

Рекомендуй клинические данные

- ESTER 1-2
- STORK
- GRAPE
- Кейсы

Фоллитропин дельта: единственный рФСГ, полученный на клеточной линии человека^{1,2}

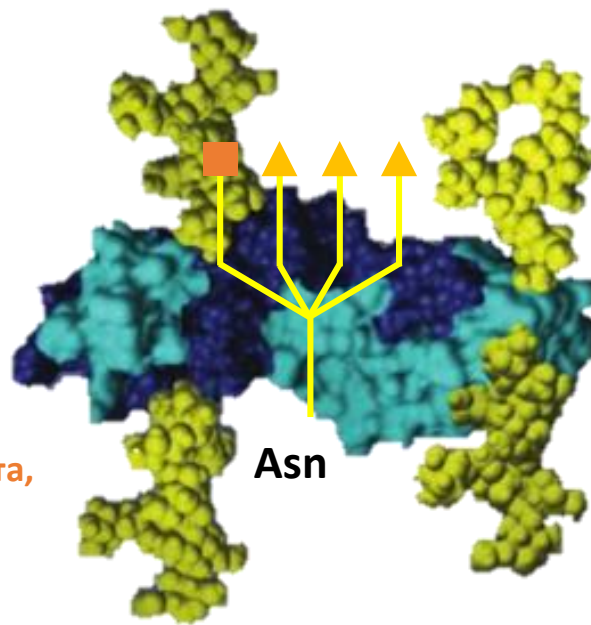
Фоллитропин дельта



линии клеток человека

α 2,3 и α 2,6-связанная сиаловая кислота, соответствует естественному человеческому ФСГ¹

- ▲ 2,3-связанная сиаловая кислота
- 2,6-связанная сиаловая кислота



Фоллитропин альфа



линии клеток яичников китайского хомячка

Только α 2,3-связанная сиаловая кислота¹

- Фоллитропин дельта обладает более сложным профилем гликозилирования по сравнению с фоллитропином альфа и бета¹ (более высокое содержание сиаловых кислот)
- Отличия в профиле гликозилирования могут влиять на стабильность, метаболический клиренс и биологическую активность^{2,3}

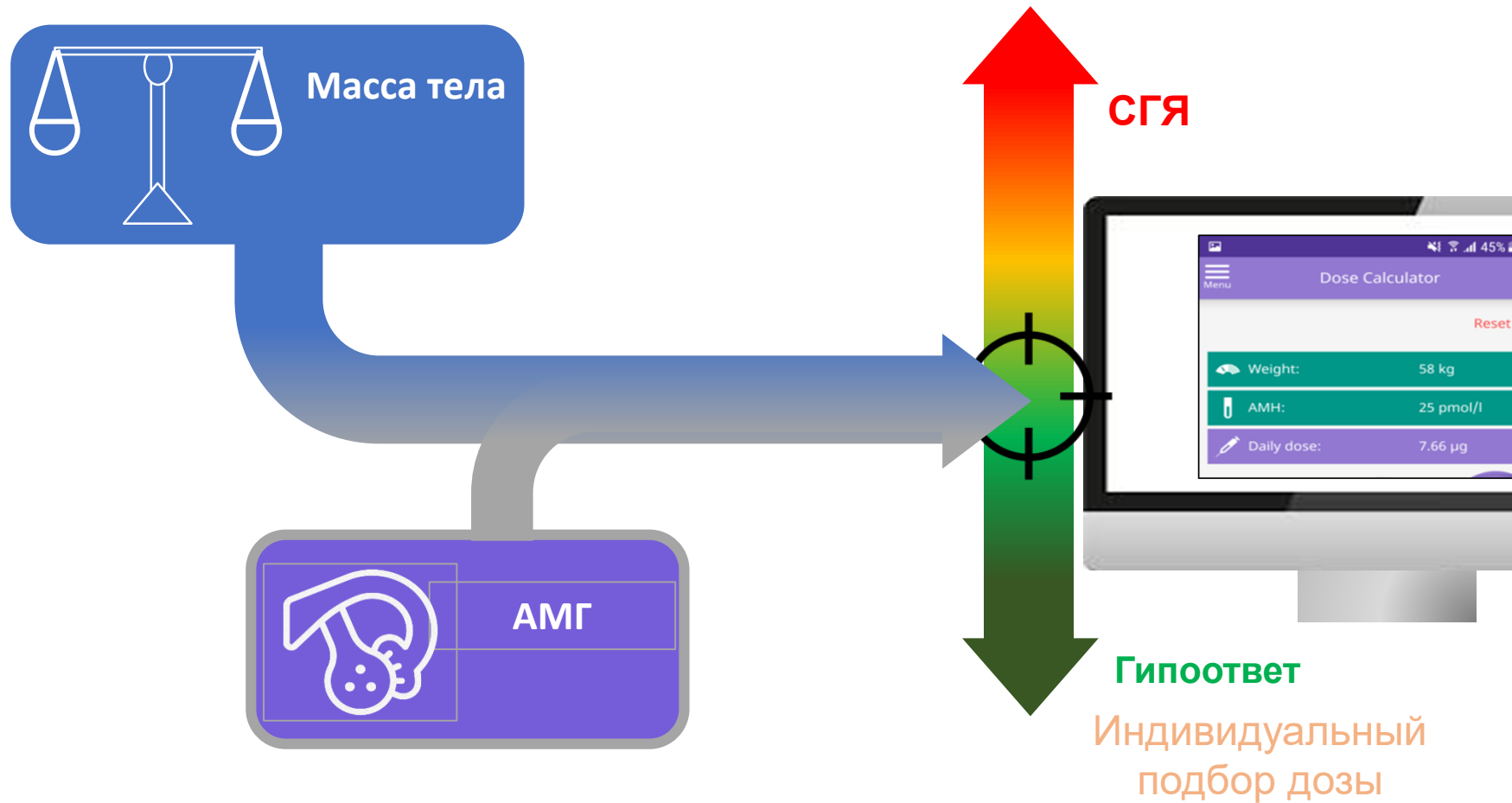
See statements 1.2.3 and 1.2.4 of the REKOVELLE SCP.

Asn, asparagine.

1. World Intellectual Property Organization. WO 2009/127826 A1; 2. Smitz J, et al. Reprod Sci 2016;23:706–716;

3. de Leeuw, et al. Mol Hum Reprod 1996;2:361–369

Индивидуализированный алгоритм дозирования



- Алгоритм дозирования фоллитропина дельта учитывает индивидуальные характеристики пациента^{1,2}
- Инновационный алгоритм помогает подобрать оптимальную дозу для достижения целевого ответа в 8–14 ооцитов, для поддержания баланса между эффективностью и безопасностью¹

See statements 3.1.4, 3.1.5, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.4.1 and 3.4.2 in the REKOVELLE SCP.

1. Arce JC, et al. In Anti-Müllerian Hormone: Biology, Role in Ovarian Function and Clinical Significance (Nova Science Publishers, 2016):83–102; 2. Rose TH, et al. Drugs R D 2016;16:173–180.



Клиническая эффективность и безопасность

ESTHER: дизайн исследования

Рандомизированное контролируемое открытое слепое многоцентровое исследование III фазы, разработанное для подтверждения сопоставимой эффективности и безопасности фоллитропина дельта (n = 665) и фоллитропина альфа (n = 661) у пациентов в возрасте 18–40 лет, прошедших первый цикл стимуляции яичников методом ЭКО/ИКСИ в протоколах с антагонистом ГнРГ и переносом одной бластоцисты.

Параметр	Фоллитропин дельта	Фоллитропин альфа
Возраст	33.4 ± 3.9	33.2 ± 3.9
<35 лет	394 (59%)	392 (59%)
35-37 лет	161 (24%)	167 (25%)
38-40 лет	110 (17%)	102 (15%)
Вес (кг)	64.7 ± 10.7	63.4 ± 10.4
ИМТ (кг/м ²)	23.7 ± 3.4	23.3 ± 3.3
КАФ, 2-10 мм (кол-во)	14.7 ± 6.9	14.4 ± 6.8
АМГ (пмоль/л)	16.3 (9.0-24.8) = 2,2 нг/мл	16.0 (9.1-25.5) = 2,2 нг/мл
АМГ <15 пмоль/л	280 (44%)	290 (45%)
АМГ ≥15 пмоль/л	355 (56%)	353 (55%)

Усредненные данные ± и данные в процентах

Рандомизация была осуществлена в соответствии с возрастом :

- <35
- 35–37
- 38–40 лет

Начальная доза фоллитропина альфа 150 МЕ в первые 5 дней стимуляции, затем корректировка на 75 МЕ (до 450 МЕ максимум) в случае необходимости

Триггер овуляции:

<25 фолликулов 12 мм - 250 мг рхГЧ (Овитрель, EMD Serono)

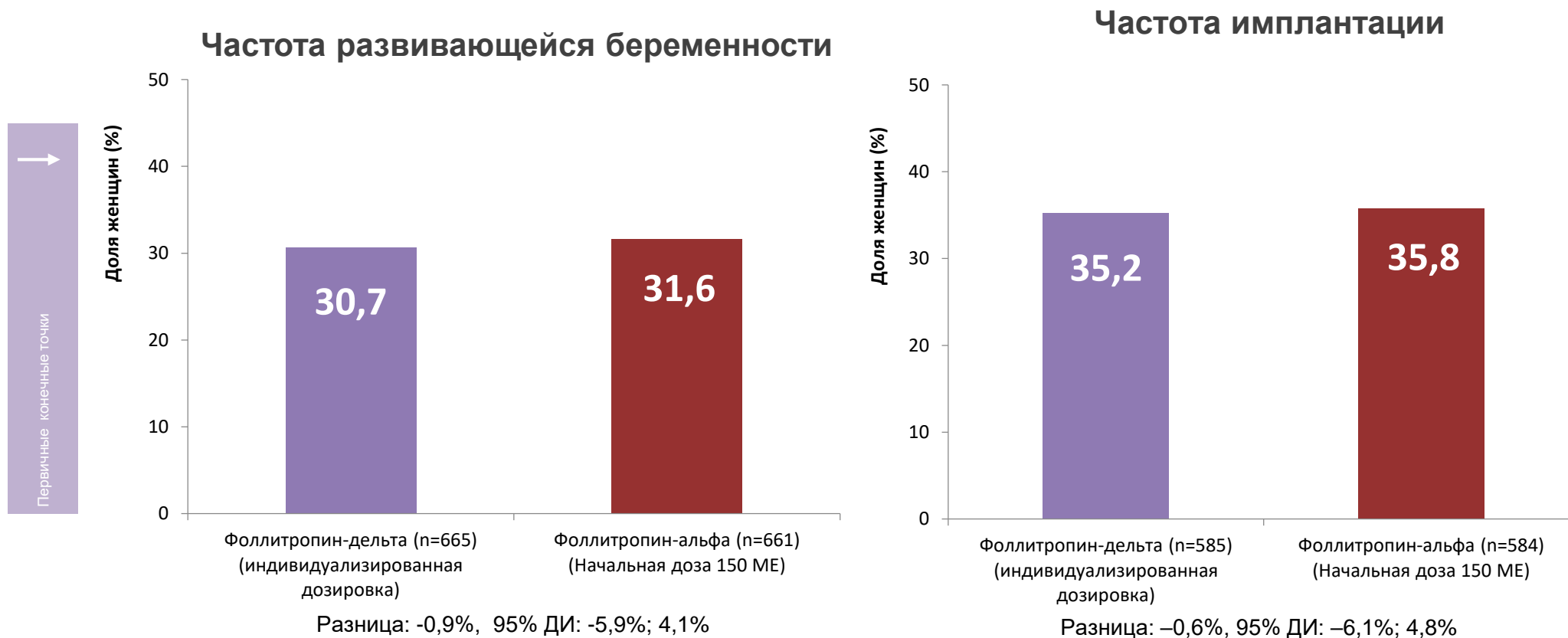
25–35 фолликулов 12 мм – 0,2 мг ГнРГ агонист (Гонапептил, Ferring Pharmaceuticals)

≤ 37 лет: перенос 1 бластоцисты

≥ 38 лет: перенос 1 бластоцисты, если бластоциста хорошего качества; двойной перенос бластоцисты в случае недостаточного качества



ESTHER-1: Результаты. Первичные конечные точки



Сопоставимая эффективность **фоллитропина дельта** и **фоллитропина альфа** была продемонстрирована с точки зрения частоты развивающейся беременности и частоты имплантации

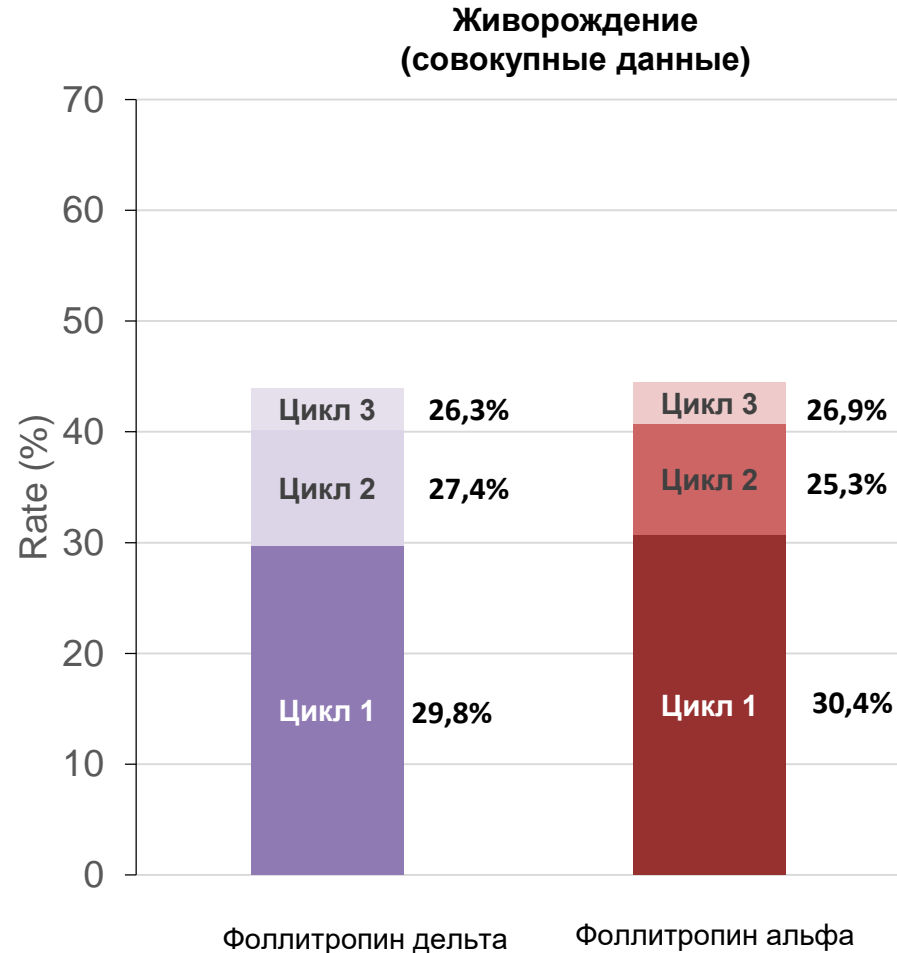


1. Evidence-based Stimulation Trial With Human rFSH in Europe and Rest of World 1 (ESTHER-1). Identifier NCT01956110. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01956110?term=esther-1&rank=1> (Last accessed November 2018).
2. Nyboe Andersen A, et al. Fertil Steril 2017;107:387–396

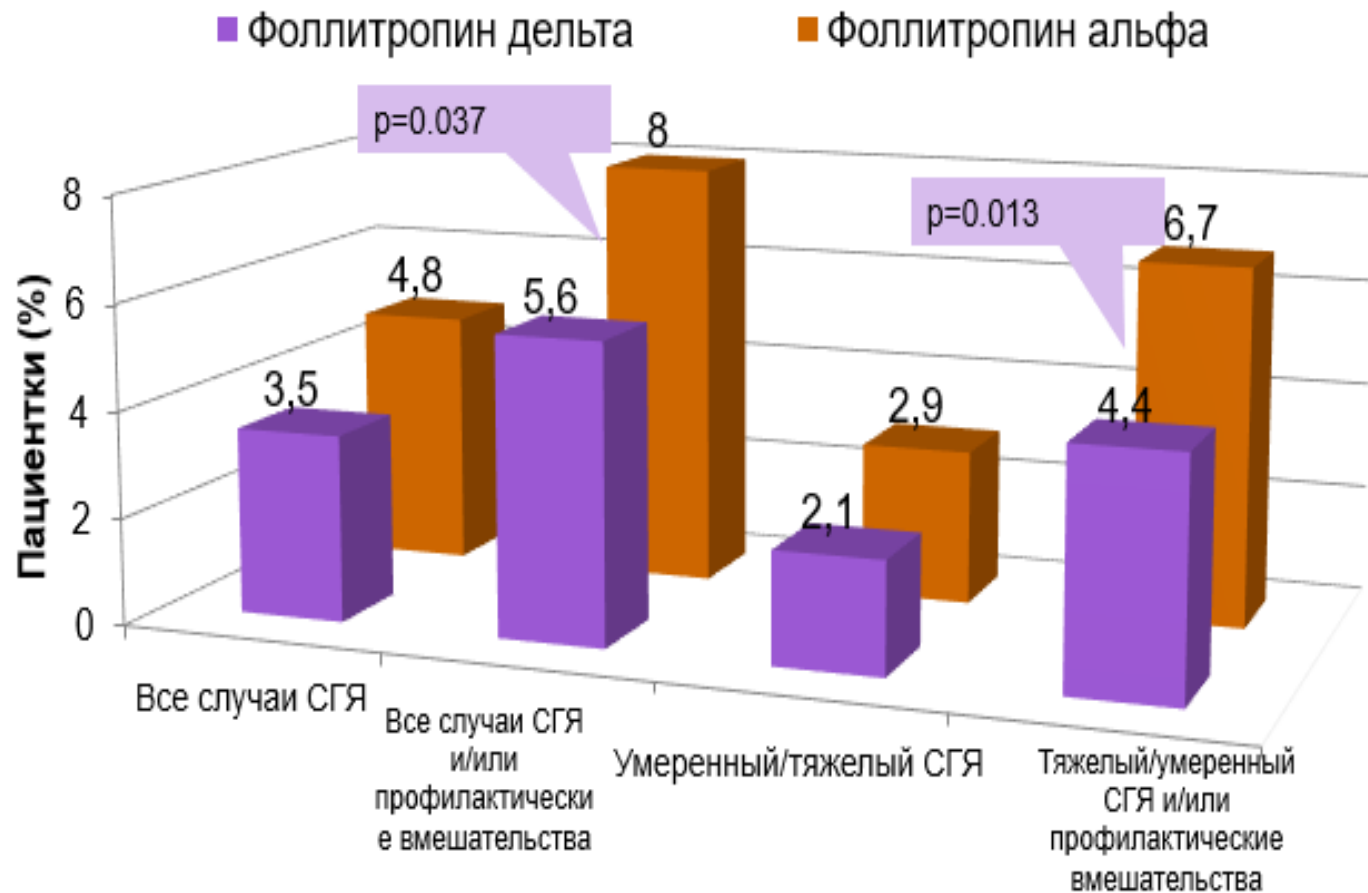
ESTHER-1 и ESTHER-2: совокупные результаты, свежие циклы

Повторные циклы не приводят к снижению результативности

По результатам 3 циклов **43,9%** женщин достигли живорождения с применением **фоллитропина дельта** (292 ребенка)**



ESTHER-1: все случаи СГЯ



- Частота развития СГЯ (любой степени) и/или профилактических вмешательств была ниже у пациенток в группе фоллитропина дельта по сравнению с группой фоллитропина альфа
- Это подчеркивает преимущества фоллитропина дельта относительно уменьшения риска развития СГЯ, а также необходимость разработки оптимального алгоритма дозирования как профилактической меры

See statement 7.1.1 in the REKOVELLE SCP.
[Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. Fertil Steril 2017;107:387-396.e4.](#)



ESTHER-1 и -2: СГЯ умеренной/тяжелой степени и/или профилактические вмешательства

ESTHER-1 и -2 (циклы 1, 2 и 3)			
	Фоллитропин дельта	Фоллитропин альфа	Значение p
Умеренный/тяжелый СГЯ и/или профилактические вмешательства			
Цикл 1, ¹ (%)	29/665 (4.4%)	44/661 (6.7%)	0.013
Цикл 2 ²	1.6%	4.2%	–
Цикл 3 ²	0%	2.2%	–
Кумулятивная частота умеренный/тяжелый СГЯ и/или профилактические вмешательства			
Кумулятивная частота цикл 1 ¹	4.4%	6.7%	0.013
Кумулятивная частота цикл 1+2 ²	5.0%	8.0%	–

- Частота развития СГЯ умеренной/тяжелой степени и/или профилактических вмешательств, а также кумулятивная частота по всем циклам была ниже в группе фоллитропина дельта по сравнению с группой фоллитропина альфа²

See statements 7.1.1 and 7.1.2 in the REKOVILLE SCP.

1. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. Fertil Steril 2017;107:387–396.e4; 2. Fernandez-Sanchez M, et al. Reprod Biomed Online 2019;38:528–537.



STORK Дизайн исследования

Японское исследование фоллитропина дельта фаза 3 (STORK)

Рандомизированное, контролируемое, слепое, многоцентровое исследование по сравнению индивидуализированного режима дозирования фоллитропина дельта по сравнению с фоллитропином бета

Возраст: 20–40 лет; первый цикл ЭКО/ИКСИ; ИМТ: 17.5–32 кг/м²; менструальный цикл: 24–35 дней; ФСГ: 1–15 МЕ/л

1:1 рандомизация по уровню АМГ: <15, ≥15 пмоль/л

Фоллитропин дельта

(n=170)

Фиксированная ежедневная п/к доза в зависимости от уровня АМГ и массы тела при рандомизации:
АМГ <15 пмоль/л: 12 мкг
АМГ ≥15 пмоль/л: 0.10–0.19 мкг/кг
Минимальная ежедневная доза: 6 мкг; максимальная: 12 мкг

Фоллитропин бета

(n=177)

Фиксированная ежедневная доза 150МЕ (11мкг) в течение 5 дней, после чего возможна корректировка максимум до 375 МЕ

Антагонист ГнРГ: 0.25 мг/день, начиная с дня 6

Триггер: ≥3 фолликулов ≥17 мм: ХГЧ; 25–35 фолликулов ≥12 мм: агонист ГнРГ, крио/отмена; >35 фолликулов ≥12 мм: отмена

Забор ооцитов: 36 ± 2 часа; ЭКО/ИКСИ: сперма партнера
На день 5 после забор ооцитов: перенос blastocyst хорошего качества; крио
Развивающаяся клиническая беременность на сроке 10-11 недель



STORK Базовые характеристики

	Фоллитропин дельта (n=170)	Фоллитропин бета (n=177)
Возраст	34.2 ± 3.5	34.0 ± 3.4
<35 лет	51.8%	52.5%
35–37 лет	30.0%	31.1%
38–40 лет	18.2%	16.4%
Масса тела (кг)	54.5 ± 7.5	54.3 ± 7.5
ИМТ (кг/м²)	21.4 ± 2.7	21.6 ± 2.8
ФСГ (МЕ/л)	8.2 (7.0–9.6)	8.2 (6.8–9.7)
АМГ (пмоль/л)	18.2 (11.0–28.2)	16.7 (11.3–27.4)
КАФ	11.5 ± 6.9	11.4 ± 6.9



STORK: первичные конечные точки

Фаза 3: исследование STORK			
Популяция исследования	Фоллитропин дельта (n=170)	Фоллитропин бета (n=177)	Отклонение (95% CI)
Количество полученных ооцитов, n			
Все пациентки	9.3 ± 5.4	10.5 ± 6.1	-1.2 (-2.3* to -0.1)
Страта низкого АМГ (<15 пмоль/л)	7.2 ± 3.7	7.0 ± 3.4	0.1 (-1.0* to 1.3)
Страта высокого АМГ (≥15 пмоль/л)	10.8 ± 5.9	12.9 ± 6.4	-2.2 (-3.9* to -0.5)

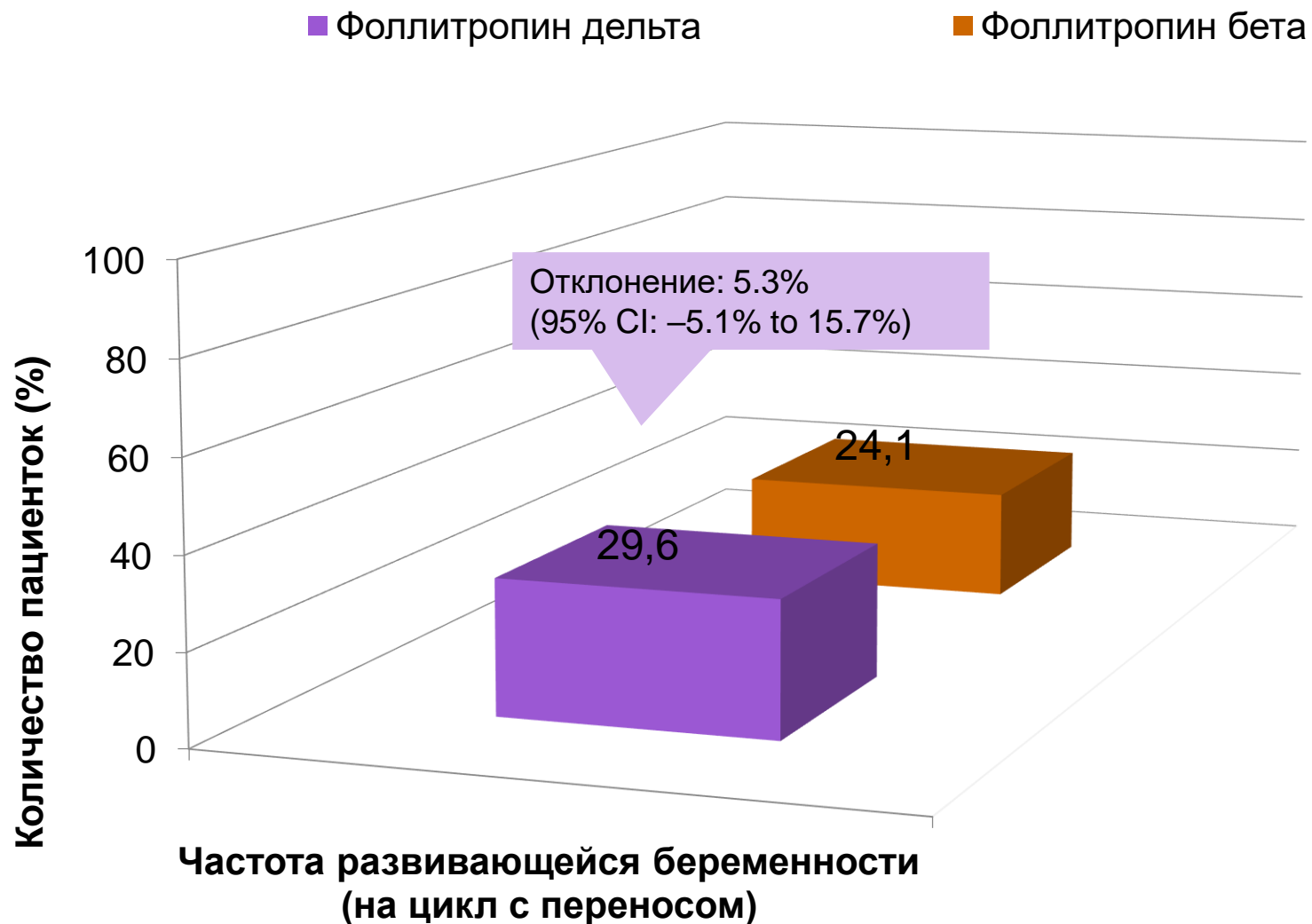
- Первичной конечной точкой исследования STORK было количество полученных ооцитов, которое было сопоставимо в группах фоллитропина дельта и фоллитропина бета

Values are mean ± standard deviation.

*The lower bound of the 95% CI for the mean treatment difference was above the pre-specified non-inferiority margin of -3.0 oocytes.

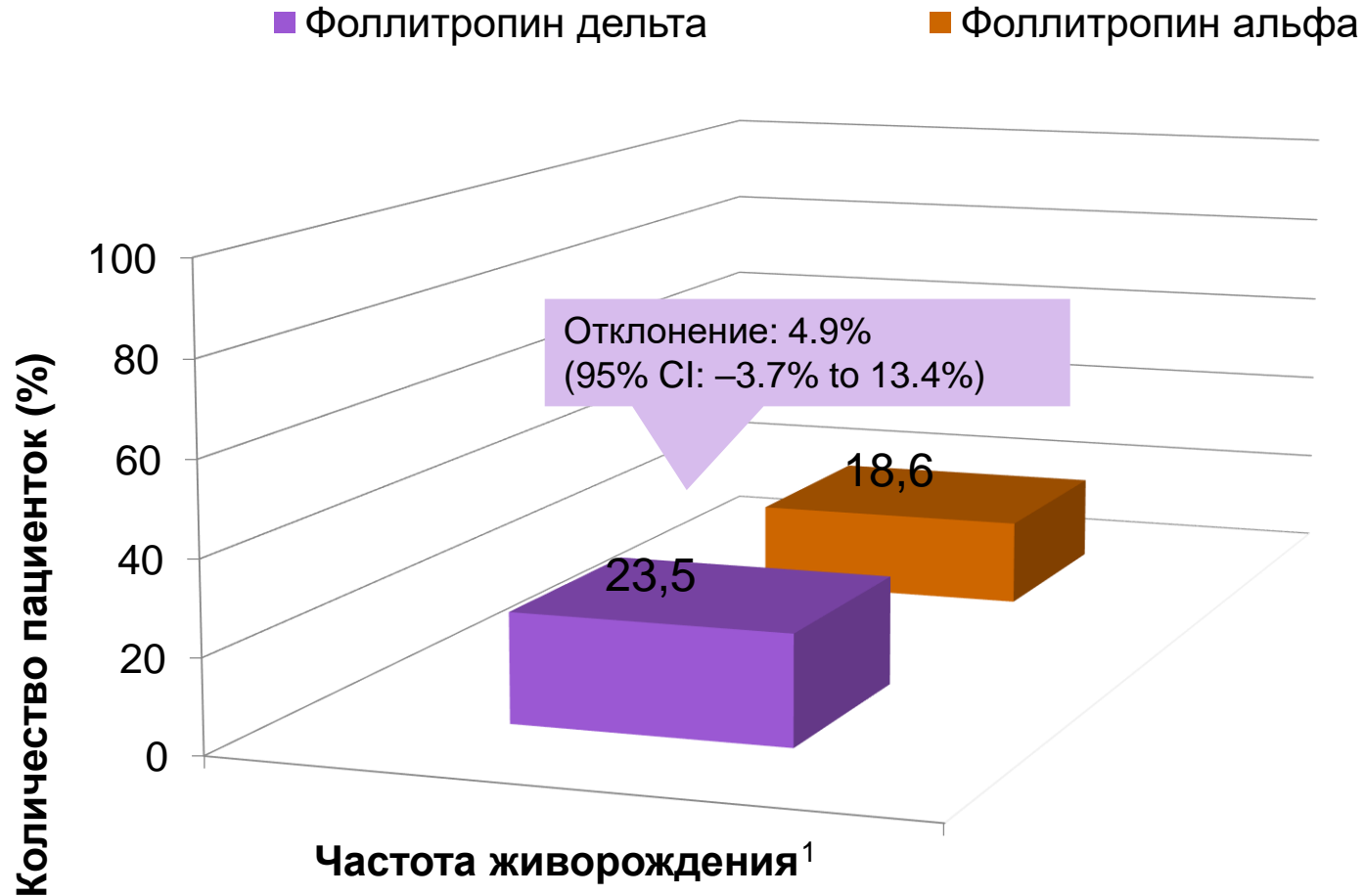
Ishihara O, et al. Reprod Biomed Online 2021. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.01.023>.

STORK: частота развивающейся беременности



- Частота развивающейся беременности на цикл с переносом была сопоставима в группах фоллитропина дельта и фоллитропина бета

STORK: частота живорождения

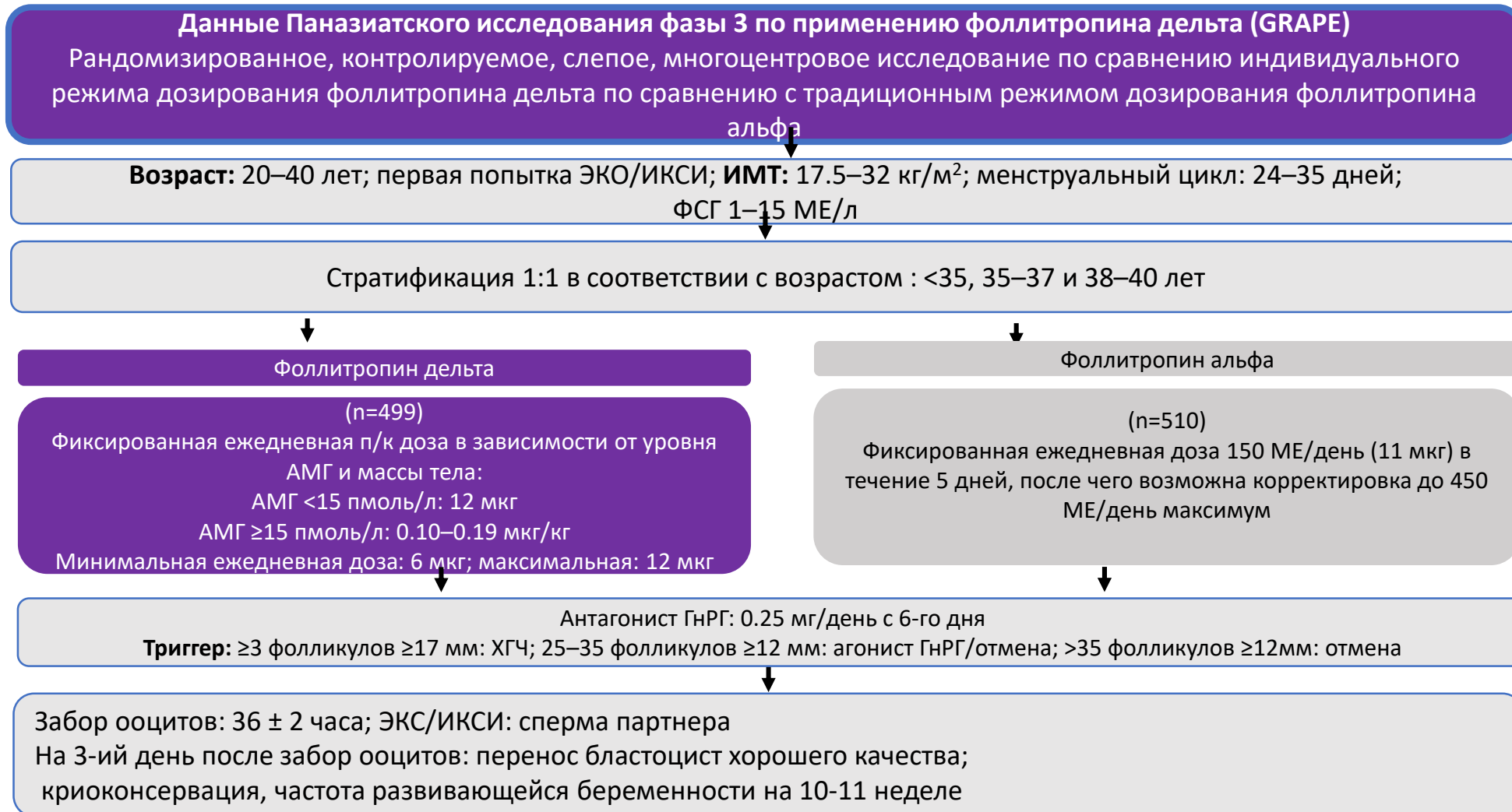


- Показатели частоты живорождения демонстрируют эффективность индивидуального режима дозирования фоллитропина дельта¹
- Полученные данные соответствуют ранее полученным результатам Японского исследования^{1,2}

GRAPE. Дизайн исследования



Китай, Южная
Корея, Тайвань,
Вьетнам



GRAPE. Базовые характеристики

	Индивидуальный режим дозирования фоллитропина дельта (n=499)	Традиционный режим дозирования фоллитропина альфа (n=510)
Возраст	31.1 ± 3.7	31.2 ± 3.8
Масса тела, кг	55.7 ± 8.1	55.8 ± 8.1
ИМТ, кг/м ²	21.8 ± 2.7	21.8 ± 2.8
АМГ, пмоль/л	23.4 (16.1–32.9)	22.6 (15.3–33.2)
История бесплодия		
Продолжительность бесплодия, мес	43.1 ± 7.0	43.7 ± 28.1
Первичное бесплодие, %	64.9%	59.8%
Причина бесплодия, %		
Трубное	44.1%	45.5%
Мужское бесплодие	28.7%	28.2%
Неясного генеза	25.1%	25.1%
Эндометриоз I/II	1.4%	0.4%
Другие факторы	0.8%	0.8%



GRAPE: курсовая доза

Фаза 3: исследование GRAPE ¹			
Популяция исследования	Фоллитропин дельта (n=499)	Фоллитропин альфа (n=510)	Значение p
Курсовая доза (мкг)			
Все участники исследования	77.5 ± 24.4	109.9 ± 32.9	<0.001

Как и в исследованиях ESTHER-1, -2 и STORK, суммарная доза гонадотропина в фазе 3 клинического исследования GRAPE была значительно меньше в группе фоллитропина дельта по сравнению с группой фоллитропина альфа (в пересчете на МЕ ~на 350МЕ меньше)

Values are mean ± SD.

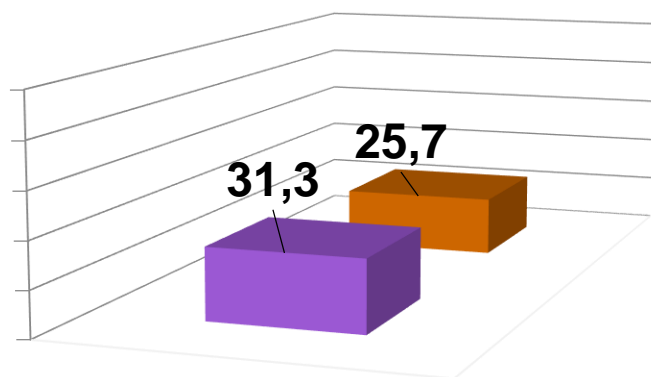
1. Qiao J, et al. Hum Reprod. Accepted for publication;
2. Ishihara O, et al. Reprod Biomed Online 2021;42:909–918;
3. Nyboe Andersen A and Nelson S, et al. Fertil Steril 2017;107:387–396.e4;
4. Bosch E, et al. Reprod Biomed Online 2019;38:195–205.



GRAPE: первичные конечные точки

Частота развивающейся беременности на начатый цикл*

■ Фоллитропин дельта ■ Фоллитропин альфа

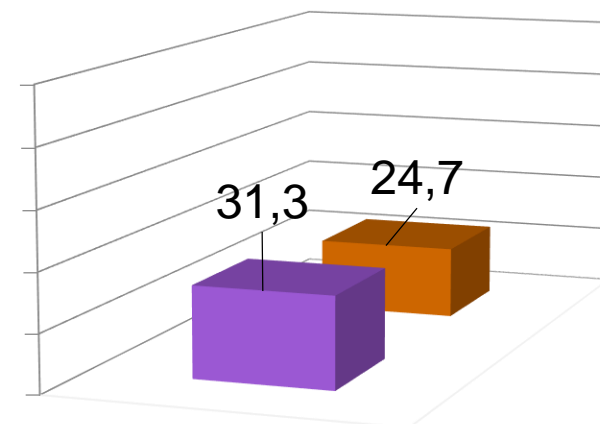


Estimated mean difference: 5.4%[†]
95% CI: -0.2% to 11.0%

*At least one intrauterine viable fetus 10–11 weeks after transfer;
[†]The mean difference and 95% CI are adjusted for age stratum. The non-inferiority limit for the difference between the two treatments was pre-specified at -10.0% for the ongoing pregnancy rate.

Частота живорождения на начатый цикл

■ Фоллитропин дельта ■ Фоллитропин альфа



Estimated mean difference: 6.4%*
95% CI: 0.9% to 11.9%
p=0.023

*The mean difference and 95% CI are adjusted for age stratum. Live birth rate was a secondary endpoint.



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.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА (Рековелль®) В РОССИИ

- Апрель 2020 г. – Рековелль зарегистрирован в России
- Январь 2021 г. – Рековелль назначен первым пациенткам в циклах КОС
- Опыт применения Рековелль получили **121 доктор** в **68 клиниках**

РОДИЛСЯ 41 РЕБЕНОК

С 2021 года Рековелль включен в Российские клинические рекомендации по бесплодию ([Рубрикатор КР \(minzdrav.gov.ru\)](http://minzdrav.gov.ru))

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ #1

ТИП ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА (высокий овариальный резерв)



Возраст: 34

Вес: 73

ИМТ: 27,4 (избыток массы тела)

Длительность менструального цикла: 28-30 дней

Продолжительность бесплодия: 11 лет

Причина бесплодия: N97.1



ФСГ: 2.5 mIU/ml

ЛГ: 7.7 mIU/ml

Эстрадиол: 0.08 нмоль/л

ТТГ: 1,2 МЕ/ml

Пролактин: 391 ng/ml

АМГ: 7 ng/ml

КАФ: 20

Гинекологический анамнез:

Менархе в 13 лет, цикл по 28-30 дней, mensis по 5 дней. Б-3. Р-3 (самостоятельные беременности, роды через ест родовые пути в 2006,2007, 2010 гг). 2019 г – ГСГ маточные трубы не проходимы

ПРЕДЫДУЩИЕ ЦИКЛЫ ВРТ

Общее количество предыдущих попыток: 1 программа ЭКО + ПГТ-А

Предыдущий протокол: декабрь 2020 года

- Тип протокола:
с антагонистами ГнРГ
- Дозировка
гонадотропинов (фоллитропин бета):
- Стартовая 150 МЕ
- Суммарная – 1300 МЕ
- Длительность
стимуляции: 12 дней
- Триггер: Овитрель
- МII -12, 2PN - 8
- Исход: биопсия и криоконсервация 5 эмбрионов для ПГТ-А
- только 1 эмбрион эуплоидный.
- Далее программа с переносом размороженного эмбриона
– беременность не наступила

ВЫБРАННЫЙ ПРОТОКОЛ НА ОСНОВЕ ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННОГО ПОДБОРА ДОЗИРОВКИ ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА

Протокол:	Протокол с ант-ГнРГ, Рековелль 8,33 мкг/сут* (рекомендуемая доза 7.33 мкг/сут) с 2 по 11 дмц
Длительность:	12 дней
Триггер:	аг-ГнРГ 0,2 мг
Данные УЗИ диагностики	В день введения триггера М-эхо 7,5 мм
Уровень прогестерона в день переноса	----
Перенос	сегментированный цикл – риск СГЯ
Эмбриологические характеристики	15 МII, ИКСИ+Криосперма мужа, 2PN – 9, криоконсервация 5 эмбрионов V14aa, V14ab, V14ba, V14bb, V14bb, от ПГТ-А отказалась
Количество перенесенных бластоцист	-----
День переноса	-----
Клинический исход	-----
Подготовка пациентки к крио протоклу	ЗГТ, перенос 2 эмбрионов - V14ab, V14bb (GR1-2, 2) на 21 дмц Исход – своевременные роды, мальчик, 3530г, 57 см

*ДОЗИРОВКА ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА увеличена на основе прошлого опыта

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 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

ПРЕДЫДУЩИЕ ЦИКЛЫ ВРТ

Предыдущий протокол №1

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.

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 МII, 2 PN – 11, криоконсервация 3-х эмбрионов V13ab, V13ab, V14aa
Количество перенесенных эмбрионов	-----
День переноса	-----
Клинический исход	-----
Подготовка к крио протоколу	ЕТ в ЕЦ 2-х эмбрионов V13ba, V14aa (GR1, 1-2) на 22 дмц Исход - биохимическая беременность