



Рековелль®  
фоллитропин дельта

# РЕКОВЕЛЛЬ. Эквивалентность доз

# ПРОПОРЦИЯ ЖЕНЩИН, ДОСТИГШИХ ОТВЕТА В 8-14 ООЦИТОВ, БЫЛА САМОЙ ВЫСОКОЙ В ГРУППЕ 8.6 МКГ (54%) И 12.1 МКГ (60%) У ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ И НИЗКИМ АМГ СООТВЕТСТВЕННО

Variable	rhFSH					P value <sup>a</sup>	Follitropin alfa 11 µg (n = 43)
	5.2 µg (n = 42)	6.9 µg (n = 45)	8.6 µg (n = 44)	10.3 µg (n = 44)	12.1 µg (n = 47)		
Duration of stimulation, d							
All patients	9.6 ± 2.2	9.0 ± 2.0	8.4 ± 1.6	7.9 ± 1.4	8.1 ± 1.8	<.001	8.6 ± 1.6
Low AMH stratum <sup>b</sup>	9.2 ± 2.3	8.6 ± 1.8	8.5 ± 1.4	7.9 ± 1.5	7.9 ± 2.4	.009	8.6 ± 1.4
High AMH stratum <sup>c</sup>	10.0 ± 2.2	9.3 ± 2.1	8.3 ± 1.9	7.9 ± 1.3	8.3 ± 1.2	<.001	8.6 ± 1.8
Oocytes retrieved, n							
All patients	5.2 ± 3.3	7.9 ± 5.9	9.2 ± 4.6	10.5 ± 7.0	12.2 ± 5.9	<.001	10.4 ± 5.2
Low AMH stratum	4.5 ± 2.2	6.3 ± 4.9	7.4 ± 3.8	6.9 ± 3.6	9.4 ± 4.9	<.001	7.8 ± 3.4
High AMH stratum	5.9 ± 3.9	9.1 ± 6.4	10.6 ± 4.8	13.6 ± 7.8	14.4 ± 5.8	<.001	12.4 ± 5.4
Fertilization rate, %							
All patients	66 ± 27	65 ± 19	53 ± 23	58 ± 28	56 ± 20	<.001	62 ± 23
Low AMH stratum	71 ± 20	66 ± 18	58 ± 27	61 ± 28	57 ± 21	.005	63 ± 21
High AMH stratum	62 ± 31	64 ± 20	49 ± 18	56 ± 28	56 ± 20	.006	61 ± 25
Blastocysts, n							
All patients	2.3 ± 1.7	3.1 ± 2.7	2.7 ± 2.0	2.8 ± 2.8	3.2 ± 2.2	.092	3.5 ± 2.5
Low AMH stratum	2.2 ± 1.3	2.4 ± 1.4	2.3 ± 1.5	2.0 ± 1.6	3.1 ± 2.0*	.266	3.0 ± 2.2
High AMH stratum	2.3 ± 1.9	3.6 ± 3.3	3.1 ± 2.4	3.5 ± 3.4	3.3 ± 2.4	.188	3.9 ± 2.7

10% увеличение дозы рчФСГ:  
Низкий АМГ => 0,5 ооцитов  
Высокий АМГ => 1 ооцит

Группа 12.1 мкг => большее  
количество бластоцист

11 мкг = 150 МЕ

# ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В пост-анализе использовались доступные данные, полученные в 2-х РКИ для того, чтобы определить суточную дозу фоллитропина дельта, которая обеспечит такой же ответ яичников, как и 150 МЕ фоллитропина альфа в день (11 мкг)

## Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimüllerian hormone–stratified, dose–response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection

Joan-Carles Arce, M.D., Ph.D.,<sup>3</sup> Anders Nyboe Andersen, M.D., Ph.D.,<sup>3</sup> Manuel Fernández-Sánchez, M.D., Ph.D.,<sup>5</sup> Hana Visnova, M.D., Ph.D.,<sup>4</sup> Ernesto Bosch, M.D., Ph.D.,<sup>6</sup> Juan Antonio García-Velasco, M.D., Ph.D.,<sup>7</sup> Pedro Barri, M.D., Ph.D.,<sup>8</sup> Petra de Sutter, M.D., Ph.D.,<sup>9</sup> Bjärke M. Klein, Ph.D.,<sup>1</sup> and Bart C. J. M. Fauser, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Reproductive Health, Ferring Pharmaceuticals, Copenhagen, Denmark; <sup>2</sup> Fertility Clinic, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; <sup>3</sup> IIVI Sevilla, Seville, Spain; <sup>4</sup> NF CUBE SE, Prague, Czech Republic; <sup>5</sup> Ivi Valencia, Valencia, Spain; <sup>6</sup> Ivi Madrid, Madrid, Spain; <sup>7</sup> Obstetrics, Gynecology & Reproduction, IU Dexeus, Barcelona, Spain; <sup>8</sup> Reproductive Medicine, Universitair Ziekenhuis, Ghent, Belgium; <sup>9</sup> Global Biometrics, Ferring Pharmaceuticals, Copenhagen, Denmark; and <sup>1</sup> Division Woman & Baby, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands

**Objective:** To evaluate the dose–response relationship of a novel recombinant human FSH (rhFSH; FE 309049) with respect to ovarian response in patients undergoing IVF/intracytoplasmic sperm injection treatment; and prospectively study the influence of initial antimüllerian hormone (AMH) concentrations.

**Design:** Randomized, controlled, assessor-blinded, AMH-stratified (low: 5.0–14.9 pmol/L [0.7–<2.1 ng/mL]; high: 15.0–44.9 pmol/L [2.1–6.3 ng/mL]) trial.

**Setting:** Seven infertility centers in four countries.

**Patient(s):** Two hundred sixty-five women aged  $\leq 37$  years.

**Intervention(s):** Controlled ovarian stimulation with either 5, 2, 6, 9, 8, 6, 10, 3, or 12.1  $\mu\text{g}$  of rhFSH, or 11  $\mu\text{g}$  (150 IU) of follitropin alfa in a GnRH antagonist cycle.

**Main Outcome Measure(s):** Number of oocytes retrieved.

**Result(s):** The number of oocytes retrieved increased in a rhFSH dose–dependent manner, from 5.1  $\pm$  3.3 oocytes with 5.2  $\mu\text{g}$  to 12.2  $\pm$  5.9 with 12.1  $\mu\text{g}$ . The slopes of the rhFSH dose–response curves differed significantly between the two AMH strata, demonstrating

Фаза 2 / Доза-реакция

## Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial

Anders Nyboe Andersen, M.D., Ph.D.,<sup>3</sup> Scott M. Nelson, M.R.C.O.G., Ph.D.,<sup>4</sup> Bart C. J. M. Fauser, M.D., Ph.D.,<sup>2</sup> Juan Antonio García-Velasco, M.D., Ph.D.,<sup>7</sup> Bjärke M. Klein, Ph.D.,<sup>1</sup> and Joan-Carles Arce, M.D., Ph.D.,<sup>5</sup> for the ESTHER-1 study group

<sup>1</sup> Fertility Clinic, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; <sup>2</sup> School of Medicine, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom; <sup>3</sup> Division Woman & Baby, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands; <sup>4</sup> Ivi Madrid, Madrid, Spain; <sup>5</sup> Biometrics, Ferring Pharmaceuticals, Copenhagen, Denmark; and <sup>7</sup> Reproductive Health, Ferring Pharmaceuticals, Copenhagen, Denmark

**Objective:** To compare the efficacy and safety of follitropin delta, a new human recombinant FSH with individualized dosing based on serum antimüllerian hormone (AMH) and body weight, with conventional follitropin alfa dosing for ovarian stimulation in women undergoing IVF.

**Design:** Randomized, multicenter, assessor-blinded, noninferiority trial (ESTHER-1).

**Setting:** Reproductive medicine clinics.

**Patient(s):** A total of 1,329 women (aged 18–40 years).

**Intervention(s):** Follitropin delta (AMH <15 pmol/L: 12  $\mu\text{g}/\text{d}$ ; AMH  $\geq 15$  pmol/L: 0.10–0.19  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ ; maximum 12  $\mu\text{g}/\text{d}$ ), or follitropin alfa (150 IU/d for 5 days, potential subsequent dose adjustments; maximum 450 IU/d).

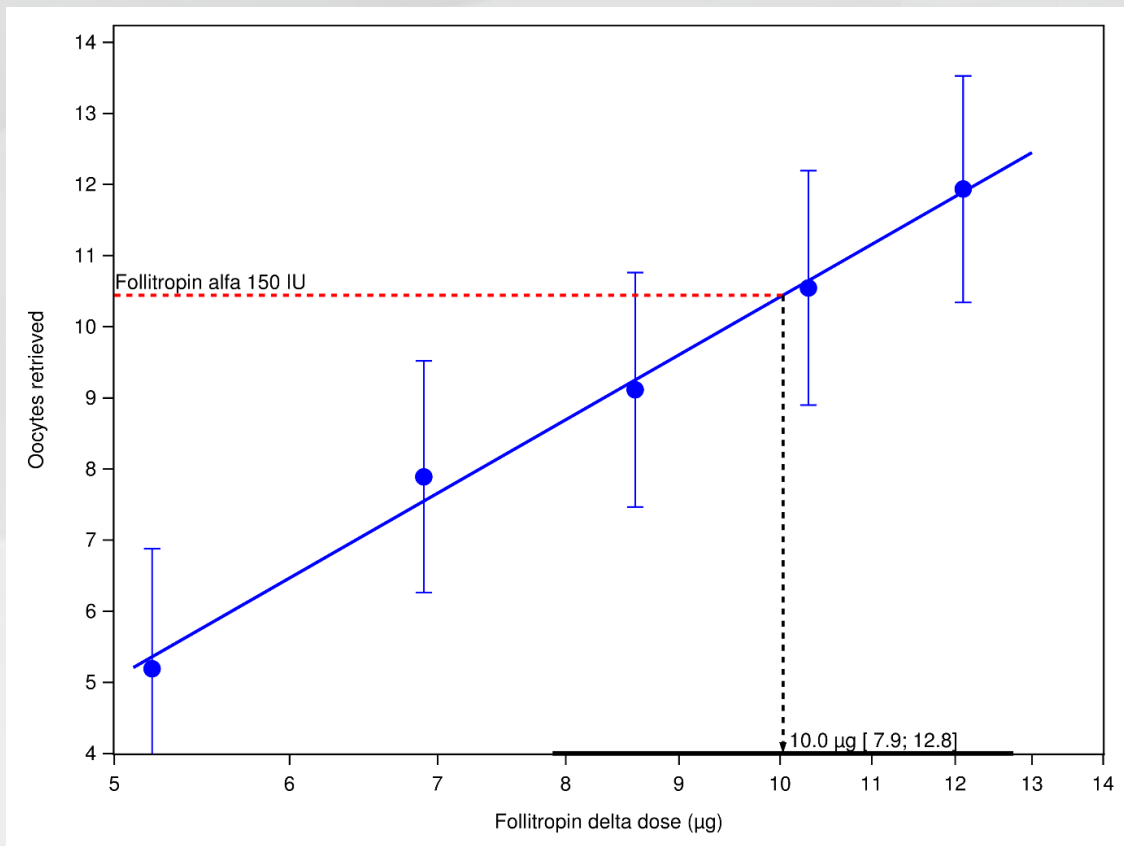
**Main Outcome Measure(s):** Ongoing pregnancy and ongoing implantation rates, noninferiority margins –8.0%.

**Result(s):** Ongoing pregnancy (30.7% vs. 31.6%; difference –0.9% [95% confidence interval (CI) –5.9% to 4.1%]), ongoing implantation (35.2% vs. 35.8%; –0.6% [95% CI –6.1% to 4.8%]), and live birth (29.8% vs. 30.7%; –0.9% [95% CI –5.8% to 4.0%]) rates were similar for individualized follitropin delta and conventional follitropin alfa. Individualized follitropin delta resulted in more women with target response (8–14 oocytes) (43.3% vs. 38.4%), fewer poor responses (fewer than four oocytes in patients with AMH <15 pmol/L) (11.8% vs. 17.9%), fewer excessive responses ( $\geq 15$  or  $\geq 20$  oocytes in patients with AMH  $\geq 15$  pmol/L) (27.9% vs. 35.1% and 10.1% vs. 15.6%, respectively), and fewer measures taken to prevent ovarian hyperstimulation syndrome (2.3% vs. 4.5%), despite similar oocyte yield (10.0  $\pm$  5.6 vs. 10.4  $\pm$  6.5) and similar blastocyst numbers (3.3  $\pm$  2.8 vs. 3.5  $\pm$  3.2), and less gonadotropin use (90.0  $\pm$  25.3 vs. 103.7  $\pm$  33.6  $\mu\text{g}$ ).

**Conclusion(s):** Optimizing ovarian response in IVF by individualized dosing according to pretreatment patient characteristics results in

ESTHER-1, Фаза 3 / Эффективность

# ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ 2: ДОЗА ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА, КОТОРАЯ ДАЕТ СОПОСТАВИМОЕ КОЛИЧЕСТВО ИЗВЛЕЧЕННЫХ ООЦИТОВ С 150 МЕ ФОЛЛИТРОПИНА АЛЬФА



**Доза фоллитропина дельта**

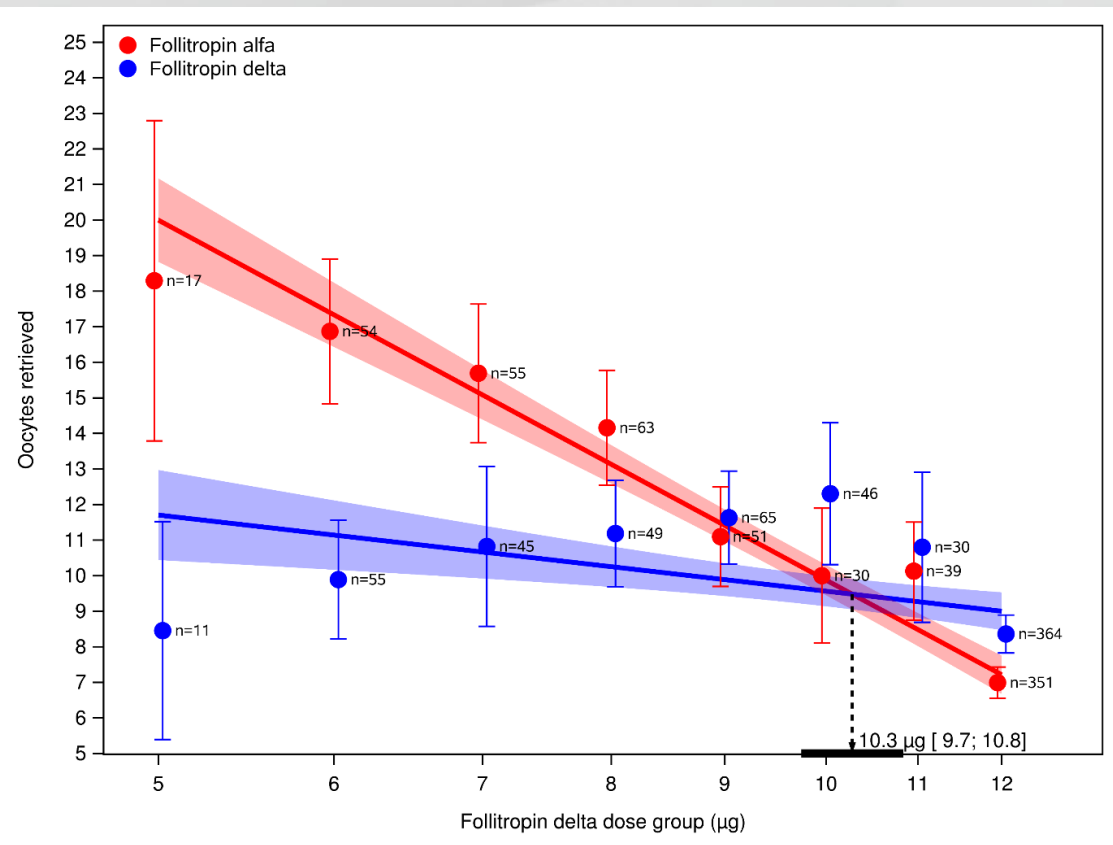
Такой же овариальный ответ, как и 150 МЕ фоллитропина альфа\*

Все пациенты N =265

10.0 мкг (7.9–12.8)

Estimated means (circles) with 95% CIs and regression line fitted to log(dose) vs. number of oocytes retrieved (blue). The mean number of oocytes retrieved for 150 IU follitropin alfa (10.4 oocytes) is indicated with the dashed horizontal line and the dose of follitropin delta estimated to have the same response as 150 IU follitropin alfa (red) is indicated with the vertical dashed line. The estimate and its 95% CI are indicated with the arrow and the solid horizontal line on the x-axis (black). \*Dose of follitropin alfa remained fixed at 150 IU/day throughout stimulation.  
Arce JC, et al. RBMO 2020 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.07.006>;

# ИССЛЕДОВАНИЕ ФАЗЫ 3: ДОЗА ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА, КОТОРАЯ ДАЕТ СОПОСТАВИМОЕ КОЛИЧЕСТВО ИЗВЛЕЧЕННЫХ ООЦИТОВ С 150 МЕ ФОЛЛИТРОПИНА АЛЬФА



## Доза фоллитропина дельта

Такой же овариальный ответ, как и 150 МЕ фоллитропина альфа

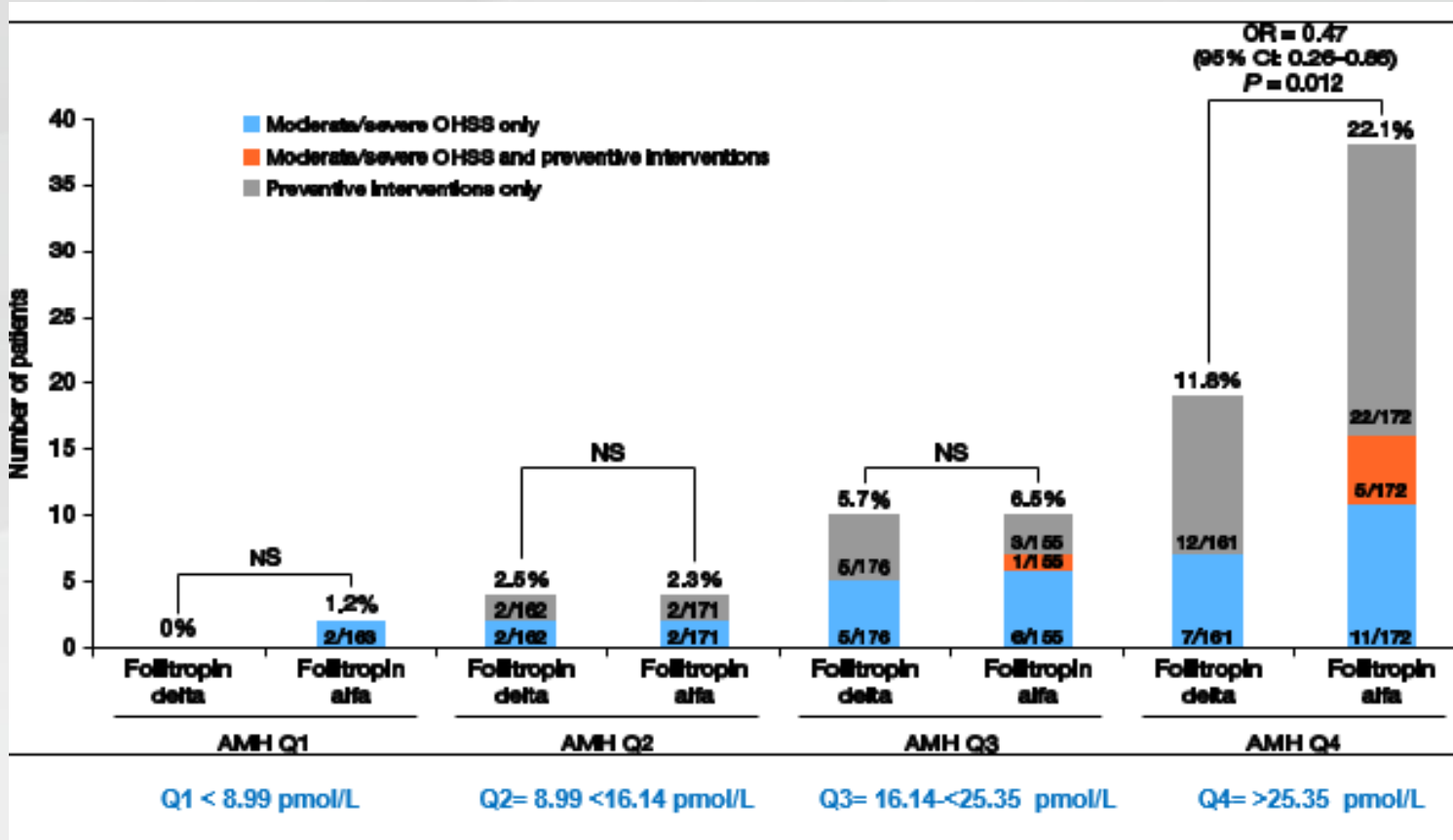
Все пациенты  
N = 1326

10.3 мкг (9.7–10.8)

Estimated means (circles) with 95% CIs and number of patients for sub-groups based on follitropin delta dose corresponding to patients' AMH value and body weight. Example: for 7 µg on the x-axis, the circle for follitropin delta indicates that approximately 11 oocytes were retrieved in patients treated with follitropin delta while the circle for follitropin alfa indicates that approximately 16 oocytes were retrieved in patients with the same baseline characteristics (AMH and body weight) but treated with a starting dose of 150 IU/day follitropin alfa. The intersection of the regression lines for follitropin delta (blue) and follitropin alfa (red) indicates the dose of follitropin delta estimated to have the same response as 150 IU of follitropin alfa. The estimate and its 95% CI are indicated with the arrow and the solid horizontal line on the x-axis (black).

# РЕКОВЕЛЛЬ ИМЕЕТ УНИКАЛЬНЫЙ РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ, ОСНОВАННЫЙ НА УРОВНЕ АМГ И МАССЕ ТЕЛА ПАЦИЕНТКИ

Обеспечивает успешную стимуляцию у пациенток с высоким резервом в **88,2%** случаев без СГЯ



Manuel Fernández-Sánchez (2019), Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles

# ЭКВИВАЛЕТНОСТЬ ДОЗ



Фоллитропин дельта



Фоллитропин альфа



# 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°

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!