

Никакая часть этого цифрового документа не может быть воспроизведена, сохранена в информационно-поисковой системе или передана в коммерческих целях в любой форме и любыми средствами. Издатель проявил разумную осторожность при подготовке этого цифрового документа, но не дает никаких явных или подразумеваемых гарантий любого рода и не несет ответственности за какие-либо ошибки или упущения. Мы не несем ответственности за случайный или косвенный ущерб, связанный с информацией, содержащейся в данном документе. Этот цифровой документ продается с четким пониманием того, что издатель не занимается предоставлением юридических, медицинских или других профессиональных услуг.

## **Глава 7**

### **Использование АМГ для определения стратифицированного режима дозирования гонадотропина для ЭКО/ИКСИ и оптимизации результатов**

*Джоан-Карлес Арке<sup>1,\*</sup>, врач, PhD, Бьярке М. Кляйн<sup>2</sup>, PhD и Ларс Эриксен<sup>3</sup>, PhD*

<sup>1</sup>Отдел репродуктивного здоровья, Подразделение глобальных клинических исследований и разработок, «Ферринг Фармасьютикалс», Копенгаген, Дания

<sup>2</sup>Отдел биометрики, Подразделение глобальных клинических исследований и разработок, «Ферринг Фармасьютикалс», Копенгаген, Дания

<sup>3</sup>Отдел экспериментальной медицины, Подразделение глобальных клинических исследований и разработок, «Ферринг Фармасьютикалс», Копенгаген, Дания

#### **Резюме**

Использование биомаркеров и дополнительных диагностических методик должно стать ценным инструментом, позволяющим оптимизировать схемы дозирования гонадотропинов для улучшения исходов лечения, соотношения пользы и риска, а также соотношения затрат и эффективности. Контролируемая стимуляция яичников с применением гонадотропинов при ЭКО/ИКСИ направлена на получение достаточного количества ооцитов с минимальными рисками для женщины. Большая вариабельность ответа яичников у пациенток, получавших одинаковую дозу гонадотропина, является общепризнанным феноменом. В этой главе рассматривается стратегия дозирования гонадотропина с учетом отдельных характеристик категорий пациенток, которая может обеспечить оптимальный ответ яичников, что в свою очередь приведет к снижению рисков, связанных с безопасностью, и уменьшению частоты отмены цикла переноса эмбрионов и, таким образом, максимально повысит вероятность успешного исхода лечения. Эта методика представляет собой перспективное решение, в котором диагностический тест (АМГ) позволяет получить полную информацию, которая может быть использована для начала цикла действительно индивидуализированной и персонализированной стимуляции яичников для женщин, проходящих лечение бесплодия.

#### **1. Введение**

Индивидуальную информацию о пациентках можно использовать для улучшения диагностики, а также для выбора лучшего варианта лечения, специфичного для каждой конкретной пациентки [1, 2]. Стратификация пациенток с использованием одного или нескольких клинических биомаркеров могла бы применяться для принятия терапевтических решений с учетом характеристик отдельных популяций пациенток [3]. Если биомаркер связан с ответом на определенный вариант лечения, пациенток можно

\* Автор для корреспонденции: joan-carles.arce@ferring.com.

разделить на категории на основании этого биомаркера, что позволяет популяции пациенток в каждой категории получать наиболее подходящее лечение.

Концепция внедрения индивидуализированных решений используется во многих областях медицины, и ее применение для лечения бесплодия также не исключено. Выбор метода лечения бесплодия, протокола контролируемой стимуляции яичников (КСЯ) (например, длинный протокол с агонистами ГнРГ или протокол с антагонистами ГнРГ и т. д.), схемы и дозы гонадотропинов, метода инсеминации, способа поддержки лютеиновой фазы, количества переносимых эмбрионов/бластоцист, срока переноса или протокола криоконсервации эмбрионов в сочетании с другими аспектами является примером персонализации лечения. В то же время к лечению бесплодия может быть применено объективное и более систематическое рассмотрение принципов персонализированной медицины, особенно в области стратификации пациенток, которым планируется проведение КСЯ [4, 5]. Использование биомаркеров и дополнительных диагностических методик должно стать ценным инструментом, позволяющим оптимизировать схемы дозирования гонадотропинов для улучшения исходов лечения, соотношения пользы и риска, а также соотношения затрат и эффективности.

Желаемым исходом процедуры ЭКО/ИКСИ является здоровый ребенок, и вероятность успешного лечения зависит от многих факторов. Однако предиктивные биомаркеры имплантации [6] и наступления беременности/живорождения [7-11] у женщин, посещающих консультацию по бесплодию, охарактеризованы лишь частично. Тем не менее, лечение ЭКО/ИКСИ можно разделить на различные этапы, для которых биомаркеры могут в достаточной степени прогнозировать ответ на специфическое лечение. В частности, КСЯ является областью клинического применения стратификации пациенток для лечения гонадотропинами.

КСЯ с применением гонадотропинов для процедуры ЭКО/ИКСИ направлена на получение достаточного количества надлежащих ооцитов с минимальными рисками для женщины. Большая вариабельность ответа яичников у пациенток, получавших одинаковую дозу гонадотропина, является общепризнанным феноменом [12-19]. Концепция «одна стартовая доза гонадотропинов подходит всем» имеет ограничения, особенно у пациенток с риском недостаточного или избыточного ответа яичников на стимуляцию. Ожидается, что для пациенток с низким овариальным резервом цикл стимуляции с использованием стандартной стартовой дозы гонадотропина в течение первых 5-6 дней будет сопряжен с повышенным риском отмены цикла из-за недостаточного развития фолликулов или отсутствия эмбрионов/бластоцист, подходящих для переноса, и, следовательно, поставит под угрозу эффективность лечения с помощью ЭКО. У пациенток с высоким овариальным резервом при аналогичной стартовой дозе гонадотропина будет отмечаться значительно более высокий риск развития раннего синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) средней/тяжелой степени – осложнения, которое может быть жизнеугрожающим. С учетом повышенного внимания к профилю безопасности и соотношению риска и пользы доступных методов и протоколов лечения бесплодия, а также наличия доступных инструментов для выявления пациенток с риском избыточного ответа яичников на стимуляцию, не только СГЯ тяжелой степени, но также менее тяжелые признаки и симптомы гиперстимуляции яичников все в большей степени считаются неприемлемыми с клинической точки зрения. Таким образом, клиническое общество определило, что клиническое ведение пациенток с повышенной вероятностью недостаточного или избыточного ответа яичников на терапию гонадотропинами является важным аспектом улучшения процедуры КСЯ, а также предоставляет важную возможность для более безопасного применения препаратов [4, 20-23]. Такая стратификация пациенток с повышенным риском может проводиться на основании клинических характеристик пациенток или, что более предпочтительно, с использованием диагностических

биомаркеров. Разработка более адаптированных к пациенткам схем лечения на основе исходных характеристик пациенток являлась не только требованием лечащих врачей. Как отражено в последнем руководстве Национального института здравоохранения и качества медицинской помощи Великобритании [24], существует также рекомендация должностных лиц в сфере здравоохранения относительно рассмотрения индивидуальных стартовых доз гонадотропинов с использованием предиктивных факторов, в т.ч. связанных с характеристиками пациенток и диагностических маркеров овариального резерва, с целью улучшения протоколов КСЯ. Стратегия дозирования гонадотропина с учетом отдельных характеристик категорий пациенток может обеспечить оптимальный ответ яичников, что в свою очередь приведет к снижению рисков, связанных с безопасностью, и уменьшению частоты отмены цикла переноса эмбрионов и, таким образом, максимально повысит вероятность успешного исхода лечения.

## **2. Оценка биомаркеров для оптимизации дозирования гонадотропина**

Правильно составленный стратифицированный режим дозирования должен быть получен в результате запланированного и проспективного использования биомаркеров для прогнозирования ответа яичников и нежелательных реакций в исследованиях зависимости ответа яичников от дозы гонадотропина с надлежащим дизайном, а не на основе ретроспективных оценок имеющихся клинических данных. До недавнего времени внедрение стратифицированной методики дозирования при КСЯ осложнялось отсутствием надежного биомаркера овариального резерва, который мог бы точно предсказать ответ яичников на стимуляцию гонадотропинами и быть единым для клиник ЭКО.

Уровень ФСГ и количество антральных фолликулов (КАФ) в раннюю фолликулярную фазу были и остаются двумя параметрами, широко используемыми для прогнозирования овариального резерва и ответа яичников на применение гонадотропинов. После исследования Сейфера и соавторов [25], в котором было установлено, что базальный уровень антимюллера гормона (АМГ) в сыворотке крови связан с ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами у женщин, которым выполняется процедура ЭКО, было продемонстрировано большое количество преимуществ определения уровня АМГ по сравнению с ФСГ (а также по сравнению с оценкой возраста пациенток, уровнем ингибина В и эстрадиола) [10, 22, 23, 26, 27]. Кроме того, в нескольких одноцентровых наблюдательных когортных исследованиях [28-32] и в двух мета-анализах [33, 34] определение уровня АМГ показало, по крайней мере, сходный уровень точности и клиническую ценность для прогнозирования ответа яичников на гонадотропины по сравнению с подсчетом КАФ. Однако, в отличие от этих сообщений, в трех недавних крупных проспективных многоцентровых исследованиях с участием пациенток, которым выполнялась процедура ЭКО/ИКСИ, авторы неизменно делали вывод, что АМГ был лучшим предиктором количества полученных ооцитов, а также выделения категорий пациенток с недостаточным и избыточным ответом, по сравнению с подсчетом КАФ [26, 35, 36]. Из-за ограничений метода определения КАФ с точки зрения вариабельности, связанной со специалистом ультразвуковой диагностики, и технических аспектов ультразвукового оборудования [37], а также возрастающих преимуществ определения уровня АМГ с точки зрения удобства для пациенток и надежности анализа, АМГ признается все более предпочтительным биомаркером ответа яичников на КСЯ.

### **2.1. Прогностическая ценность АМГ – данные рандомизированных контролируемых исследований**

Значение АМГ как биомаркера у пациенток, которым проводится ЭКО/ИКСИ с использованием КСЯ, в основном оценивалось в одноцентровых наблюдательных когортных исследованиях [22]. Хорошо известно, что в наблюдательных когортных

исследованиях возможно возникновение искажающего эффекта и систематической ошибки отбора между группами лечения [38], тогда как рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) могут быть разработаны таким образом, чтобы исключить эти проблемы, и, следовательно, позволяют надлежащим образом оценить взаимосвязь между биомаркером и соответствующими результатами лечения, в данном случае взаимосвязь между уровнем АМГ и ответом яичников.

В нашей группе прогностическую ценность АМГ у пациенток, которым проводилась ЭКО/ИКСИ с КСЯ, оценивали с использованием данных, полученных в трех РКИ (N = 1745) в рамках программ клинических исследований гонадотропинов, полученных из мочи, и рекомбинантных гонадотропинов [19, 26, 36, 39]. Они включали ретроспективную оценку прогностической способности АМГ (N = 1480), а также проспективную стратификацию пациенток в соответствии с уровнями АМГ до начала стимуляции (N = 265). Эти исследования подтверждают вывод о том, что АМГ лучше коррелирует с полученным количеством ооцитов по сравнению с уровнем базального ФСГ, ингибина В и КАФ, как показано на рисунке 1, который демонстрирует более высокую прогностическую способность АМГ в отношении ответа яичников по сравнению с другими биомаркерами.

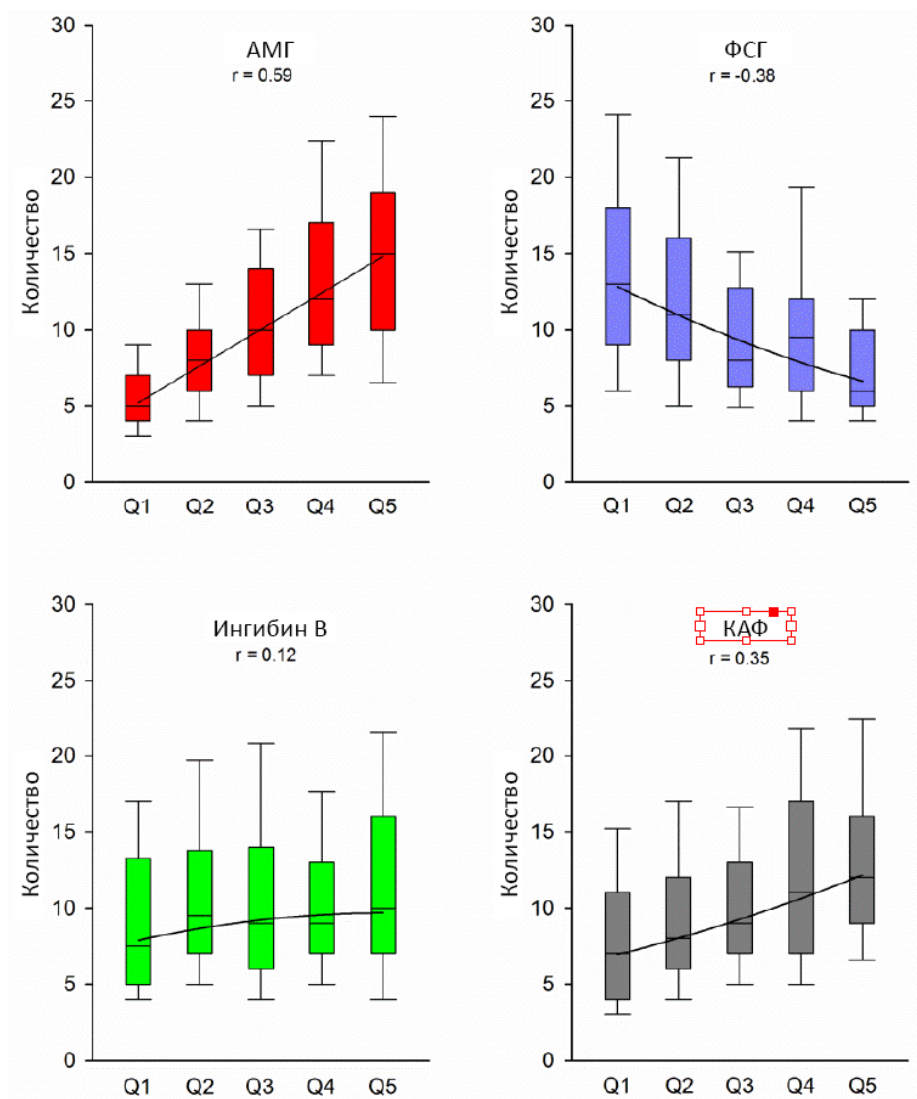


Рисунок 1. Графики типа «ящик с усами», иллюстрирующие количество полученных ооцитов, сгруппированное по исходным квинтилям уровней АМГ, ФСГ, ингибина В и КАФ у пациенток (n = 363), получавших рФСГ в стартовой дозе 150 МЕ в протоколе с

антагонистами ГнРГ [26]. Значения представлены в виде медианы (линии), 25-75 перцентилей (прямоугольники) и 10-90 перцентилей («усы») [АМГ (пмоль/л): Q1  $\leq$  10,0; Q2 10,1-18,6; Q3 18,7-28,9; Q4 29,0-42,8; Q5  $\geq$  42,9; ФСГ (МЕ/л): Q1  $\leq$  5,7; Q2 5,8-6,5; Q3 6,6-7,2; Q4 7,3-8,5; Q5  $\geq$  8,6; ингибин В (нг/л):  $\leq$  56,0; Q2 56,1-74,9; Q3 75,0-92,0; Q4 92,1-109,7; Q5  $\geq$  109,8; КАФ (n): Q1  $\leq$  11, Q2 12-13, Q3 14-15, Q4 16-19, Q5  $\geq$  20].  $r$  = коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Кроме того, существует заметная связь между уровнями АМГ и количеством коррекций дозы, выполненных врачами, частотой отмены цикла из-за недостаточного или избыточного ответа и ранним развитием СГЯ средней/тяжелой степени [26, 36].

Было неоднократно показано, что уровень АМГ свидетельствует о коррекции дозы на 6-й день стимуляции, при этом низкий и высокий уровни АМГ сопряжены с увеличением и уменьшением суточной дозы гонадотропина соответственно [36]. Определение уровня АМГ демонстрирует высокую прогностическую точность в отношении недостаточного (AUC = 0,897) или избыточного ответа (AUC = 0,813) и является значимо ( $p < 0,05$ ) более точным предиктором, чем определение ФСГ, ингибина В и КАФ (рисунки 2А и В) [26]. Оптимальные пороговые значения для недостаточного и избыточного ответа яичников, по всей вероятности, находятся на уровне АМГ 12 и 31 пмоль/л соответственно для пациенток со стартовой дозой гонадотропина 150 МЕ/сутки в протоколе стимуляции с антагонистами ГнРГ [26]. Стоит отметить, что в этих многоцентровых исследованиях было показано, что АМГ является более надежным биомаркером ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами не только в целом, но также на уровне отдельных исследовательских центров, поскольку коэффициент корреляции между уровнем АМГ и количеством полученных ооцитов был численно выше, чем для КАФ в большинстве центров (83-89%) [39].

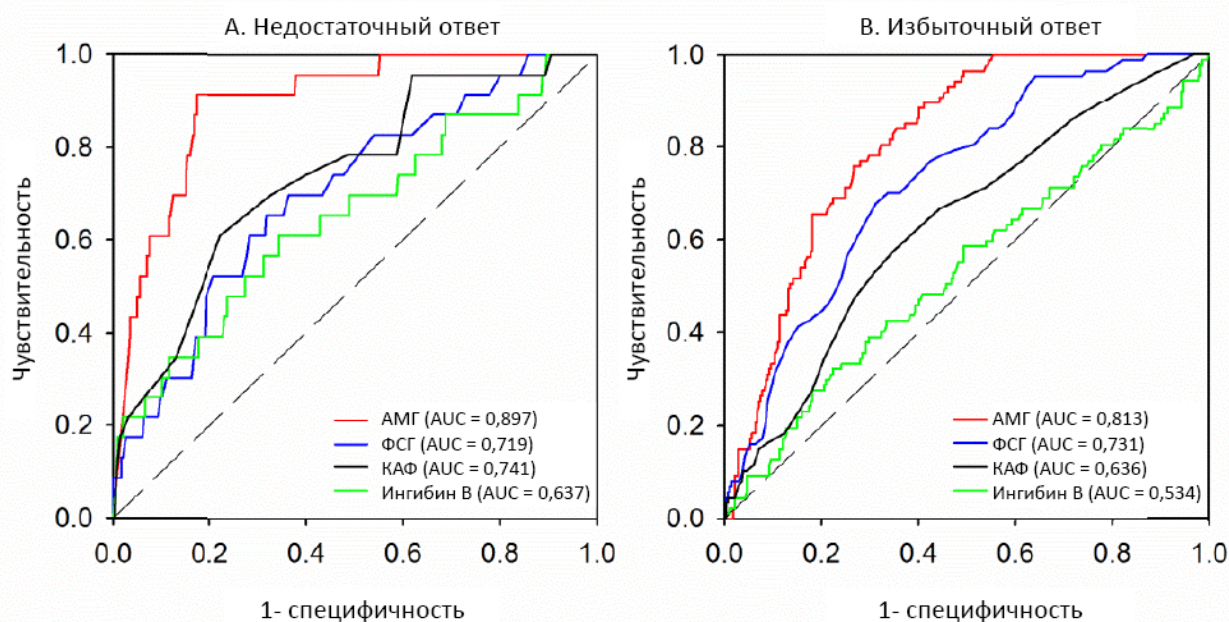


Рисунок 2. ROC-кривые для прогнозирования недостаточного ответа (<4 полученных ооцитов или отмена цикла из-за недостаточного ответа) (А) и избыточного ответа ( $\geq$ 15 полученных ооцитов или отмена цикла из-за избыточного ответа) (В) после стимуляции рФСГ в стартовой дозе 150 МЕ в протоколе с антагонистами ГнРГ [26].

Таким образом, эти крупные РКИ дополнительно подтверждают валидность АМГ как наиболее информативного предиктора ответа яичников на применение гонадотропинов, предположения о чем неоднократно высказывались в литературе (обзор Nelson, 2013 [23], Fleming et al., 2013 [40], La Marca and Sunkara, 2013 [41], Toner and Seifer, 2013 [42], Broer

et al., 2014 [43], Dewailly et al., 2014 [44]). Клиническую ценность АМГ можно также дополнительно улучшить путем внедрения надежных методик анализа с использованием автоматизированной платформы с высокой воспроизводимостью [45].

### 3. Клиническое применение стратифицированной стратегии – случай FE 999049 (фоллитропин дельта)

#### 3.1. Включение АМГ в клинические исследования 2 фазы

На основании имеющихся данных представляется оправданным применение подходящего биомаркера ответа яичников при разработке нового препарата гонадотропина вместе с новым стратифицированным режимом дозирования. Следовательно, определение уровня АМГ было проспективно включено в программу клинических исследований FE 999049, нового рекомбинантного ФСГ [19, 46]. FE 999049 (фоллитропин дельта) представляет собой рекомбинантный ФСГ человека, экспрессируемый в линии клеток ретинального происхождения плода человека (PER.C6) с аминокислотной последовательностью, идентичной последовательности нативного ФСГ человека и существующих препаратов рекомбинантного ФСГ, полученных в клеточных линиях яичника китайского хомячка (СНО) (т.е. фоллитропину альфа и фоллитропину бета). Линия клеток человека была выбрана с целью отражения профиля гликозилирования нативного ФСГ человека. Фактически, содержание сиаловой кислоты в FE 999049 отличается и является более сложным, поскольку его молекула имеет сиалирование  $\alpha 2,3$  и  $\alpha 2,6$  по сравнению с препаратами ФСГ, полученными из СНО, которые содержат только  $\alpha 2,3$  сиалирование (WO 2012/168680). У здоровых женщин введение одинаковых биоактивных доз (международные единицы [МЕ] на основании биоаналитического теста Стилмена-Поли на крысах *in vivo*) FE 999049 и фоллитропина альфа приводило к более медленному клиренсу FE 999049 и значительно более высокому фолликулярному и эндокринному ответам при использовании FE 999049 [46]. Это различие в клиническом ответе, несмотря на введение аналогичной дозы с точки зрения МЕ биологической активности, свидетельствует о том, что биоаналитический тест на крысах *in vivo* не позволяет прогнозировать биоактивность FE 999049 у людей. Различие в клиренсе FE 999049 между крысами и людьми считается наиболее вероятным объяснением ограниченной прогностической способности биоаналитического теста на крысах *in vivo* в отношении эффективности FE 999049 у людей. В связи с этим дозы FE 999049 выражаются в микрограммах (мкг) содержания белка, а не в МЕ биологической активности.

Программа клинических исследований FE 999049 предоставила уникальную возможность разработать индивидуализированную стратегию лечения пациенток, которым выполняется КСЯ в цикле ЭКО/ИКСИ. Первым шагом на этапе валидации для АМГ в сочетании с FE 999049 было использование стратифицированной рандомизации по уровню АМГ в клиническом исследовании 2 фазы по изучению зависимости ответа от дозы гонадотропина [19]. Основные цели этого исследования заключались в оценке зависимости ответа от дозы для нового рекомбинантного ФСГ человека в отношении ответа яичников у пациенток, которым выполняется КСЯ в цикле ЭКО/ИКСИ, а также в оценке влияния исходных концентраций АМГ в сыворотке крови на кривую зависимости ответа от дозы. Пять фиксированных доз в диапазоне от 5,2 до 12,1 мкг FE 999049 вводили ежедневно в течение всего периода стимуляции без каких-либо коррекций дозы (подробное описание методик представлено в работе Arce et al., 2014 [19]). Рандомизацию проводили со стратификацией по уровням АМГ при скрининге [группа более низких уровней АМГ (5,0-14,9 пмоль/л) и группа более высоких уровней АМГ (15,0-44,9 пмоль/л)], определенных в центральной лаборатории с использованием теста Beckman Coulter Gen II (методика без модификаций, но транспортировка/хранение образцов осуществлялись при температуре окружающей среды от 1 до 5 дней для исключения возможного влияния комплемента). Стратификация по АМГ устранила потенциальный

искажающий фактор, сделав различные группы лечения более сопоставимыми по их способности отвечать на гонадотропины.

В этом исследовании была установлена значимая ( $p < 0,001$ ) линейная зависимость ответа от дозы для FE 999049 и количества полученных ооцитов в целом и для каждой из двух групп по уровню АМГ (рисунок 3). Как и ожидалось, наклон кривых зависимости ответа от дозы для FE 999049 значительно отличался между двумя группами по уровню АМГ. Увеличение дозы FE 999049 на 10% привело к увеличению количества ооцитов на 0,5 (95% доверительный интервал 0,2-0,7) и 1,0 (95% доверительный интервал 0,7-1,3) в группах низких и высоких уровней АМГ соответственно. Интересно, что при введении одинаковой дозы FE 999049 было получено на 31-97% больше ооцитов в группе высоких уровней АМГ по сравнению с группой низких уровней АМГ, а величина различий в ответе яичников между двумя группами по уровню АМГ считалась клинически значимой для всех уровней доз. Таким образом, следует признать важность начального уровня АМГ в зависимости от ответа от дозы и критическое значение информации, которую обеспечивает этот биомаркер, для рекомендаций в отношении соответствующих доз FE 999049.

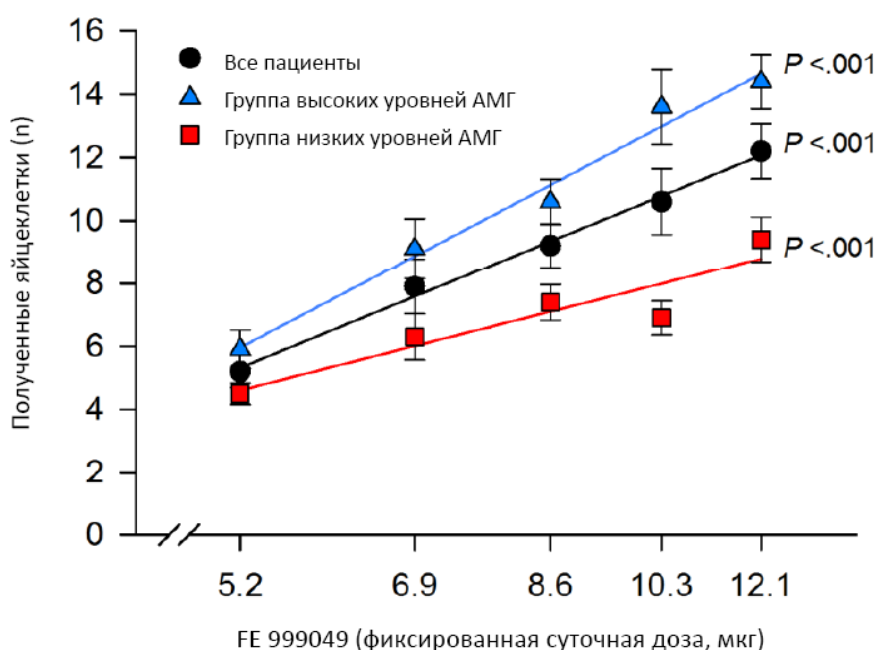


Рисунок 3. Количество полученных ооцитов в зависимости от группы дозы FE 999049; в целом и по группам уровней АМГ [19]. Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  СО. Значения P отражают зависимость ответа от дозы.

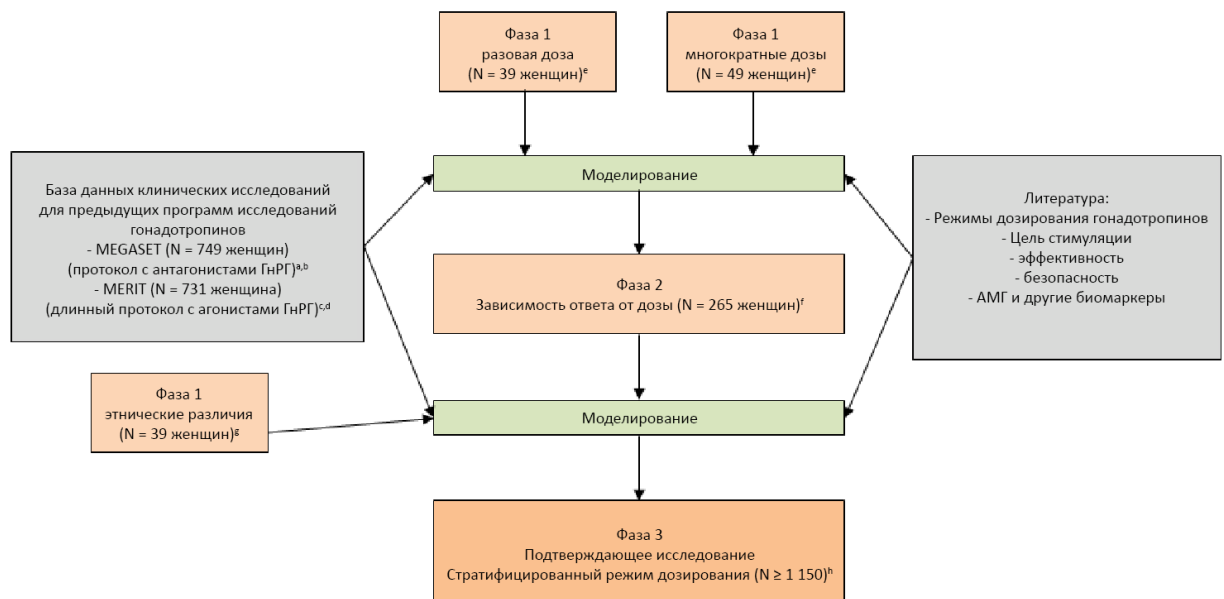
### 3.2. Моделирование и симуляция

Установление режима дозирования для FE 999049 было начато на основе результатов исследования 2 фазы и информации, полученной в наших предыдущих программах исследований гонадотропинов [26, 36, 47, 48]. Также были учтены имеющиеся литературные данные о прогнозировании ответа яичников на гонадотропины с использованием биомаркеров и об оптимальных целях ответа яичников (рисунок 4).

После регистрации взаимосвязи между ответом яичников и дозой FE 999049, а также влияния уровня АМГ на зависимость ответа от дозы в исследованиях 2 фазы, следующим шагом было определение наиболее важных аспектов, позволяющих прогнозировать ответ яичников на стимуляцию FE 999049. Целью являлось установление стратифицированного режима дозирования, который можно было бы применять во всех клиниках. Принципиально, цели этого нового режима дозирования должны состоять в том, чтобы

получить более предсказуемый и надлежащий ответ яичников с точки зрения снижения риска недостаточного и избыточного ответа, снижения риска развития СГЯ и, в конечном итоге, улучшения соотношения затрат и эффективности лечения гонадотропинами. Количество полученных ооцитов было исходным очевидным параметром для оценки ответа яичников, поскольку оно отражает действие ФСГ и связано (или является суррогатным маркером) с соответствующими клиническими параметрами, которые необходимо учитывать при установлении оптимального режима дозирования для FE 999049: риск отмены цикла из-за недостаточного или избыточного ответа, риск развития раннего СГЯ средней/тяжелой степени и избыточного ответа, а также вмешательства для предотвращения этих вариантов развития событий, риск отсутствия blastocysts, доступных для переноса, и доля пациентов с blastocysts, доступными для переноса в свежем состоянии и/или криоконсервации.

#### Клинические исследования FE 999049 и моделирование мероприятий



<sup>а</sup>[48], <sup>б</sup>[26], <sup>с</sup>[47], <sup>д</sup>[36], <sup>е</sup>[46], <sup>г</sup>[19], <sup>з</sup>[63], <sup>и</sup>[61, 62].

Рисунок 4. Процесс установления режима дозирования FE 999049 в программе исследований 3 фазы.

Процесс определения индивидуальной стартовой дозы FE 999049 состоял из следующих этапов:

- 1) Разработка фармакокинетической (ФК) модели для определения факторов, влияющих на уровни ФСГ в сыворотке крови после применения FE 999049.
- 2) Разработка фармакодинамической (ФД) модели для определения факторов, влияющих на количество ооцитов, полученных после применения FE 999049.
- 3) Установление целевых значений для стимуляции яичников, т. е. идеального диапазона количества полученных ооцитов, а также учет риска отмены цикла из-за недостаточного или избыточного ответа, риска развития раннего СГЯ средней/тяжелой степени и профилактических вмешательств, а также наличия blastocysts для переноса и криоконсервации.
- 4) Определение индивидуального режима дозирования FE 999049 в соответствии с установленными целевыми значениями для стимуляции яичников.



После этого пошагового процесса разработки режима дозирования, предлагаемая стратифицированная методика дозирования FE 999049 потребовала полной проспективной клинической валидации у пациенток, которым выполнялось ЭКО, включая клиническое документирование ценности и целесообразности по сравнению с нестратифицированной методикой.

### 3.2.1. Этап фармакокинетической (ФК) модели

ФК модель была создана для определения параметров, которые влияют на концентрацию ФСГ в кровотоке после применения FE 999049. Общая концентрация ФСГ в сыворотке крови во время стимуляции включает как эндогенную секрецию гипофизом, так и экзогенное введение, и на нее влияет ряд факторов, в т.ч. характеристики пациенток, доза FE 999049 и протокол стимуляции. ФК модель имитировала два источника, создающие концентрацию ФСГ, и представляла собой однокомpartmentную модель с абсорбцией первого порядка, временем задержки абсорбции и время-зависимым уровнем эндогенного ФСГ (поскольку подавление продукции ФСГ увеличивается со временем из-за механизмов обратной связи). ФК модель показала, что концентрация ФСГ в сыворотке во время стимуляции FE 999049 была напрямую связана с дозой FE 999049 и обратно пропорциональна массе тела женщины. Это объясняется тем фактом, что экзогенный ФСГ распределяется в пространстве внеклеточной жидкости, а кажущийся объем распределения и клиренс пропорциональны массе тела. Таким образом, в соответствии с ФК моделью, вторичный анализ данных, собранных в исследовании фазы 2, продемонстрировал, что масса тела была обратно пропорциональна развитию фолликулов и уровням эстрадиола, ингибина В и ингибина А в сыворотке крови во время лечения FE 999049, а пациентки с меньшей массой тела имели более выраженный ответ, чем пациентки с большей массой тела [49]. Следовательно, при выборе режима дозирования гонадотропина необходимо учитывать массу тела женщины с целью оптимизации ответа яичников.

### 3.2.2. Этап фармакодинамической (ФД) модели

ФД модель была разработана для оценки влияния различных доз FE 999049 на количество полученных ооцитов и другие параметры, включая возраст и биомаркеры овариального резерва/ответа на гонадотропины, т.е. базальные уровни ФСГ, АМГ и ингибина В в сыворотке крови и КАФ. С помощью ФД модели было установлено, что концентрация АМГ в сыворотке крови перед началом стимуляции была лучшим единичным предиктором количества полученных ооцитов. Ни один из других исходных параметров не обеспечивал существенное дополнительное объяснение вариабельности данных. Доза FE 999049 с учетом массы тела и концентрации АМГ обеспечивала наилучшее объяснение вариабельности количества полученных ооцитов, тогда как доза FE 999049 с учетом массы тела вместе с базальным уровнем ФСГ, ингибина В, КАФ или возрастом обеспечивала худшие объяснения (таблица 1).

**Таблица 1. Влияние исходных параметров на количество полученных ооцитов, оцененное в модели ФД**

Ковариата	Объясняемая вариабельность
Доза с учетом массы тела +	
АМГ	35%
ФСГ	23%
Ингибин В	17%
КАФ	26%
Возраст	15%
Доза с учетом массы тела + АМГ +	

ФСГ	38%
Ингибин В	35%
КАФ	38%
Возраст	35%

ФД модель представляла собой сигмоидную модель Emax (Emax = ожидаемое максимальное количество полученных ооцитов), оценивающую вклад ковариат, по отдельности и вместе, в объяснение вариабельности данных (т.е. количества полученных ооцитов). Ковариаты включались поочередно, начиная с ковариаты, объясняющей наибольшую долю общей вариации, и с сохранением только ковариат, которые были статистически значимыми и добавляли не менее 5% точек к общей вариабельности. Данные основаны на исследовании Arce et al., 2014 [19].

Кроме того, добавление любого из этих параметров к комбинации дозы FE 999049 и концентрации АМГ не имело значения или имело лишь ограниченное значение, при этом возраст не предоставлял дополнительных объяснений вариабельности.

Эти оценки согласуются с предыдущими отчетами многоцентровых РКИ, в которых неоднократно был сделан вывод о том, что уровень АМГ является лучшим предиктором ответа яичников на КСЯ, чем КАФ, и что включение КАФ в модели ответа яичников не обеспечивает какой-либо дополнительной прогностической ценности, помимо той, которая предоставляется АМГ [26, 35, 36, 39].

### **3.2.3. Целевые показатели ответа яичников**

После установления взаимосвязи между дозой FE 999049 и количеством полученных ооцитов в соответствии с различными уровнями АМГ следующим шагом было определение общих целевых показателей ответа яичников. Было высказано предположение, что существует оптимальное количество (или диапазон) полученных ооцитов с точки зрения вероятности наступления беременности, хотя в литературе существуют некоторые разногласия относительно целевого диапазона или порогового значения. Таким образом, 6 ооцитов в метафазе II [50], 10 ооцитов [51], 13 ооцитов [52], 5-14 ооцитов [53], 5-15 ооцитов [54] и 7-15 ооцитов [55] были предложены в качестве соответствующих целевых показателей стимуляции яичников. Однако циклы без эмбрионов/бластоцист, доступных для переноса, и отмены цикла из-за развития СГЯ не были включены в эти характеристики оптимального ответа яичников [50, 51, 52]. Риск развития СГЯ средней/тяжелой степени заметно повышается у женщин, у которых было получено более 15 ооцитов, по сравнению с более низким выходом ооцитов [55]. Кроме того, избыточный ответ яичников является проблемой не только с точки зрения безопасности, но также может быть проблемой, связанной с эффективностью, поскольку супрафизиологические уровни эстрадиола и прогестерона из нескольких желтых тел могут оказывать отрицательное влияние на рецептивность эндометрия [56, 57]. Сообщалось, что частота наступления беременности снижается при получении более 13 ооцитов [52], 15 ооцитов [54], 18 ооцитов [51] или 20 ооцитов [58], в то время как другие авторы не сообщали о влиянии увеличения количества полученных ооцитов на эффективность [59, 60].

Можно было бы ожидать, что доступность большего количества ооцитов в конечном итоге приведет к большему количеству бластоцист для переноса или криоконсервации, при этом качество и способность к развитию дополнительных ооцитов останутся без изменений, что позволит усилить ответ. В исследовании зависимости ответа от дозы FE 999049 частота оплодотворения и соотношение бластоцист/ооцитов значительно снижались по мере увеличения доз ФСГ в обеих группах уровней АМГ [19]. Линейной зависимости между дозой ФСГ и количеством бластоцист не наблюдалось, что дополнительно указывает на то, что увеличение количества полученных ооцитов при более высоких дозах

не приводит к соответствующему увеличению количества blastocyst. Фактически, ожидаемая связь между количеством полученных ооцитов и количеством blastocyst наблюдалась только до определенного количества полученных ооцитов, после которого увеличение количества ооцитов не сопровождалось увеличением частоты образования blastocyst. Наблюдалась значимая ( $p < 0,001$ ) связь между количеством полученных ооцитов и количеством blastocyst, как всего, так и blastocyst хорошего качества, но это было обусловлено только начальной фазой взаимосвязи (рисунки 5А и 5В). Интересно, что после получения 11 ооцитов дополнительные ооциты не приводили к увеличению количества blastocyst. Это свидетельствует о том, что увеличение дозы FE 999049 и, таким образом, увеличение количества полученных ооцитов может не привести к заметному увеличению общего количества blastocyst или blastocyst хорошего качества после достижения определенного порогового значения (т.е. около 11 ооцитов). Анализ кривой зависимости чувствительности от частоты ложно положительных заключений (ROC-кривой) продемонстрировал, что пациентки, у которых получено около 8 ооцитов, будут иметь хорошую вероятность образования по меньшей мере 2 blastocyst хорошего качества.

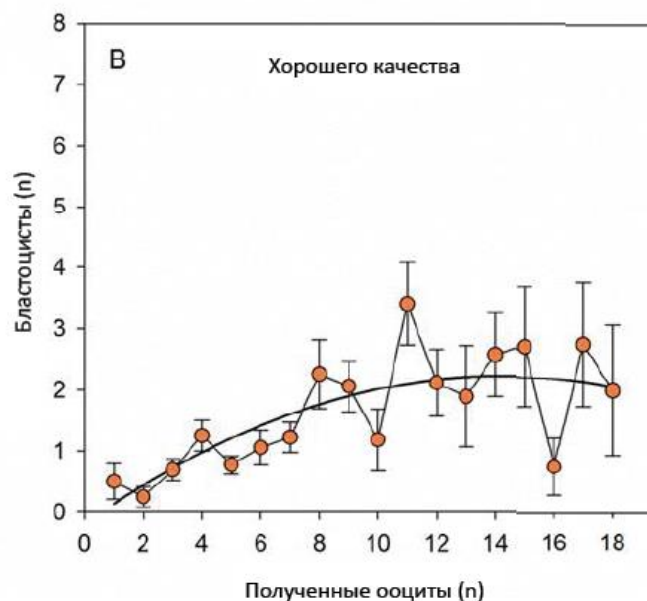
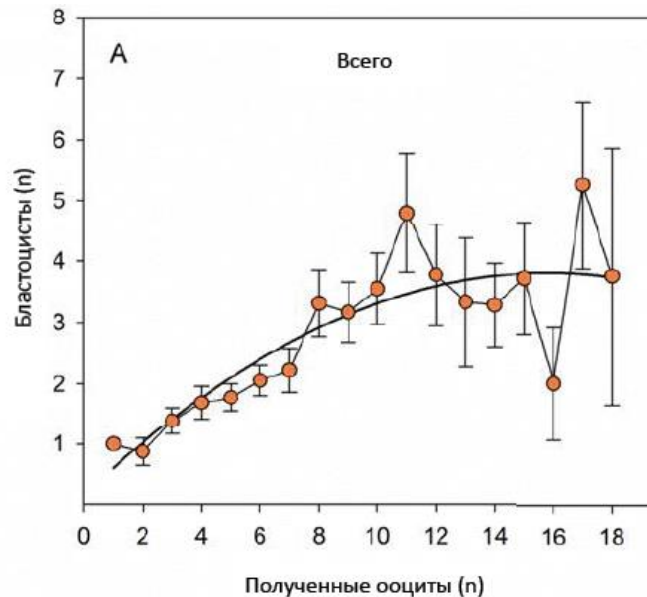


Рисунок 5. Связь между количеством полученных ооцитов и количеством бластоцист; всего (А) и хорошего качества (В). Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  СО.

На основании этих аргументов соответствующий ответ яичников, использованный для разработки режима дозирования FE 999049, был описан как 8-14 полученных ооцитов (если возможно, с целевым значением 11 ооцитов) с высокой вероятностью получения как минимум 2 бластоцист хорошего качества, пригодных для переноса. В соответствии с этими предположениями, должна быть минимизирована доля пациенток с менее чем 4 ооцитами из-за риска отсутствия бластоцист для переноса в свежем состоянии и в потенциальных последующих циклах переноса замороженных эмбрионов, а также следует минимизировать долю пациенток с 20 или более ооцитами (предпочтительно 15 или более) в связи с риском развития СГЯ.

#### **3.2.4. Режим дозирования FE 999049 со стратификацией по уровню АМГ**

Ожидаемое количество полученных ооцитов для каждой дозы FE 999049 (выраженное в мкг для пациенток с АМГ <15 пмоль/л и в мкг/кг массы тела для пациенток с АМГ  $\geq$ 15 пмоль/л) и для каждого значения АМГ оценивали с использованием ФД модели (рисунки 6А и 6В).

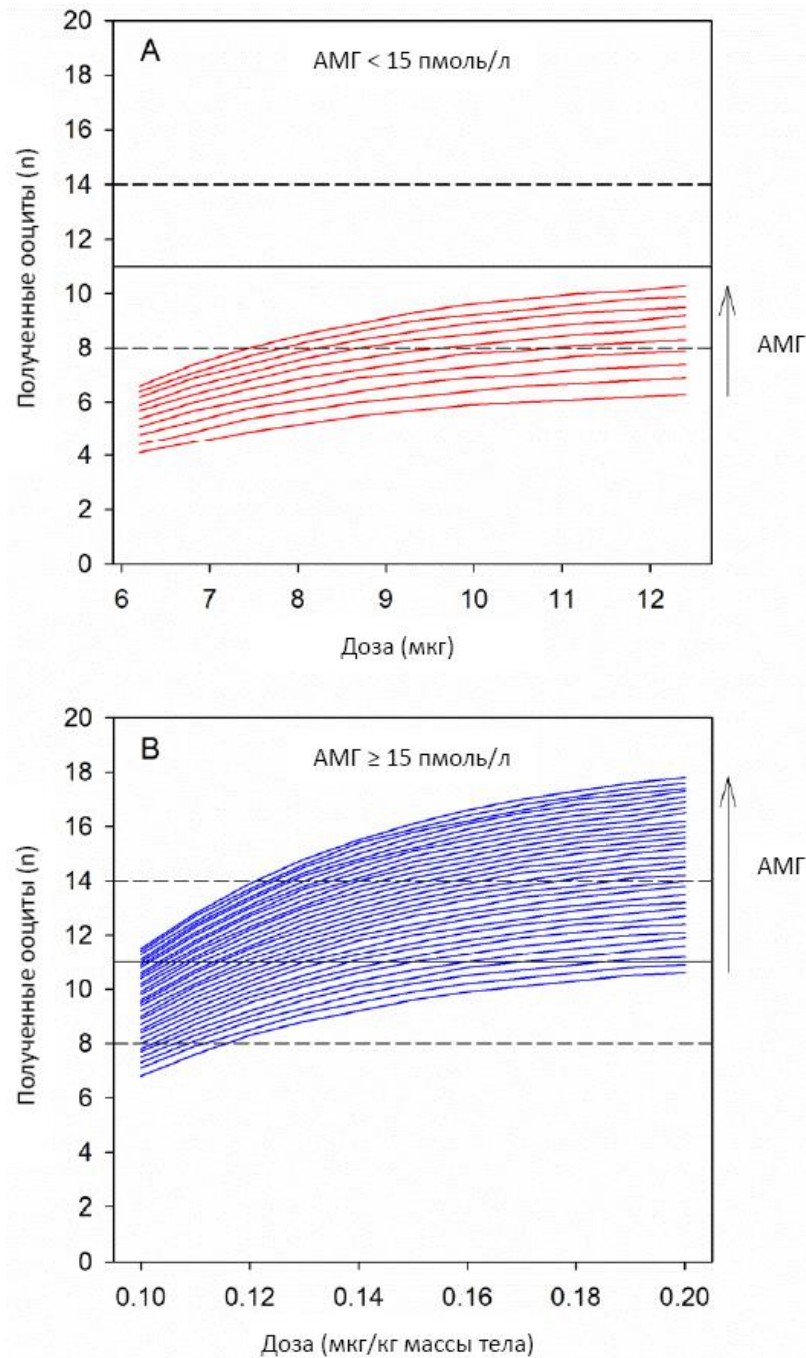


Рисунок 6. Расчетное количество полученных ооцитов в зависимости от дозы FE 999049 при повышении уровня АМГ от 5 до 14 пмоль/л (А) и от 15 до 45 пмоль/л (В). Горизонтальные пунктирные линии и горизонтальная сплошная линия иллюстрируют диапазон 8-14 полученных ооцитов и целевое значение 11 полученных ооцитов, соответственно.

Предполагается, что пациентки с уровнем АМГ <15 пмоль/л будут иметь более плоский график зависимости ответа от дозы и более низкий максимальный потенциал, чем пациентки с более высоким уровнем АМГ. Таким образом, даже значительное увеличение дозы будет иметь ограниченное влияние на количество полученных ооцитов, особенно у пациенток со сниженным овариальным резервом, у которых идеальное целевое значение полученных ооцитов не может быть достигнуто даже при наибольшей стартовой дозе гонадотропина. Для пациенток с уровнем АМГ ≥15 пмоль / л (рисунок 6В) наблюдается относительно крутой расчетный наклон, что свидетельствует о том, что даже небольшое увеличение дозы FE 999049 может сопровождаться значительным увеличением

количества полученных ооцитов. В этой группе пациенток, как правило, наблюдается более крутой наклон по мере увеличения значений АМГ, и, кроме того, в пределах каждого значения АМГ наклон круче при более низких уровнях дозы FE 999049, чем при более высоких.

На основании вышеуказанных целевых показателей для стимуляции яичников можно предложить режим дозирования FE 999049 с учетом уровней АМГ. Поскольку ожидается, что режим дозирования на основании уровней АМГ для первого цикла лечения FE 999049 обеспечит достижение целевых показателей стимуляции для большинства доз, FE 999049 предназначен для использования в режиме фиксированных доз на протяжении всей стимуляции, без необходимости коррекции дозы во время цикла. Для каждого значения АМГ были рассчитаны дозы, позволяющие получить целевой или наиболее близкий к целевому ответ яичников, на основании чего был создан индивидуальный режим дозирования FE 999049, как показано на рисунке 7. Для пациенток с АМГ  $<15$  пмоль/л предлагаемая суточная доза FE 999049 будет наивысшей рекомендуемой стартовой дозой, независимо от ее массы тела, поскольку этот параметр оказывает лишь незначительное влияние на ответ яичников на этом уровне дозы. Для пациенток с АМГ  $\geq 15$  пмоль/л суточная доза FE 999049 должна быть скорректирована на основании фактического значения АМГ и массы тела с учетом максимальной дозы, что позволит избежать использования слишком высоких доз у пациенток с большой массой тела. Этот максимальный уровень дозы должен находиться в пределах уровней, проанализированных в исследовании зависимости ответа от дозы, для которых были продемонстрированы эффективность (например, наступление беременности/живорождение) и безопасность. Очевидно, что непрерывный режим (т.е. дозы, основанные на непрерывной шкале значений АМГ, как показано на рисунке 7) является более предпочтительным, чем категориальный (т.е. дозы, разделенные на несколько категорий АМГ).

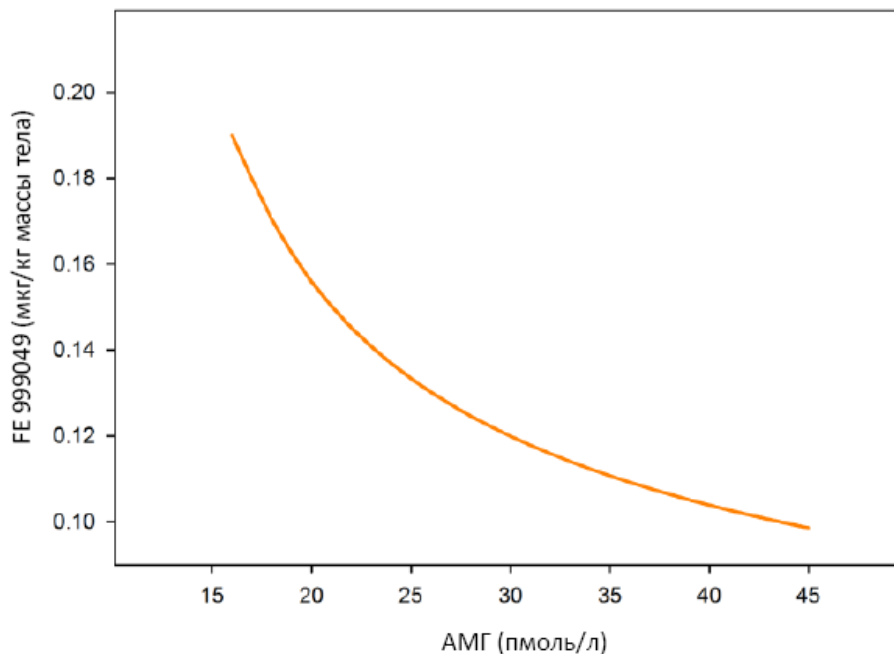


Рисунок 7. Индивидуализированный режим дозирования FE 999049 с поправкой на массу тела для пациенток с АМГ  $\geq 15$  пмоль/л. Всем пациенткам с АМГ  $<15$  пмоль/л назначают одинаковую суточную дозу 12 мкг. Для пациенток с АМГ  $\geq 15$  пмоль/л максимальная доза составляет 12 мкг/сутки.

На рисунке 8А показано ожидаемое распределение пациенток в соответствии с расчетным количеством полученных ооцитов в зависимости от различных значений АМГ при

использовании у пациенток одинаковой дозы 9 мкг. ФД модель прогнозирует, что применение одинаковой дозы ФСГ у всех пациенток приведет к тому, что относительно высокая доли пациенток с низким уровнем АМГ будут иметь лишь несколько полученных ооцитов. Кроме того, прогнозируется, что повышение уровней АМГ связано с увеличением доли пациенток с 20 или более ооцитами и, следовательно, с риском развития СГЯ. На рисунке 8В показано распределение пациенток в соответствии с расчетным количеством полученных ооцитов в зависимости от различных значений АМГ при использовании индивидуализированного режима дозирования FE 999049.

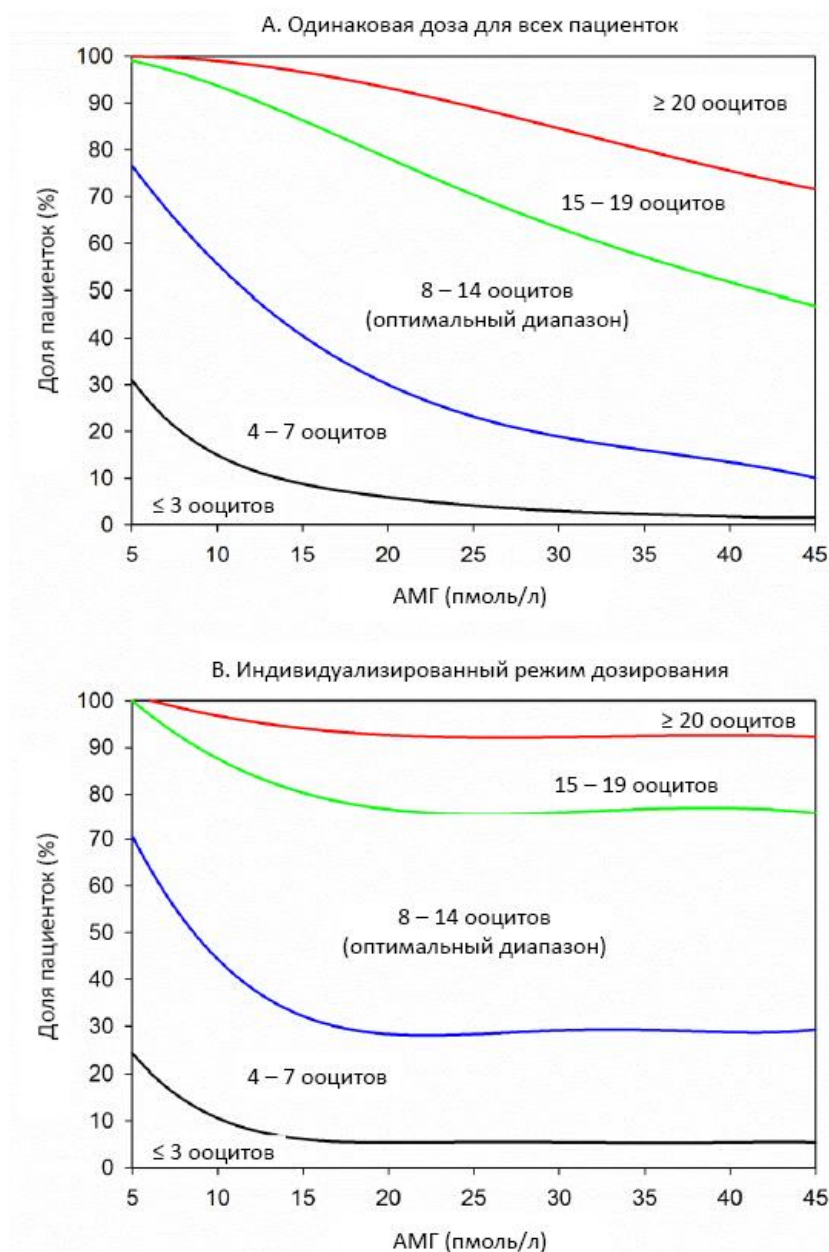


Рисунок 8. Модель распределения ответа яичников пациенток по уровню АМГ при использовании у всех пациенток одинаковой дозы FE 999049, равной 9 мкг (А), или дозы, предлагаемой согласно индивидуализированному режиму дозирования (В).

Основное различие между двумя различными схемами лечения заключается в более однородном ответе яичников, который, согласно оценкам, достигается при использовании индивидуализированного режима дозирования FE 999049 для всех пациенток (т.е. полного диапазона значений АМГ). Среди пациенток с низким уровнем АМГ, согласно оценкам, предлагаемый индивидуализированный режим дозирования позволит уменьшить долю

пациенток, у которых получено менее 4 ооцитов, что, как ожидается, приведет к большему количеству циклов лечения, в которых будут получены бластоцисты, пригодные для переноса. Следует отметить, что ожидается, что увеличение дозы выше определенного уровня у пациенток с очень низким уровнем АМГ не приведет к увеличению количества ооцитов, поскольку очень низкое значение АМГ является признаком вовлечения лишь небольшого количества фолликулов при стимуляции экзогенными гонадотропинами. Среди пациенток с высоким уровнем АМГ, согласно оценкам, индивидуализированный режим дозирования FE 999049 позволит снизить частоту получения 20 или более ооцитов; в конечном итоге это должно привести к снижению риска развития раннего СГЯ средней/тяжелой степени и/или к меньшему количеству вмешательств, необходимых для предотвращения СГЯ. Ожидается, что частота отмены цикла из-за избыточного ответа или альтернативного применения триггера с агонистами ГнРГ также снизится.

### 3.3. Клиническая валидация

Успех этой стратифицированной методики требует как соответствующих аналитических характеристик уровня АМГ, так и соответствующих клинических характеристик FE 999049, а также точности ФД модели, устанавливающей взаимосвязь между уровнем АМГ и дозой FE 999049. Таким образом, эффективность и безопасность рекомендуемых доз зависят от аналитических характеристик определения биомаркера. Необходимо установить влияние максимального изменения значения АМГ, т.е. комбинации внутрииндивидуальной вариабельности и вариабельности между партиями и между лабораториями при определении АМГ, на назначенную дозу FE 999049, чтобы гарантировать, что пациентки не будут подвергаться ненадлежащему воздействию более низких или высоких доз, чем требуется. В этом отношении для модели должны учитываться максимальные отклонения АМГ от истинного уровня АМГ для каждой пациентки, и они должны приводить лишь к незначительным и клинически незначимым различиям в количестве полученных ооцитов. Ожидается, что режим дозирования, основанный на непрерывных значениях АМГ, будет иметь преимущества по сравнению с любым режимом дозирования, основанным на категориальных уровнях АМГ, поскольку потенциальные отклонения в измеренных значениях АМГ от истинных значений АМГ связаны с наименьшими сдвигами в дозах FE 999049 по шкале АМГ.

Наконец, клиническая валидация предлагаемого стратифицированного режима дозирования FE 999049 на основе значений АМГ требует проведения крупных рандомизированных клинических исследований, оценивающих клинические конечные точки, связанные с эффективностью и безопасностью гонадотропина, а также клинические преимущества стратифицированной стратегии [61, 62]. Ценность стратифицированного подхода должна быть сначала установлена путем регистрации его способности по крайней мере соответствовать общим показателям успеха (таким как частота наступления беременности и живорождения), а в конечном итоге также путем регистрации его клинических преимуществ, таких как обеспечение более предсказуемого и надлежащего ответа яичников, что позволит уменьшить долю пациенток с избыточным и недостаточным ответом яичников, снизить риск развития СГЯ и/или профилактических вмешательств по поводу СГЯ, а также повысить соотношение затрат и эффективности лечения гонадотропинами.