

Опыт применения комбинированного протокола Рековелль + Менопур

Menopur And Rekovel Combination Study (MARCS)

RU-RMMH-2200005



MARCS: обоснование исследования

ПОЧЕМУ комбинированный протокол?

ЛГ активность в протоколах овариальной стимуляции необходима для того, чтобы обеспечить лучшее качество ооцитов и эмбрионов, а также более высокий уровень живорождения по сравнению с применением только рФСГ

(Coomarasamy et al, Hum Reprod)

ПОЧЕМУ необходимо больше ооцитов?

Больше «качественных» ооцитов – потенциально большее число эмбрионов для криопереноса

Большая вероятность наступления >1 беременности после ВРТ

Уменьшает вероятность того, что женщине потребуется еще один цикл ВРТ

Чем больше эмбрионов, тем больше вероятность получить эуплоидные эмбрионы

MARCS: дизайн исследования

ORIGINAL ARTICLE: ASSISTED REPRODUCTION

Francois Bissonnette, M.D.,^{a,b} Jaume Minano Masip, M.D.,^{a,b} Isaac-Jacques Kadoch, M.D.,^{a,b} Clifford Librach, M.D.,^c John Sampalis, Ph.D.,^d and Albert Yuzpe, M.D.^e

^a Clinique Ovo, Montreal, Quebec; ^b Obstetrics and Gynecology Department CHUM, Montreal, Quebec; ^c CReATe Fertility Centre, Toronto, Ontario; ^d McGill University, Montreal, Quebec; ^e Olive Fertility Centre, Vancouver, British Columbia; and REI Division, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of British Columbia, Kelowna, British Columbia, Canada

Individualized ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, open label, exploratory study with a mixed protocol of follitropin delta and highly purified human menopausal gonadotropin

Дизайн	Многоцентровое, открытое поисковое
Популяция	Женщины, проходящие первый цикл ЭКО, в возрасте 18-40 лет (средний возраст - 34 года)
Количество участников	110 пациенток
Протокол	Протокол с антагонистом ГнРГ Триггер овуляции – Декапептил 0,2 или ХГЧ в соответствии с уровнем Е2 на день введения триггера Рековелль (в соответствии с АМГ и массой тела) + Менопур (в зависимости от дозы Рековелля и массы тела)
Цель исследования	Изучить профиль безопасности и число пригодных бластоцист на 5-ый день и на 6-

MARCS: цели исследования

Первичные конечные точки

Количество blastocysts хорошего качества (>3BB) на 5-ый и 6-ой день

Вторичные конечные точки

Овариальный ответ, эмбриология и безопасность персонализированного режима

Определить алгоритм для подбора дозы Рековелля и Менопура в комбинированном протоколе

MARCS: протокол исследования

Протокол с антагонистом ГнРГ

Триггер овуляции – Декапептил 0,2 или ХГЧ в соответствии с уровнем E2 на день введения триггера

Доза Рековелля оставалась постоянной на протяжении всего цикла

Корректировка дозы только для Менопура

Первая корректировка дозы Менопура на 6-ой день

Другие этапы стимуляции (забор ооцитов, культивация эмбрионов) в соответствии с локальными протоколами исследовательских центров

ПГТ на усмотрение пациента

MARCS: критерии включения/исключения

Критерии включения

Возраст от 18-40 лет

Первый цикл ЭКО/ИКСИ

Подтвержденный диагноз бесплодие (включая эндометриоз III стадии, трубный фактор, мужской фактор)

Регулярный менструальный цикл 24-35 дней

Наличие обоих яичников

ФСГ в ранней фолликулярной фазе < 10 МЕ/л

Применение эякулированной спермы (свежей или замороженной)

Критерии исключения

Повторные выкидыши в анамнезе

Эндометриоз III/IV стадии

Высокий риск СГЯ (АМГ ≥ 35 пмоль/л)

Применение гормональных препаратов о время последнего менструального цикла

Гиперчувствительность

Исходные характеристики по возрастным группам

Характеристики	Возрастная группа (лет)			Суммарно	Р-значение
	18,0-34,9	35,0-36,9	37,0-40,0		
N (%)	55 (50 %)	24 (22 %)	31 (28 %)	110 (100 %)	
Масса тела (кг)	68,45 ±12,06	76,88 ±16,19	73,26 ±16,42	71,65 ±14,61	0,047
Первичное б\п	43 (78,2 %)	17 (70,8 %)	20 (64,5 %)	80 (72,7 %)	0,382
Вторичное б\п	12 (21,8 %)	7 (29,2 %)	11 (35 %)	30 (27,3 %)	
Причина бесплодия					
Необъяснимая	22 (40 %)	13 (54,17 %)	17 (54,84 %)	52 (47,3 %)	0,360
Мужской фактор	17 (30,91 %)	5 (20,83 %)	4 (12,9 %)	26 (23,6 %)	
Женский фактор	11 (20 %)	2 (8,33 %)	5 (16,13 %)	18 (16,4 %)	
Смешанная	5 (9,09 %)	4 (16,67 %)	5 (16,13 %)	14 (12,7 %)	
Продолжительность бесплодия (лет)	2,65 ±1,58	2,79 ±1,74	3,55 ±2,59	2,94±1,97	0,119
ЧАФ, 2-10 мм	19,65 ±8,78	14,32 ±9,50	11,42 ±6,39	16,1 ±9,02	<0,001
АМГ (пмоль/л)	17,71 ±8,76	12,76 ±8,28	12,16 ±8,22	15,07 ±8,84	0,006
АМГ (нг/мл)	2,48 ±1,23	1,78 ±1,16	1,7 ±1,15	2,11 ±1,24	0,006
ФСГ	6,72 ±1,48	8,48 ±11,27	7,45 ±3,23	7,31 ±5,59	0,437
E ₂ (пг/мл)	1759 ±1133	1391 ±907	1563 ±1061	1624 ±1068	0,348
E ₂ (нг/мл)	479 ±309	379 ±247	426 ±289	442 ±291	0,348

Схемы дозирования

- Схема А:** при АМГ выше 2,03 мкг/мл
Рековелль по алгоритму <12 мкг и вес ниже 100 кг:
Менопур 75 МЕ
- Схема В:** при АМГ ниже 2,03 мкг/мл
Рековелль по алгоритму = 12 мкг и масса тела меньше
<100 кг: Менопур 150МЕ
- Схема С:** Рековелль по алгоритму = 12 мкг и масса тела ≥ 100 кг:
Менопур 225 МЕ

- Доза Менопура корректировалась при необходимости на 6 день

Корректировка дозы Менопура

Повышение дозы Менопура 6-ой день стимуляции

- E2 <750 пмоль/л
 - **Повышение до 225 МЕ** (независимо от стартовой дозы)
- E2 750-999 пмоль/л
 - **Повышение на 75 МЕ** (75МЕ до 150МЕ, 150МЕ до 225МЕ)

Уменьшение дозы Менопура на 6-ой день стимуляции

- E2 >3,000 пмоль/л
 - **Уменьшение на 75 МЕ** (225МЕ до 150МЕ, 150МЕ до 75МЕ, 75МЕ на 1\2, либо отменить на усмотрение врача)

Дальнейшая корректировка дозы Менопура после дня 6 – на усмотрение врача
Максимальная доза Менопура – 225 МЕ

Не проводилась корректировка дозы Менопура если E2 между 1,000 и 3,000 пмоль/л

Триггер: ≥ 3 фолликулов ≥ 17 мм

$E2 < 10,000$ пмоль/л

- ХГЧ 5,000 МЕ - 10,000 МЕ
- Свежий перенос

$E2 \geq 10,000$ пмоль/л, но $< 15,000$ пмоль/л

- а-ГнРГ (0.2 мг трипторелина, Декапептил)
- Свежий перенос/freeze-all

$E2 \geq 15,000$ пмоль/л или ≥ 20 фолликулов ≥ 12 мм

- а-ГнРГ (0.2 мг трипторелина, Декапептил)
- Freeze-all

MARCS: результаты (N=110)

Возраст	34.04
Вес (кг)	71.23
Стартовая доза Рековелля (мкг)	10.89 (76/107 - 71% - стартовая доза 12 мкг)
Стартовая доза Менопура (МЕ)	133.18
Средняя продолжительность стимуляции	11.33
Число ооцитов	14.55
Число зрелых ооцитов	11.28
Оплодотворение (%)	77.5%
Число пригодных бластоцист	4.86 (0-20) 3.45 в возрастной группе 37-40 лет
Пациентки БЕЗ бластоцист (%)	7 (6.54%)
СГЯ – средней или тяжелой степени	0

MARCS: результаты (N=110)

Параметр	MARCS (n=110)	ESTHER-1 (n=665)	p (MARCS vs. ESTHER-1)
Средний возраст пациенток, лет	34,0±3,5	33,4±3,9	0,076
Масса тела пациенток, кг	71,7±14,6	64,7±10,7	<0,0001
Концентрация АМГ, нг/мл	1,9 (1,3±2,9)	2,3 (1,3±3,0)	<0,001
Число blastocyst хорошего качества	4,9±3,9	2,0±2,2	<0,001
Продолжительность стимуляции, дни	11,3±1,3	8,9±1,9	<0,001
Плохой ответ, приведший к отмене цикла	3 (2,7%)	25 (3,8%)	0,289
Общая дозировка фоллитропина дельта, мкг	123,7±21,8	90,0±25,3	<0,001
Частота использования триггера α-ГнРГ	43,0%	1,5%	<0,001
Число полученных ооцитов	14,6±5,8	10,0±5,6	<0,001
Частота всех форм СГЯ	9,3%	2,6%	0,02
Частота средней/выраженной СГЯ	0%	1,4%	0,62

Бедный ответ	Фоллитропин альфа (Гонал-Ф ESTHER)	Фоллитропин дельта (Рековелль ESTHER)	Рековелль/Менопур (MARCS)
<4 ооцитов	17.9%	11.8%	1.87%

Результаты по возрастным группам

Характеристики	Возрастная группа (лет)			Суммарно	P-значение
	18,0-34,9	35,0-36,9	37,0-40,0		
N (%)	55 (50 %)	24 (22 %)	31 (28 %)	110 (100 %)a	
Бластоцисты хорошего качества 5-6д	6,08 ±4,23	4,22 ±3,49	3,45 ±2,84	4,91 ±3,87^c	0,006
Доза фоллитропина дельта/сут	10,48 ±2,06	11,35 ±1,69	11,38 ±1,7	10,92 ±1,92 ^d	0,054
Доза ВО-чМГ/сут	120 ±39,79	146,88 ±41,25	147,58 ±36,14	133,64 ±41,12 ^d	0,002
Дни стимуляции	11,23 ±1,12	11,57 ±1,50	11,32 ±1,42	11,33 ±1,29 ^d	0,581
E ₂ на 6-ой день стимуляции	1760 ±1134	1392 ±907	1563 ±1060	1624 ±1068 ^d	0,348
Корректировка дозы ВО-чМГ					
Без изменений	33 (60 %)	17 (70,83 %)	17 (54,84 %)	67 (60,9 %)	0,410
225 ME	13 (23,64 %)	7 (29,17 %)	11 (35,48 %)	31 (28,2 %)	
150 ME	3 (5,45 %)	0 (0)	0 (0)	3 (2,7 %)	
75 ME	2 (3,64 %)	0 (0)	2 (6,45 %)	4 (3,6 %)	
37,5 ME	4 (7,27 %)	0 (0)	1 (3,23 %)	5 (4,5 %)	
Кол-во ССОО	17,79 ±8,23	12,39 ±5,11	10,61 ±5,32	14,55 ±7,58^d	<0,001
Кол-во ооцитов (MII)	13,13 ±6,24	10,17 ±5,02	8,94 ±4,34	11,28 ±5,76^d	0,003
Кол-во эмбрионов на 3-ий день	9,66 ±5,48	7,96 ±4,51	6,23 ±3,92	8,30 ±5,05 ^c	0,009
Частота выбывания между 3-дневными эмбрионами и бластоцистами	62,94 %	53,02 %	55,37 %	59,16 % ^c	0,411
Нет СГЯ	48 (88,89 %)	21 (91,30 %)	29 (93,55 %)	98 (90,7 %)	0,771
Легкая степень 1 СГЯ	6 (11,11 %)	2 (8,70 %)	2 (6,45 %)	10 (9,3 %)	
Легкая степень 2 СГЯ	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Нет переноса (нет доступных бластоцист)	0 (0)	2 (8,70 %)	2 (6,45 %)	4 (3,7 %)	0,164
Перенос свежего эмбриона	17 (32,08 %)	10 (43,48 %)	8 (25,81 %)	34 (32,7 %)	
«Полная заморозка»	36 (67,92 %)	11 (47,83 %)	21 (67,74 %)	68 (63,6 %)	

MARCS: выводы

Комбинированное применение Рековелля и Менопура в соответствии с алгоритмом:

- Желаемое число ооцитов (в среднем 14.55)
- Желаемое число пригодных бластоцист (в среднем 4.86)
- Низкий процент пациенток с бедным ответом на стимуляцию (1.87%)
- Очень низкий риск развития СГЯ (0% средней и тяжелой степени)

Профессор Альберт Юспе, клиника Олив: коррекция протокола исследования «Маркс» с учетом веса пациентки 70 кг и АМГ

Обновленный режим дозирования:

- Рековелль по алгоритму меньше 12 мкг и **75МЕ** Менопура при весе пациентки **ниже 60 кг**
- Рековелль 12 мкг по алгоритму и **150 МЕ** Менопура при весе пациентки **ниже 60-70 кг**
- Рековелль 12 мкг по алгоритму и **225 МЕ** Менопура при весе пациентки **больше 70 кг**

Результаты стимуляции в реальной практике:

Transfers (n=1131)	Average # Embryos transferred	+ve Beta (%/ET)	Clinical Preg Rate - %/ET (all ages)
Fresh (n = 126)	1.23	68 (54.0%)	54 (42.9%)
Frozen – all cycles (n = 1005)	1.08	737 (73.3%)	634 (63.1%)
PGT-A (n = 629)	1.01	481 (76.5%)	410 (65.2%)
No PGT-A (n = 376)	1.20	256 (68.1%)	224 (59.6%)

SUGGESTED INITIAL DOSING FOR MIXED PROTOCOL REKOVELLE & MENOPUR

Antagonist Protocol; Stimulation start Day 2 of Cycle; First estradiol day 6 of Stimulation

A. REKOVELLE: as per established dosing algorithm

B. MENOPUR: STARTING DOSE

Rekovelle Dosage (µg)	AMH (pmol/L)	Wt. (Kg.)	Menopur Dosage (vials)
Any dose	> 14.5	AND < 60	75 IU (1)
Any Dose	> 14.5	AND 60-70	150 IU (2)
Any Dose	< 14.5	OR > 70	225IU (3)

C. MENOPUR: DOSE ADJUSTMENT ACCORDING TO DAY 6 ESTRADIOL

<750 pmol/L	750-999 pmol/L	1000-3000 pmol/L	>3000 pmol/L
↑ To 3 vials (225 I.U.)	↑ by 1 vial (75I.U.) 75 to 150 I.U. 150 to 225 I.U.	No change (dosage remains same)	↓ by 1 vial(75 I.U.) 3 to 2 OR 2 to 1 OR 1 to ½ or 0

Алгоритмы дозирования в комбинированном протоколе

Маркс

- Дозирование Фоллитрипин дельта по алгоритму < 12 мкг – Менотропин дозируется **по 75 МЕ**
- Дозирование Фоллитропин дельта по алгоритму 12 мкг при весе < 100 кг – Менотропин дозируется **по 150 МЕ**
- Дозирование Фоллитропин дельта по алгоритму 12 мкг при весе 100 кг и более – Менотропин дозируется **по 225 МЕ**

Маркс клиника Olive

- Дозирование Фоллитрипин дельта по алгоритму < 12 мкг при весе < 60 кг – Менотропин дозируется **по 75 МЕ**
- Дозирование Фоллитропин дельта по алгоритму < 12 мкг при весе 60-70 кг – Менотропин дозируется **по 150 МЕ**
- Дозирование Фоллитропин дельта по алгоритму 12 мкг при весе 70 кг и более – Менотропин дозируется **по 225 МЕ**

Пациентка №1

Тип овариального резерва: сниженный



Возраст: 37

Вес: 60

ИМТ: 21,0

АМГ: 1,07

Повторный цикл
ЭКО

Тип протокола: Flare-up

Доза Рековелль (сут): 12 мкг

Доза Рековелль (общ): 84 мкг

Доза Менопур: 525 МЕ/75 МЕ

Длительность: 7 сут

Триггер овуляции: ХГЧ 6500 МЕ

Всего фолликулов: 8

Получено ооцитов: 6

М II: 3

Оплодотворение: ИКСИ

% оплодотворения: 100%

% бластуляции: 100

Витрифицировано: 1

Свежий перенос: 1

Пациентка №2

Тип овариального резерва: низкий



Возраст: 43

Вес: 68

ИМТ: 24,092

АМГ: 0,67

Повторный цикл ЭКО

Тип протокола: Flare-up

Доза Рековелль (сут): 12 мкг

Доза Рековелль (общ): 96 мкг

Доза Менопур: 1050 МЕ/150x6+75x2

Длительность: 8 сут

Триггер овуляции: ХГЧ 6500МЕ

Всего фолликулов: 5

Получено ооцитов: 3

М II: 3

Оплодотворение: ИКСИ

% оплодотворения: 100%

% бластуляции: 33,33

Витрифицировано: 1