 24-35 дней	✓	✓	✓
 Сывороточная концентрация ФСГ в ранней фолликулярной фазе (1-15 МЕ/л)	✓	✓	✓
 Диагноз бесплодия: трубное бесплодие, необъяснимое бесплодие, эндометриоз I/II стадии, мужской фактор бесплодия у партнера	✓	✓	✓
Критерии исключения			
 Медицинский анамнез: эндометриоз III-IV стадии, наличие привычного невынашивания в анамнезе, применение гормональных препаратов (за исключением препаратов гормонов щитовидной железы) на протяжении последнего менструального цикла перед рандомизацией	✓	✓	✓

ФСГ - фолликулостимулирующий гормон.

1. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. Fertil Steril 2017;107:387-396.e4; 2. Ishihara O, et al. Reprod Biomed Online 2021;42:909-918; 3. Qiao J. et al. Hum Reprod 2021;36:2452-2462.

Активация Wi...
Чтобы активировать...
компьютера.



В ЭФИРЕ



Конечные точки



АМГ: антимюллеров гормон; ХГЧ: хорионический гонадотропин человека; СГЯ: синдром гиперстимуляции яичников.

1. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. Fertil Steril 2017;107:387-396.e4; 2. Ishihara O, et al. Reprod Biomed Online 2021;42:909-918; 3. Qiao J. et al. Hum Reprod 2021;36:2452-2462.

Активация W
Чтобы активировать
компьютера.

Дизайн исследований



Рандомизированные контролируемые многоцентровые исследования не меньшей эффективности (фаза 3) с маскировкой для оценивающего эксперта по изучению протоколов с антагонистами ГнРГ у ранее не получавших лечения пациентов

Фоллитропин дельта назначался при АМГ < 15 пмоль/л в дозе 12 мкг /сут, а при АМГ ≥ 15 пмоль/л в дозе 0,10-0,19 мкг/кг/сут, но не более 12 мкг/сут.

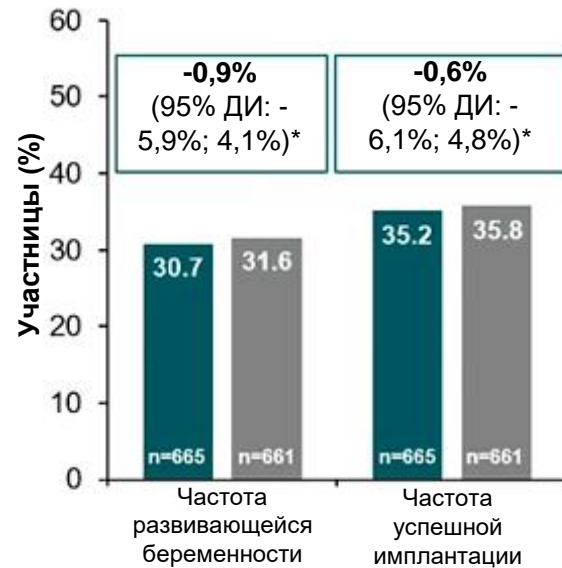
АМГ: антимюллеров гормон; ЭКО: экстракорпоральное оплодотворение

1. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. Fertil Steril 2017;107:387-396.e4; 2. Ishihara O, et al. Reprod Biomed Online 2021;42:909-918; 3. Qiao J. et al. Hum Reprod 2021;36:2452-2462.

Во всех трех исследованиях была установлена не меньшая эффективность по первичной конечной точке

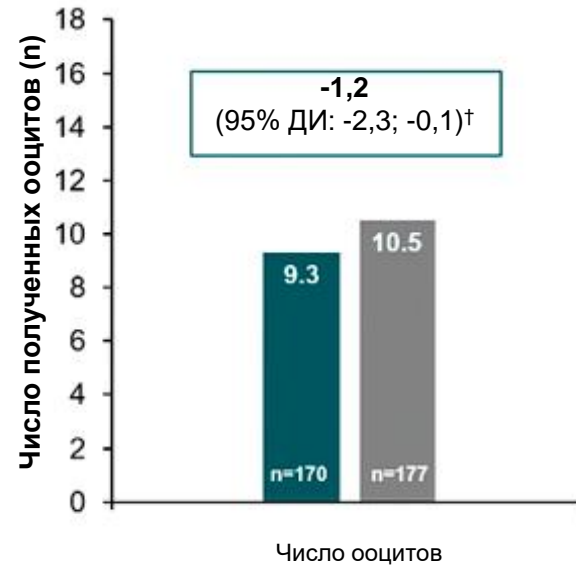
ESTHER-1¹

Была установлена не меньшая эффективность по частоте развивающейся беременности и успешной имплантации



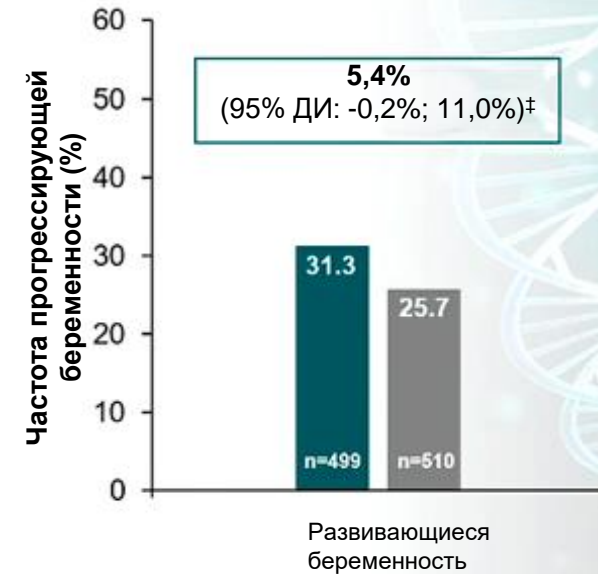
STORK²

Была установлена не меньшая эффективность по числу полученных ооцитов



GRAPE³

Была установлена не меньшая эффективность по частоте развивающейся беременности



■ Индивидуализированные дозы фоллитропина дельта

■ Стандартные дозы фоллитропина альфа/бета

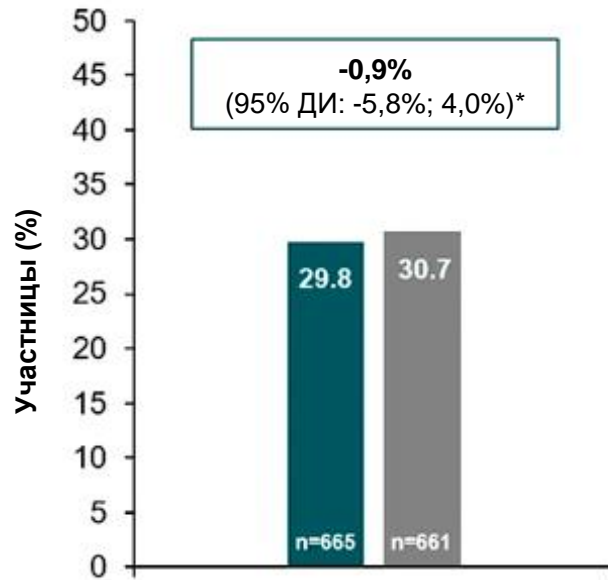
* Нижняя граница 95% ДИ для обоих со-первичных конечных точек была выше предварительно установленного порога не меньшей эффективности (-8,0%). [†]Нижняя граница 95% ДИ для средней разницы между вариантами лечения была выше предварительно установленного порога не меньшей эффективности (-3,0 ооцита). [‡]Средняя разность и 95% ДИ скорректированы по возрастной страте. ДИ: доверительный интервал

1. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. Fertil Steril 2017;107:387-396.e4; 2. Ishihara O, et al. Reprod Biomed Online 2021;42:909-918; 3. Qiao J. et al. Hum Reprod 2021;36:2452-2462.

Рождение живого ребенка

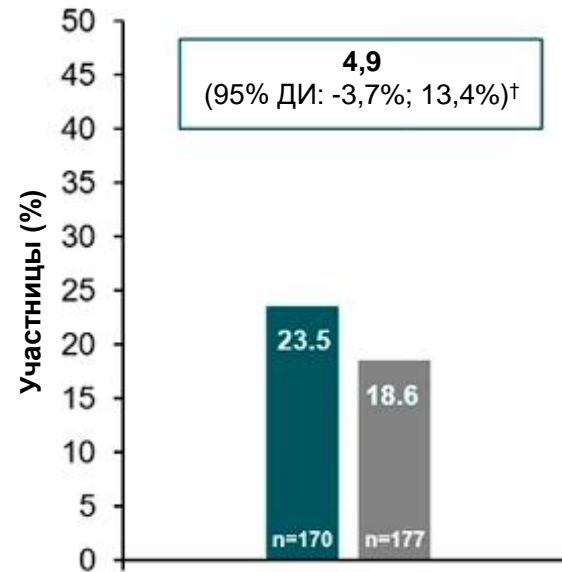
ESTHER-1¹

Показатели частоты родов живым ребенком **сравнимы** между группами



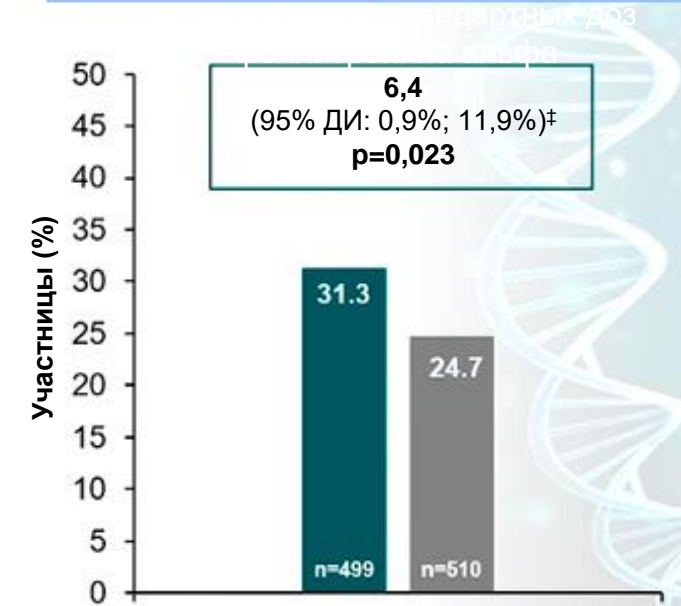
STORK²

Показатели частоты родов живым ребенком **сравнимы** между группами



GRAPE³

При использовании индивидуализированных доз фоллитропина дельта частота родов живым ребенком **значительно выше**, чем при



■ Индивидуализированные дозы фоллитропина дельта ■ Стандартные дозы фоллитропина альфа/бета

Частота родов живым ребёнком в исследовании ESTHER-1 представляла собой вторичную конечную точку. Исследования STORK и GRAPE и эти исследования по своему дизайну и мощности не позволяли оценить результаты, основанные на вторичных конечных точках.

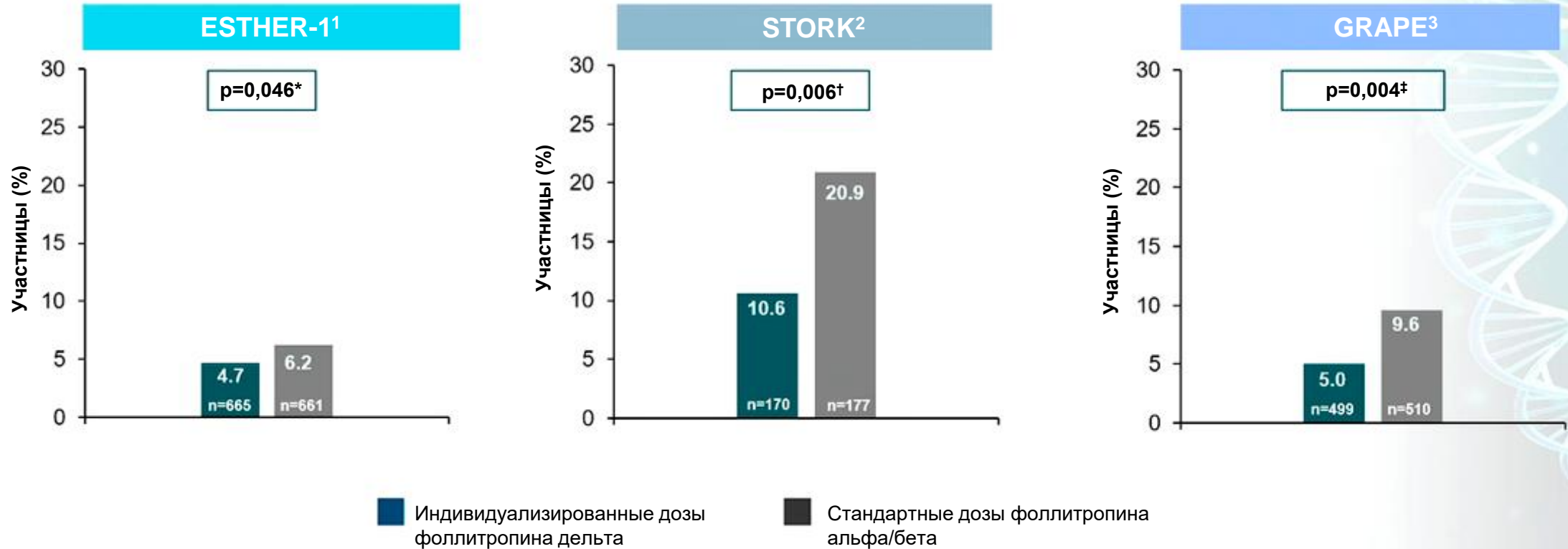
*Для каждой бинарной конечной точки был установлен двусторонний 95% ДИ для объединения результатов по возрастным стратам с использованием метода Mantel-Haenszel. †Итоговое сравнение скорректировано по стратам АМГ с использованием метода Mantel-Haenszel для объединения разницы рисков, полученной внутри каждой страты АМГ. ‡Средняя рассчитанная разница (фоллитропин дельта - фоллитропин альфа) представлена вместе с соответствующими 95% ДИ и значениями p для равного эффекта с использованием метода Mantel-Haenszel для объединения разницы рисков по разным возрастным стратам.

АМГ: антимюллеров гормон; ДИ: доверительный интервал

1. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. Fertil Steril 2017;107:387-396.e4; 2. Ishihara O, et al. Reprod Biomed Online 2021;42:909-918; 3. Qiao J. et al. Hum Reprod 2021;36:2452-2462.

Меньшая частота СГЯ по данным разных исследований

Частота раннего СГЯ и/или вмешательств, направленных на профилактику СГЯ, во всех исследованиях была значительно ниже при использовании индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта в сравнении с режимом введения стандартных доз фоллитропина альфа/бета



Безопасность была вторичной конечной точкой в исследованиях ESTHER-1, STORK и GRAPE. Эти исследования по своему дизайну и мощности не позволяли оценить результаты, основывавшиеся на вторичных конечных точках.








*На основании критерия отношения правдоподобия для сравнения вложенных моделей логистической регрессии, включающих $\log(\text{AMГ})$ в качестве ковариаты. †Значение p основывается на критерии хи-квадрат для отношения правдоподобия.

‡Значение p относится к тестированию отношения шансов, равного 1, на основании модели логистической регрессии, скорректированной по возрастным стратам.

AMГ: антимюллеров гормон; СГЯ: синдром гиперстимуляции яичников.

1. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. Fertil Steril 2017;107:387-396.e4; 2. Ishihara O, et al. Reprod Biomed Online 2021;42:909-918; 3. Qiao J. et al. Hum Reprod 2021;36:2452-2462.

Характеристики пациентов и дозы фоллитропина дельта

Характеристики пациентов	ESTHER-1 ¹ Группа рФСГ дельта (N=665)	Исследование Bachmann ² (N=360)
 Возраст (годы)	33,4 ± 3,9	33,5 ± 3,8
 Масса тела (кг)	64,7 ± 10,7	65,6 ± 12,9
 ИМТ (кг/м ²)	23,7 ± 3,4	23,2 ± 4,1*
 АМН (пмоль/л), медиана (IQR)	16,3 (9,0-24,8)	25,6 (16,5-37,8)
 Общая доза фоллитропина дельта (мкг)	90,0 ± 25,3	89,4 ± 27,9
 Суточная доза фоллитропина дельта (мкг)	—	9,0 ± 2,3
 Продолжительность стимуляции (дни)	8,9 ± 1,9	9,9 ± 1,8

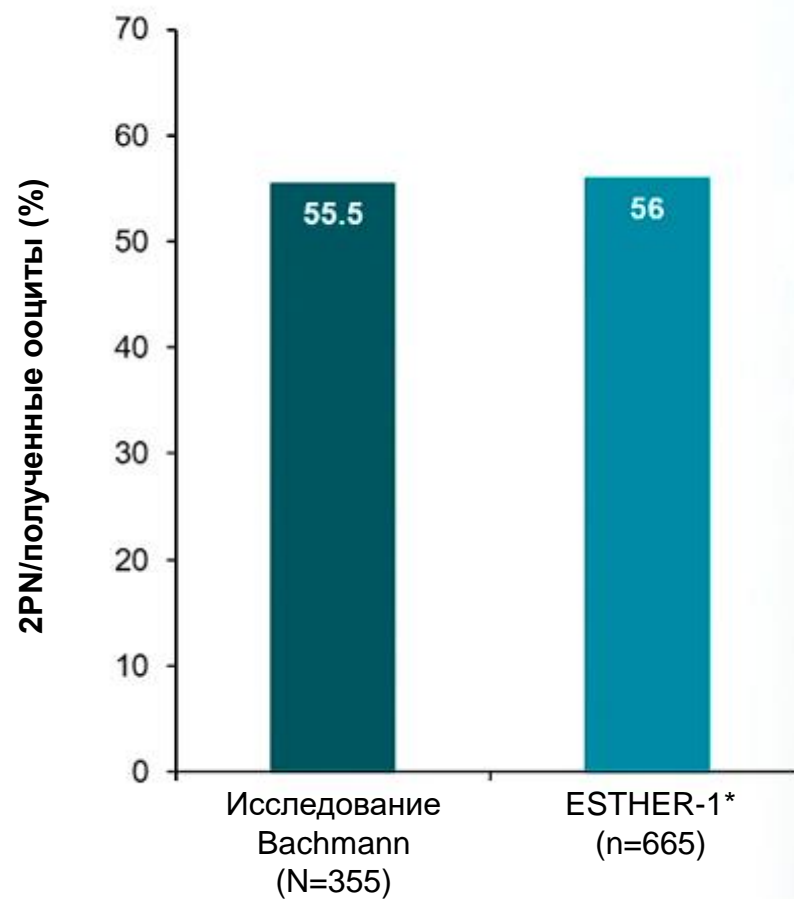
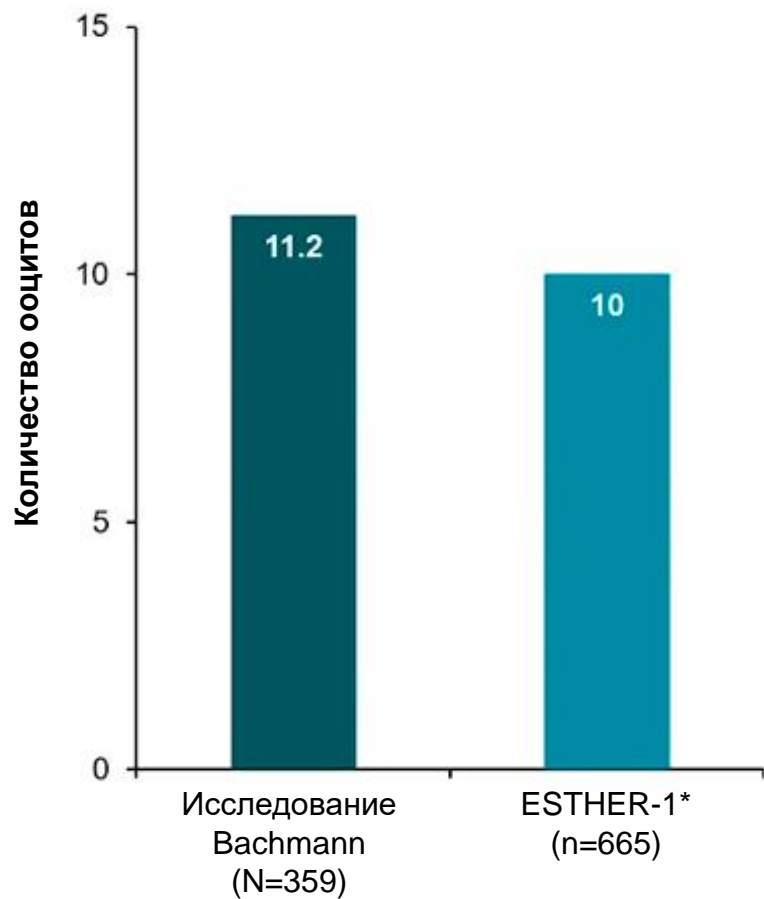
*n=354.

Значения представляют собой средние ± стандартное отклонение, если не указано иное. Данные исследования ESTHER-1 добавлены для сравнения (не включены в публикацию Bachmann et al.)

АМГ: антимюллеров гормон; ИМТ: индекс массы тела; IQR: межквартильный размах; ст. откл.: стандартное отклонение.

1. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. Fertil Steril 2017;107:387-396.e4; 2. Bachmann A, et al. Reprod Biomed Online 2022;44(5):853-857.

Количество ооцитов и частота оплодотворения



*Число полученных ооцитов и частота оплодотворения в исследовании ESTHER-1 являлись вторичными исходами. Дизайн и мощность этого исследования не позволяли оценить результаты, основывавшиеся на вторичных исходах, поэтому из этих данных невозможно сделать какой-либо окончательный вывод.

2PN: стадия двух пронуклеусов; MII: метафаза II; ст. откл.: стандартное отклонение.

1. Bachmann A, et al. *Reprod Biomed Online* 2022;44(5):853-857; 2. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. *Fertil Steril* 2017;107:387-396.e4.

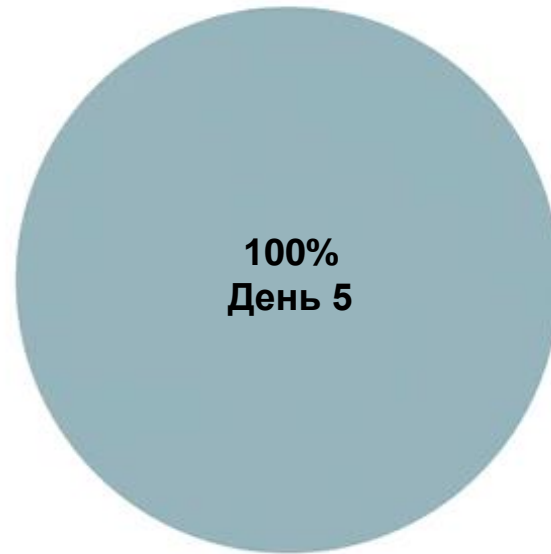
Активация Wi
Чтобы активирова
компьютера.

Исходы переноса эмбриона

День переноса эмбриона



Исследование
Bachmann¹



ESTHER-1²

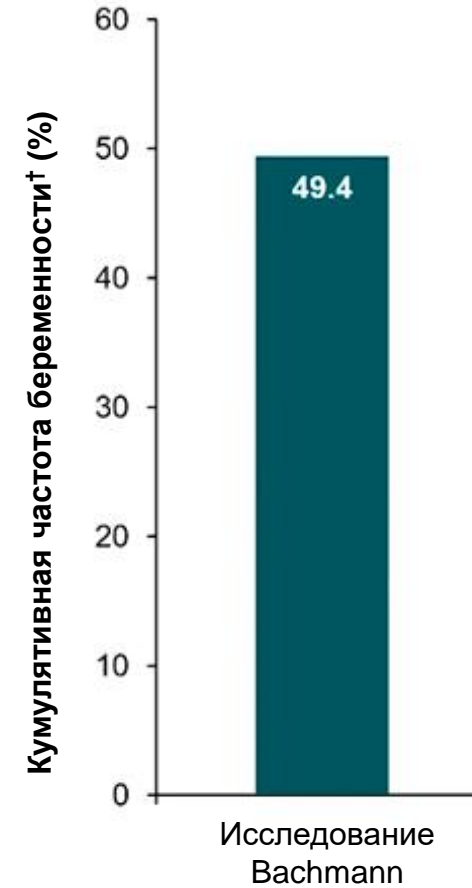
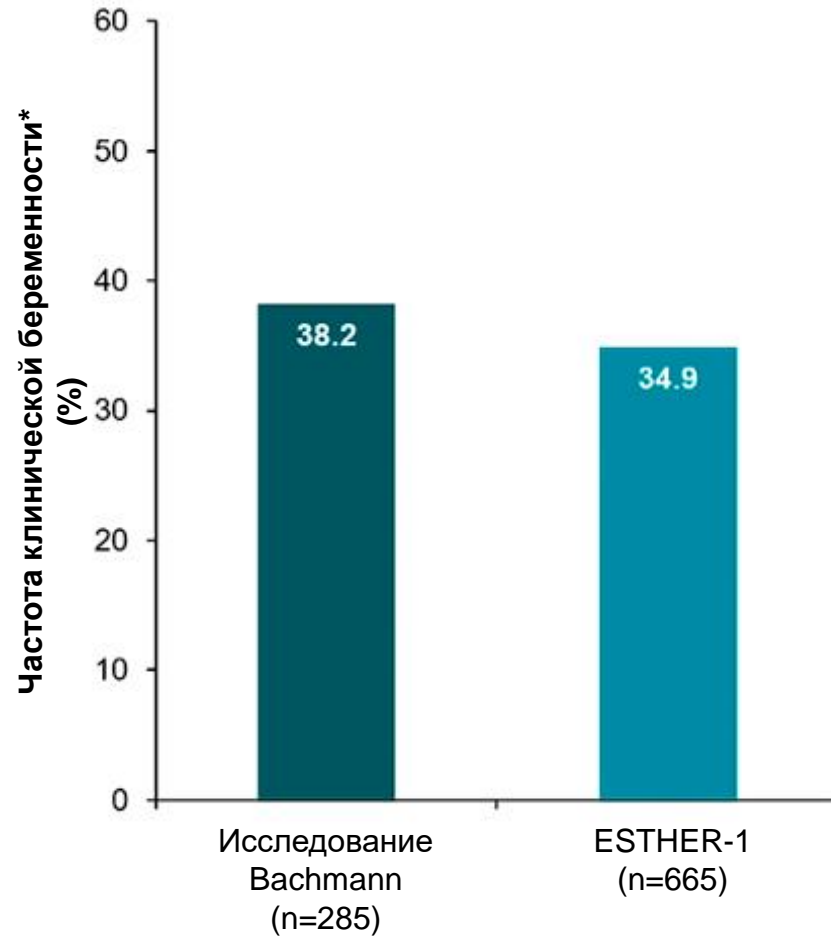
Исход переноса	Пациенты, (%)
Получили не менее одного идеального* эмбриона	88,5
Перенос одного эмбриона	61,2
Перенос двух эмбрионов	38,8
Лечение	Среднее число эмбрионов, перенесенных за одну процедуру, n
ЭКО	1,6
ИКСИ	1,3
Всего	1,4

*На основании критериев оценки эмбрионов, разработанных Стамбульской консенсусной рабочей группой; хорошие эмбрионы - фрагментация <10%, размер клетки, соответствующий определенной стадии, отсутствие многоядерности.³

ИКСИ: интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида; ЭКО: экстракорпоральное оплодотворение.

1. Bachmann A, et al. *Reprod Biomed Online* 2022;44(5):853-857; 2. ALPHA Scientists In Reproductive Medicine; ESHRE Special Interest Group Embryology. *Reprod Biomed Online*;22:632-646; 3. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. *Fertil Steril* 2017;107:387-396.e4.

Частота клинической беременности при свежем переносе и кумулятивная частота



* На один перенос эмбриона. †Показанная кумулятивная частота наступления беременности относится к циклу стимуляции (включая циклы криоконсервации, проведенные после первого цикла стимуляции).

ИКСИ: интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида; ЭКО: экстракорпоральное оплодотворение.

1. Bachmann A, et al. *Reprod Biomed Online* 2022;44(5):853-857; 2. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. *Fertil Steril* 2017;107:387-396.e4.

Активация Wi
Чтобы активирова
компьютера.

ВЫВОДЫ:

- Фоллитропин дельта – рекомбинантный препарат ФСГ, продуцируемый с использованием линии клеток человека, показал высокую эффективность и безопасность в клинических исследованиях.
- Благодаря фармакокинетическим свойствам, а также четкому индивидуализированному алгоритму дозирования, использование фоллитропина дельта значительно снижает вероятность как недостаточного, так и чрезмерного ответа яичников на ОС:
 - ✓ Прогнозируемое количество ооцитов высокого качества
 - ✓ Алгоритм дозирования не требует коррекции: без риска СГЯ и риска не ответа на стимуляцию

Пациентка №1

ТИП ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА (высокий овариальный резерв)



Возраст: 28 лет

Вес: 50 кг, Рост 171 см

ИМТ: 17.1 кг/м²

Длительность
менструального цикла: 28
дней

Продолжительность
бесплодия: 1.5 года

Причина бесплодия:
мужской фактор:
тератозооспермия



ФСГ: 8.6 МЕ/л

ЛГ: 5,2 МЕ/л

ТТГ: 2.5 мМЕ/л

Пролактин: 434 мМЕ/л

АМГ: 9.75 нг/мл

КАФ: 19

Сопутствующий
анамнез:
*Не отягощён.
Однако у
пациентки
астенический тип
телосложения с
мультифолликулярн
ыми яичниками.*

Возраст супруга: 35
лет

Наличие детей: *нет*

ПОДГОТОВКА К ПРОТОКОЛУ НА ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПОДБОРА ДОЗИРОВКИ ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА

- Первый протокол ЭКО за счёт личных средств;
- Фолиевая кислота 400 мкг/сут;
- Калия йодид 150 мкг/сут;
- Витамин D 2000 МЕ в сутки.

ВЫБРАННЫЙ ПРОТОКОЛ НА ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПОДБОРА ДОЗИРОВКИ ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА

Протокол:	с антагонистом ГнРг в режиме flexible(Цетротид 0,25 мг при диаметре фолликула 14 мм): 7 мкг/сут фоллитропина дельта 5 дней, 8 мкг/сут 3 дня
Длительность:	9 дней
Триггер:	Агонист ГнРг 0,2 мг
Данные УЗИ диагностики	На старте: 19 антральных фолликулов. В день триггера: 22 фолликула диаметром от 17 до 19 мм, М-эхо 8.3 мм
Уровень прогестерона в день триггера	не определялся
Перенос	криоперенос (отсроченный - риск развития СГЯ)
Эмбриологические характеристики	22 фолликула, 20 ооцитов (MII -14, MI -1, GV – 4, Atr – 1), 14 зигот, 10 бластоцист хорошего качества)
СГЯ	Лёгкой степени тяжести
Количество перенесенных эмбрионов и день переноса	На 15 д.ц. (естественный цикл) - 1 размороженная бластоциста (5AA)
Клинический исход	Срочные оперативные роды 38 недель, мальчик, 3150 г, 52 см
Комментарии	Согласно калькулятору индивидуального дозирования – 5 мкг/сут*

*Увеличение дозы т.к планировался сегментированный цикл

Пациентка №2

ТИП ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА (нормальный овариальный резерв)



Возраст: 23

Вес: 56

ИМТ: 20

Длительность
менструального цикла: 28 -
30 дней

Продолжительность
бесплодия: 5 лет

Причина бесплодия: N97.8
НГЭ(наружный
генитальный эндометриоз)
I ст.



ФСГ: 5,3 мМЕ/мл

ЛГ: 4,2 мМЕ/мл

ТТГ: 1,26мкМЕ/мл

Пролактин: 353
мМЕ/мл

АМГ: 3,2 нг/мл

КАФ: 14

Гинекологический
анамнез:

менархе в 12 лет, цикл
регулярный 28-30 дней,
по 4-5 дней.

Б-0

Соматический анамнез
не отягощен

Возраст супруга: *33 лет*
Наличие детей: *нет*

ПРЕДЫДУЩИЕ ЦИКЛЫ ВРТ

Общее количество предыдущих попыток: 1 программа ИКСИ

Предыдущий протокол: декабрь 2020 года

- Тип протокола:
с антагонистами ГнРГ
- Дозировка
гонадотропинов
(фоллитропин бета):
- Стартовая 150 МЕ
- Суммарная – 1650 МЕ
- Длительность
стимуляции: 11 дней
- Триггер: Овитрель
- МII 20, ЭКО, 2PN – 12
- Исход: 1 эмбрион ET (Gr2), блок
развития остальных эмбрионов.
Отрицательный результат.

ПОДГОТОВКА К ПРОТОКОЛУ НА ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПОДБОРА ДОЗИРОВКИ ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА

- Обследование согласно 803н приказу МЗРФ и КР «Женское бесплодие»
- Прием поливитаминов для планирующих беременность

ВЫБРАННЫЙ ПРОТОКОЛ НА ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПОДБОРА ДОЗИРОВКИ ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА

Протокол:	Протокол с ант-ГнРГ, Рековелль 8,0 мкг/сут с 3 по 13 дмц
Длительность:	10 дней
Триггер:	рХГЧ (Овитрель)
Данные УЗИ диагностики	В день введения триггера М-эхо 9 мм
Уровень прогестерона в день переноса	-----
Перенос	сегментированный цикл – риск СГЯ
Эмбриологические характеристики	12 MII, 2 PN – 11, криоконсервация 3-х эмбрионов V13ab, V13ab, V14aa
Количество перенесенных эмбрионов	2 эмбриона в естественном цикле(по настоянию пациентки)
День переноса	22 день цикла
Клинический исход	Биохимическая беременность
Подготовка к крио протоколу	V14aa