

Фоллитропин-дельта при повторной стимуляции яичников для ЭКО: контролируемое слепое исследование безопасности фазы 3

БИОГРАФИЯ

Эрнесто Бош родился в Филадельфии, США, в 1968 году. Медицинское образование получил в 1992 году и стал специалистом в области акушерства и гинекологии в 1997 году. В 1999 году получил докторскую степень, и с 2000 года работал в Институте бесплодия Валенсии, в 2010 г. стал медицинским директором.

Эрнесто Бош ^{1, *}, Джон Хэвлок ², Фернандо Санчес Мартин ³, Биргитте Буур Расмуссен ⁴, Бьярке Мирнер Кляйн ⁵, Бернадетт Маннаертс ⁶, Джоан-Карлес Арс ^{6, †} Группа исследования ESTHER-2

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Фоллитропин-дельта можно безопасно применять для многократной стимуляции яичников, что подтверждается его низким потенциалом иммуногенности и устойчивой безопасностью в расширенном диапазоне доз. Исследование также подтверждает пригодность режима дозирования фоллитропина-дельта в повторяющихся циклах с документально подтвержденной эффективностью с точки зрения реакции яичников, наступления беременности и показателей живорождений.

РЕЗЮМЕ

Вопрос исследования: оценить иммуногенность фоллитропина-дельта при повторной стимуляции яичников.

Дизайн: Контролируемое слепое исследование с участием пациентов с ЭКО / интрацитоплазматической инъекцией сперматозоидов, подвергающихся повторным циклам стимуляции яичников (циклы 2 и 3) после начальной стимуляции фоллитропином дельта или фоллитропином альфа (цикл 1) в предыдущем рандомизированном исследовании. Во 2 и 3 циклах 513 и 188 женщин, соответственно, были получали лечение согласно рандомизации в цикле 1, с дозированием, основанным на реакции яичников в предыдущем цикле.

Результаты: Показатель индуцированных лечением антител к ФСГ с фоллитропином дельта составил 0,8% и 1,1% во 2 и 3 циклах соответственно, что было аналогично таковому в цикле 1 (1,1%). Антитела не обладали нейтрализующей способностью. Женщин с уже имеющимися антителами против ФСГ безопасно лечили фоллитропином дельта без усиления иммунного ответа. Лечение фоллитропином дельта и фоллитропином альфа дало аналогичные результаты для среднего числа извлеченных ооцитов (9,2 против 8,6 [цикл 2]; 8,3 против 8,9 [цикл 3]), продолжающейся беременности (27,8% против 25,7%; 27,4% против 28,0%) и коэффициента живорождения (27,4% против 25,3%; 26,3% против 26,9%). Присутствие антител против ФСГ не влияло на реакцию яичников.

Выводы: испытание продемонстрировало низкий потенциал иммуногенности фоллитропина дельта при повторной стимуляции яичников и подтвердило целесообразность режима дозирования фоллитропина дельта в повторных циклах с документально подтвержденной эффективностью и безопасностью.

2 Тихоокеанский центр репродуктивной медицины, Бернаби, Канада

3 «Гинмед», Севилья, Испания

4 Биоанализ, «Ферринг Фармасьютикалс», Копенгаген, Дания

5 Биометрия, «Ферринг Фармасьютикалс», Копенгаген, Дания

6 Репродуктивное здоровье, «Ферринг Фармасьютикалс», Дания

† Актуальный адрес: «Ферринг Фармасьютикалс Инк.», Парсиппани, Нью-Джерси, США.

© 2018 Авторы. Опубликовано «Эльсевьер Лтд.» от имени «Репродактив Хэскеа Лтд.». Статья в открытом доступе под лицензией CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) * Автор, ответственный за переписку. Адрес электронной почты: ernesto.bosch@ivi.es (E Bosch). <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.10.012> 1472-6483 / © 2018 Авторы. Опубликовано Elsevier Ltd от имени Reproductive Healthcare Ltd. Это статья в открытом доступе под лицензией CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) Декларация: E Bosch получал гонорары от «Ферринг Фармасьютикалс», «Мерк Сероно», «ЭМэСДи» и «Рош Диагностикс», а также гонорары и грантовую поддержку от «Файнокс». J Havelock получил грантовую поддержку от «Ферринг Фармасьютикалс». ВВ Rasmussen, ВМ Klein, В Mannaerts и J-С Arce являются сотрудниками «Ферринг Фармасьютикалс». J-С Arce имеет заявленные и выданные патенты на фоллитропин-дельта. F Sanchez Martin сообщает об отсутствии конкурирующих интересов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Фоллитропин дельта Иммуногенность Ответ яичников Беременность Безопасность

Текущая клиническая практика лечения бесплодия переходит от стандартного к индивидуализированному дозированию ФСГ, поскольку новые препараты ФСГ включают индивидуальное дозирование как часть клинической разработки (La Marca и Sunkara, 2014). Фоллитропин дельта - это рекомбинантный ФСГ (рФСГ), полученный из линии клеток сетчатки плода человека, предназначенный для стимуляции яичников при ЭКО. Алгоритм дозирования фоллитропина дельта устанавливает индивидуальную дозу для каждой женщины в зависимости от уровня антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке и веса тела (Arce et al., 2016). Установлено, что сывороточная концентрация АМГ является предпочтительным предиктором овариального резерва и ответа яичников на экзогенные гонадотропины, в то время как масса тела определена как определяющий фактор системного воздействия фоллитропина дельта (Arce et al., 2013, 2016; Broer et al., 2014; Dewailly et al., 2014; Fleming et al., 2013; La Marca et al., 2010; La Marca, Sunkara, 2014; Nelson, 2013; Toner, Seifer, 2013). Целью индивидуализированного дозирования является достижение целевого количества ооцитов, повышение безопасности стимуляции яичников за счет снижения риска низкой или чрезмерной реакции яичников в группах риска и снижение риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), в то же время сохраняя эффективность. Хотя индивидуализация дозы гонадотропина является обычной клинической практикой при стимуляции яичников, подход к дозировке варьируется в зависимости от опыта и субъективных предпочтений лечащего врача. Фоллитропин дельта представляет собой первый проспективно оцененный и валидированный режим дозирования ФСГ на основе биомаркеров. За счет включения задокументированного биомаркера ответа яичников, а также характеристик пациента, влияющих на экспозицию, режим дозирования фоллитропина дельта обеспечивает повышенную точность прогнозирования ответа яичников, снижая вариабельность ответа у пациентов, что наблюдается по повышенной вероятности целевого ответа и снижению риска экстремальных реакций яичников.

Эффективность и безопасность индивидуального режима дозирования фоллитропина дельта по сравнению с обычным дозированием фоллитропина альфа оценивалась в большом рандомизированном контролируемом исследовании фазы 3 (Nyboe Andersen and Nelson et al., 2017). Испытание продемонстрировало не меньшую эффективность индивидуализированной дозы фоллитропина дельта по сравнению с обычным режимом приема фоллитропина альфа в отношении основных конечных точек продолжающейся беременности и показателей успешной имплантации. В то же время индивидуальная стимуляция фоллитропином дельта в фиксированном режиме дозирования привела к более целенаправленному ответу и улучшенному профилю безопасности с точки зрения меньшего числа случаев профилактических мер СГЯ и / или СГЯ.

Настоящее исследование представляло собой испытание безопасности, в котором изучалась иммуногенность фоллитропина дельта после воздействия до двух повторных циклов стимуляции, и проводилось у пациенток, которые участвовали в испытании эффективности, но не смогли достичь развивающейся беременности. Терапевтические белки могут вызывать иммунологический ответ, в частности, при многократном воздействии. Образование антител к терапевтическому белку может иметь клинические последствия, так как нейтрализация терапевтического белка может привести к снижению эффективности. Потенциально нейтрализующие антитела также могут быть направлены против эндогенного аналога терапевтического белка. Факторы, влияющие на иммуногенность, включают молекулярную структуру, контаминанты / примеси в препарате, продолжительность лечения и способ введения (Kessler et al., 2006; Schellekens, 2005). Иммуногенный ответ более вероятен, когда терапевтический белок вводится с перерывами и вводится подкожно. Оба эти фактора относятся к фоллитропину дельта, что требует оценки иммуногенности для подтверждения его безопасного использования. Основываясь на предыдущих исследованиях препаратов ФСГ, ожидаемая иммуногенность должна была быть низкой, около 0–2% (Out et al., 1995; Группа исследований рекомбинантного ФСГ человека, 1995; Wadhwa и Thorpe, 2007). Помимо иммуногенности, в исследовании изучалась эффективность фоллитропина дельта в повторяющихся циклах с точки зрения ответа яичников, частоты беременностей и живорождений, а также безопасности фоллитропина дельта в расширенном диапазоне доз.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Доказательное исследование стимуляции с применением человеческого рФСГ в Европе и остальном мире (ESTHER-2) было контролируемым, слепым, в параллельных группах, международным многоцентровым исследованием, оценивающим иммуногенность фоллитропина дельта у пациентов, подвергающихся повторным циклам стимуляции яичников. Участвующие центры и основные исследователи перечислены в ТАБЛИЦЕ 1.

В испытание были включены женщины, которые прошли первый цикл стимуляции яичников (цикл 1) в исследовании эффективности ESTHER-1 фазы 3 (Nyboe Andersen and Nelson et al., 2017). Пациенты, у которых не наступила продолжающаяся беременность в цикле 1, могли продолжить текущее исследование и пройти до двух повторных циклов стимуляции яичников (цикл 2 и цикл 3).

Испытание проводилось в 32 центрах в 10 странах: Бельгии, Бразилии, Канаде, Чешской Республике, Дании, Италии, Польше, России, Испании и Великобритании (некоторые центры, которые включали пациентов в цикл 1, не включали пациентов в текущее

исследование, до позднего старта или остановки набора). Протокол испытания был одобрен местными регулирующими органами и независимыми комитетами по этике, охватывающими все участвующие центры. Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, Международной конференции по гармонизации, руководящими принципами надлежащей клинической практики и местными нормативными требованиями. Все участники предоставили письменное информированное согласие до включения в цикл 2 (регистрационный номер испытания: NCT01956123).

Участники

Женщины, которые участвовали в 1-м цикле (женщины, перенесшие первый цикл ЭКО / интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИЦИС), 18-40 лет, с регулярными менструальными циклами, с диагнозом трубное бесплодие, бесплодие неизвестной природы, эндометриоз стадии I / II или с партнерами, у которых было диагностировано мужское бесплодие) и которым не удалось достичь развивающейся беременности, подходили для цикла 2, а женщины, которым не удалось достичь развивающейся беременности в цикле 2, имели право на цикл 3. Пациенты с тяжелым СГЯ в предыдущем цикле или пациенты с любым клинически значимым изменением любого из критериев отбора или любой клинически значимой истории болезни с момента предыдущего цикла не соответствовало критериям включения в программу.

Распределение лечения

Участвующие в цикле 1 пациенты были рандомизированы 1: 1 для лечения либо фоллитропином дельта, либо фоллитропином альфа, и у которых оставался стабильным уровень гонадотропина во 2м и 3м цикле. Испытание было слепым, и все исследователи, эмбриологи и персонал центральной лаборатории не были осведомлены о назначении лечения.

ТАБЛИЦА 1 УЧАСТВУЮЩИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ ЦЕНТРЫ И ГЛАВНЫЕ ИССЛЕДОВАТЕЛИ	
Страна	Главные исследователи
Бельгия	Герман Турне, Брюссель; Петра Де Саттер, УЗ Гент; Вим Деклер, АЗ Ян Палфийн АВ, Гент
Бразилия	Альваро Петракко, Fertilitat – Centro de Medicina Reproductiva, Порту-Алегри; Эдсон Борхес, Fertility–Centro de Fertilizacao Assistida, Сан-Паулу; Кайо Паренте Барбоса, Instituto Ideia Fértil de Saúde Reproductiva, Сан-Паулу
Канада	Джон Хэвлок, Тихоокеанский центр репродуктивной медицины, Бернаби; Пол Клэман, Оттавский центр репродуктивной медицины, Оттава; Альберт Юзпе, Центр репродуктивной медицины, Ванкувер
Чешская Республика	Хана Вишнова, IVF CUBE, Прага; Павел Вентруба, Центр вспомогательной репродукции, Брно; Петр Ухер, Институт репродуктивной медицины и генетики, Карловы Вары; Милан Мразек, GYNEM, Прага
Дания	Андерс Нибое Андерсен, Клиника репродуктивной медицины, Университетская больница Копенгагена, Копенгаген; Улла Брет Кнудсен, клиника репродуктивной медицины, Университетская больница Орхуса, Скейби
Франция	Дидье Дьюайи, отделение гинекологической эндокринологии и

	репродуктивной медицины, Hopital Jeanne de Flandre ^a ; Анн Гиварч Левек, Clinique Mutualiste La Sagesse ^a ,
Италия	Антонио Ла Марка, Университет Модены и Реджо-Эмилия, Модена; Энрико Папалео, Centro Natalita San Raffaele, Милан
Польша	Вальдемар Кучински, Криобанк, Белосток; Катажина Козиол, Клиника репродуктивной медицины nOvum, Варшава
Россия	Маргарита Аншина, ООО «Центр репродукции и генетики», Москва ^a ; Ирина Зазерская, ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии имени В.И. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; Александр Гзгзян, НИИ гинекологии и акушерства имени Д.О. Отт Северо-Западного управления РАМН, Санкт-Петербург; Елена Булычова, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
Испания	Виктория Верду, Генефив, Мадрид; Педро Барри, Университетская больница Quiron Dexeus, Барселона; Хуан Антонио Гарсиа-Веласко, IVI Мадрид, Мадрид; Мануэль Фернандес-Санчес, IVI Севилья, Севилья; Фернандо Санчес Мартин, Ginemed, Севилья; Эрнесто Бош, IVI Валенсия, Валенсия; Хосе Серна, IVI Сарагоса, Сарагоса; Джемма Кастильон; IVI Барселона, Барселона; Рафаэль Бернабеу, Институт Бернабеу, Аликанте; Маркос Феррандо, IVI Бильбао, Бильбао
Великобритания	Стюарт Лавери, клиника Бостон Плейс, Лондон; Марко Гаудуан, Центр репродуктивной медицины Глазго, Глазго
Другие члены исследовательской группы ESTHER-2	Скотт М. Нельсон, Школа медицины, Университет Глазго, Глазго, Великобритания; Барт К.Дж.М. Фаузер, Отделение Мать и дитя, Университетский медицинский центр Утрехта, Утрехт, Нидерланды; Бьярке М. Кляйн, «Ферринг Фармасьютикалс А/С», Биометрия, Глобальные клинические и доклинические исследования и разработки, Дания; Лисбет Хельмгаард, Вибекке Брейнхольт, Бернадетт Маннертс и Джоан-Карлес Арсе, «Ферринг Фармасьютикалс А/С», Репродуктивное здоровье, Глобальные клинические и доклинические исследования и разработки, Дания
^a Не включает пациентов из текущего исследования	

Процедуры исследования

Стимуляцию яичников инициировали либо фоллитропином дельта (FE 999049, «Ферринг Фармасьютикалс»), либо фоллитропином альфа (Гонал-Ф, «Мерк Сероно») на 2-3й день менструального цикла. Для обоих препаратов гонадотропина суточная доза / начальная доза зависела от реакции яичников в предыдущем цикле. Если предварительно определенный целевой ответ 8–14 извлеченных ооцитов был достигнут в предыдущем цикле, повторялась та же суточная доза / начальная доза. Если количество ооцитов, извлеченных в предыдущем цикле, находилось вне предопределенного целевого диапазона, доза / начальная доза изменялась, как указано в ТАБЛИЦЕ 2. Для фоллитропина альфа оценка начальной дозы в повторных циклах соответствовала текущей клинической практике. Для индивидуализированного алгоритма дозирования фоллитропина дельта изменения доз в зависимости от цикла были выражены в относительных единицах (%), и алгоритм был построен таким образом, что (аналогично режиму дозирования фоллитропина альфа) повышение (начальной) дозы в цикле 2 с

последующим снижением в цикле 3 (или уменьшение с последующим увеличением) приведет к применению той же (начальной) дозы, что и в цикле 1.

ТАБЛИЦА 2 РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ ФОЛЛИТРОПИНА ДЕЛЬТА И ФОЛЛИТРОПИНА АЛЬФА В ЦИКЛАХ 2 И 3		
Ооциты, полученные в предыдущем цикле	Суточная доза дельта фоллитропина по сравнению с суточной дозой в предыдущем цикле ^a	Начальная доза фоллитропина альфа по сравнению с начальной дозой в предыдущем цикле ^b
<4 ^c	+50%	+75 МЕ
4-7	+25%	+37,5 МЕ
8-14	Та же	Та же
15-19	-20%	-37,5 МЕ
≥ 20 ^d	-33%	-75 МЕ

^a Фиксируется во время стимуляции. Максимальная суточная доза во 2 цикле составляла 18 мкг. Максимальная суточная доза в третьем цикле составляла 24 мкг.

^b Фиксируется в течение первых 5 дней, после чего может быть скорректирована на 75 МЕ в зависимости от индивидуального ответа. Максимальная суточная доза составляла 450 МЕ.

^c Также включает женщин с отменой цикла вследствие низкого ответа яичников.

^d Также включили женщин с отменой цикла из-за чрезмерной реакции яичников и женщин с запуском окончательного созревания фолликулов с помощью агониста GnRH.

Суточная доза фоллитропина дельта была фиксированной на протяжении всей стимуляции, в то время как суточная доза фоллитропина альфа могла быть скорректирована с 6 дня стимуляции по усмотрению лечащего врача на основании реакции яичников. Максимальная суточная доза фоллитропина дельта составляла 18 мкг и 24 мкг во втором и третьем циклах соответственно. Максимальная суточная начальная доза фоллитропина альфа составляла 225 МЕ и 300 МЕ во 2 и 3 циклах, соответственно, с максимальной суточной дозой 450 МЕ после корректировки дозы в обоих циклах стимуляции яичников. На 6-й день стимуляции вводили антагонист гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH) (цетрореликс ацетат, цетротид, «Мерк Сероно») 0,25 мг / день и продолжали в течение всей стимуляции. Когда наблюдались три или более фолликулов диаметром ≥17 мм, запуск окончательного созревания фолликулов осуществляли с помощью 250 мкг рекомбинантного хорионического гонадотропина человека (ХГЧ; хориогонадотропин альфа, Овитрел, «Мерк Сероно») или 0,2 мг агониста GnRH (ацетат трипторелина, гонапептид, «Ферринг Pharmaceuticals), в зависимости от количества фолликулов диаметром ≥12 мм (<25 фолликулов: запуск ХГЧ; 25–35 фолликулов: запуск агониста ГнРГ или отмена цикла по усмотрению исследователя). В случае, если имелось > 35 фолликулов диаметром ≥12 мм или исследователь считал, что три или более фолликулов диаметром ≥17 мм не могут быть достигнуты к 20 дню, цикл отменяли. Ооциты извлекали через 36 ± 2 ч после начала окончательного созревания фолликулов и оплодотворяли с помощью ЭКО или ИЦИС. Перенос бластоцисты выполняли на 5-й день женщинам, получавшим ХГЧ (у женщин, получавших агонист ГнРГ, все бластоцисты были заморожены). Во втором цикле женщинам переносили одиночную бластоцисту, если у них была доступна бластоциста хорошего качества (степень ЗВВ или выше [Gardner and Schoolcraft, 1999]), и выполняли двойной перенос бластоцисты, если не было доступной бластоцисты хорошего качества (и если две бластоцисты имелись в наличии). В третьем цикле женщинам могли перенести одну или

две бластоцисты, независимо от качества бластоцисты. Излишки бластоцист могут быть криоконсервированы для использования после завершения испытания. Назначали вагинальные таблетки прогестерона (Эндометрин, «Ферринг Фармасьютикалс») 3 × 100 мг в день для поддержки лютеиновой фазы со дня после извлечения ооцитов до дня теста ХГЧ (13–15 дней после переноса). Клиническая и продолжающаяся беременность подтверждалась ультразвуком через 5–6 недель и 10–11 недель после переноса, соответственно. За всеми случаями беременности наблюдали до рождения и через 4 недели после живорождения.

Забор крови для оценки антител к ФСГ проводили в 1-й день стимуляции (перед дозированием), через 7-10 и 21-28 дней (первый и второй после дозирования) после последней дозы фоллитропина дельта или фоллитропина альфа. Моменты времени для первой и второй оценок после введения дозы выбраны для оценки потенциального ответа иммуноглобулина М (IgM) и полностью установленного иммунного ответа IgG, соответственно (FDA, 2009). В соответствии с рекомендациями ЕМА и FDA (ЕМА, 2007; FDA, 2009, 2014) применялся многоуровневый подход к тестированию иммуногенности со скрининговым анализом с последующим подтверждающим анализом и последующей дополнительной характеристикой, если это применимо (включая титр, нейтрализующие антитела и анализ перекрестной реактивности). Скрининг, подтверждение, титрование и тесты перекрестной реактивности представляли собой мостиковые иммуноанализы с использованием электрохемилюминесценции (ЭХЛ) в качестве системы обнаружения (платформа Meso Scale Discovery, MSD, Роквилль, Мериленд, США). Для оценки нейтрализующей способности антител в подтвержденных положительных образцах использовали клеточный анализ, основанный на клетках эмбриональной почки человека (НЕК 293), которые стабильно экспрессируют рецептор человеческого ФСГ. Все анализы прошли валидацию в соответствии с рекомендациями, содержащимися в текущих руководствах и официальных документах (ЕМА, 2007; FDA, 2009, 2014; Gupta et al., 2011; Shankar et al., 2008). Индуцированный лечением ответ анти-ФСГ антител определяли как отрицательный образец перед дозированием, за которым следует по меньшей мере один положительный образец после дозирования или положительный образец перед дозированием, за которым следует как минимум один образец после дозирования с заранее определенным кратным увеличением титра. За женщинами с индуцированным лечением ответом антител к ФСГ следовало наблюдать (в течение до 2 лет) до тех пор, пока ответ не вернется к уровням до введения дозы, что подтверждается двумя последовательными оценками.

Нежелательные явления регистрировались с момента подписания информированного согласия до конца цикла 2 и снова от скрининга до конца цикла в цикле 3, если применимо.

Результаты исследования

Первичной конечной точкой являлась доля женщин с индуцированными лечением анти-ФСГ антителами после двух повторных циклов стимуляции яичников. Конечные точки вторичной иммуногенности включали долю женщин с нейтрализующими антителами и антителами, индуцированными лечением, по циклам (общим и нейтрализующим). Другие вторичные конечные точки включали показатели наступления беременности и живорождения, реакцию яичников, эмбриологию, нежелательные явления и СГЯ (включая СГЯ средней / тяжелой степени, классифицированные по системе Голана [Golan et al., 1989]) и / или меры профилактики СГЯ (отмена цикла из-за чрезмерной реакции

яичников, запуска окончательного созревания фолликулов с помощью агониста ГнРГ и / или введения агониста дофамина [если имеется 20 или более фолликулов ≥ 12 мм]).

Статистический анализ

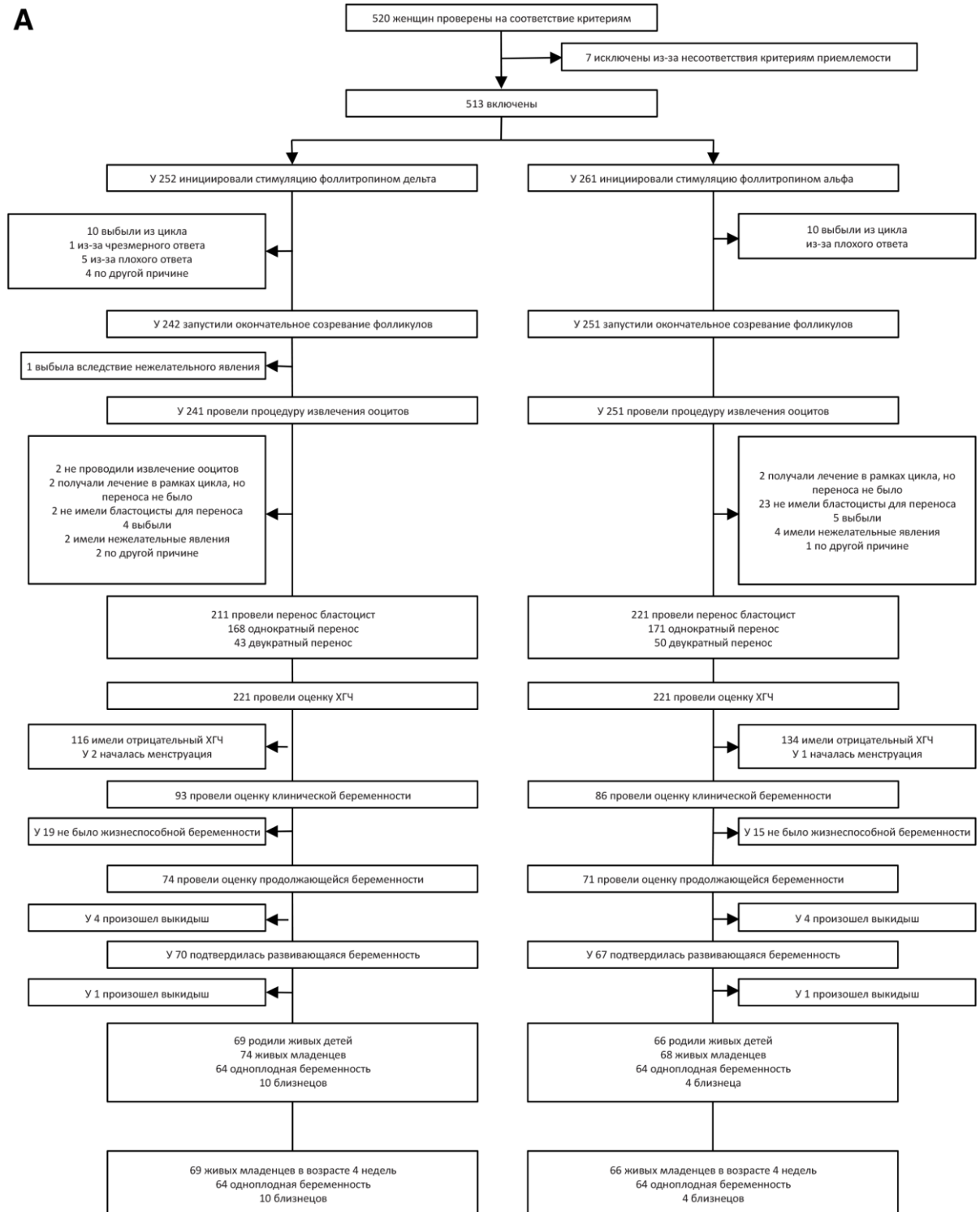
Первичная цель заключалась в оценке иммуногенности фоллитропина дельта и фоллитропина альфа на основе наличия индуцированных лечением анти-ФСГ антител и их нейтрализующей способности у женщин, подвергающихся повторной стимуляции яичников. Статистический анализ ограничивался описательной статистикой, и формальных сравнений групп лечения не планировалось. Кроме того, формальных расчетов размера выборки не производилось, поскольку количество подходящих пациенток будет определяться исходом цикла 1. На основе ожидаемых показателей продолжающейся беременности и выбывания было подсчитано, что в цикле 2 и 3 будут участвовать 400 и 200 женщин, соответственно, с равным распределением между группами лечения. Такой размер выборки приведет к разумной точности расчетных пропорций, учитывая, что доля, относящаяся к первичной конечной точке, как ожидается, будет составлять 0–2% (Out et al., 1995; Recombinant Human FSH Study Group, 1995; Wadhwa and Thorpe, 2007).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные характеристики

Испытание проводилось с 26 марта 2014 г. по 26 июня 2015 г., а 26 января 2016 г. было завершено наблюдение за показателями живорождения. Во 2-м цикле участвовали и подверглись воздействию 513 женщин; 252 получали фоллитропин дельта и 261 фоллитропин альфа. В цикл 3 было включено 189 женщин, из которых 188 подверглись воздействию фоллитропина дельта 95 женщин, и 93 - фоллитропина альфа. Последовательность набора участников исследования для циклов 2 и 3 показана на РИСУНКЕ 1.

Группы лечения в целом были сбалансированы в отношении исходных характеристик как для цикла 2, так и для цикла 3. В общей популяции исследования доля женщин ≥ 35 лет увеличилась (с 51 % до 57%), а доля женщин с сывороточным АМГ < 15 пмоль / л увеличилась (с 53% до 57%) от цикла 2 к циклу 3. Доля женщин, перенесших двойной перенос бластоцисты, увеличилась с 22% во 2 цикле. до 61% в третьем цикле (равномерно распределены между группами лечения в обоих циклах), что отражает менее жесткую политику переноса в третьем цикле стимуляции.

A

B

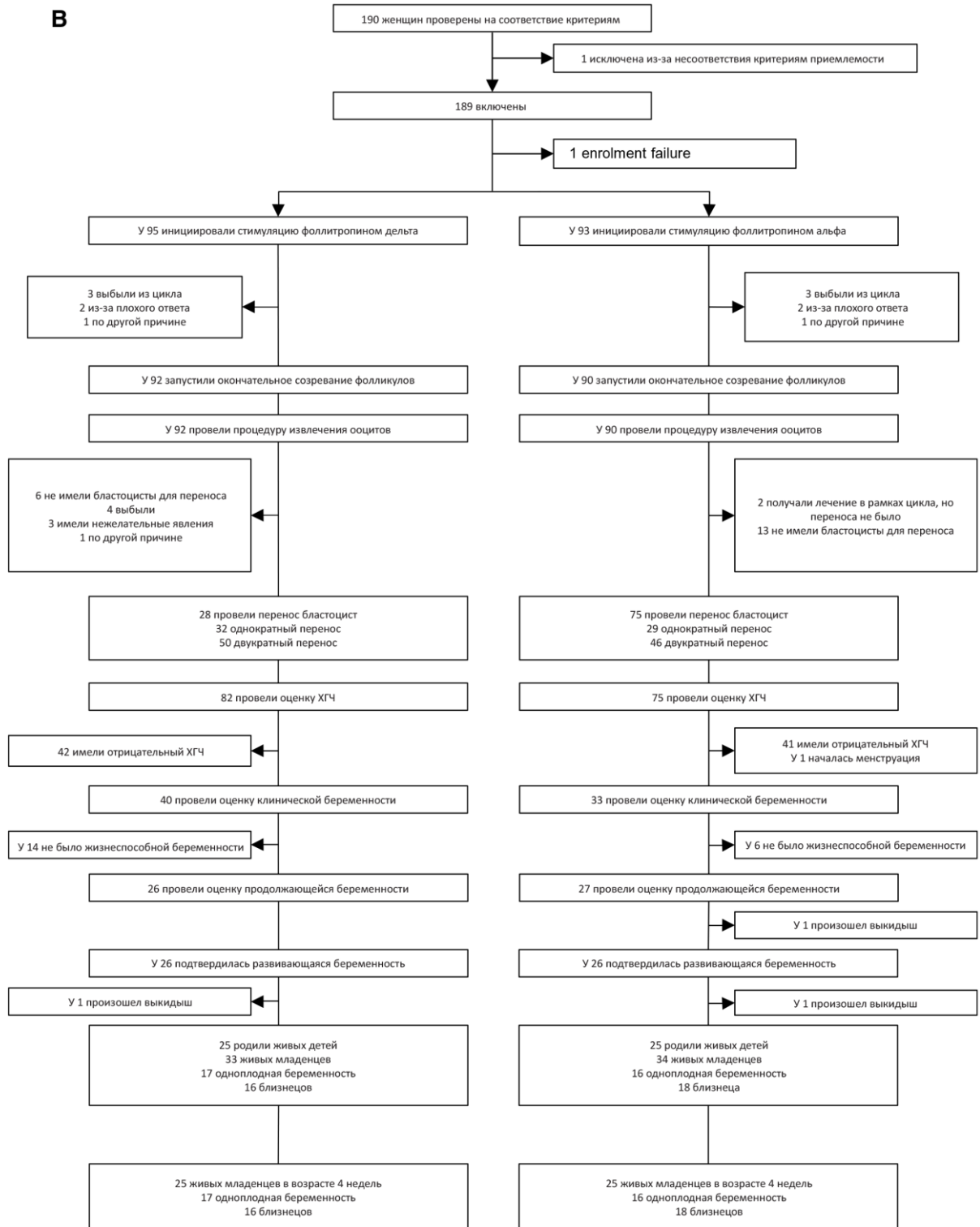


ТАБЛИЦА 3 ИММУНОГЕННОСТЬ ПРИ ПОВТОРЯЮЩИХСЯ ЦИКЛАХ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ						
	Цикл 1 ^a		Цикл 2		Цикл 3	
	Фоллитроп ин дельта n = 665	Фоллитроп ин альфа n = 661	Фоллитроп ин дельта n = 252	Фоллитроп ин альфа n = 261	Фоллитроп ин дельта n = 95	Фоллитроп ин альфа n = 93
Существующие ранее антитела к ФСГ ^b	9 (1,35)	6 (0,91)	4 (1,59)	2 (0,77)	0	0
Индуцированные лечением антитела к ФСГ, всего	7 (1,05)	5 (0,76)	2 (0,79)	1 (0,38)	1 (1,05)	1 (1,08)
Анти-ФСГ антитела, индуцированные лечением, новые ^c	-	-	1 (0,40)	1 (0,38)	0	0
Индуцированные лечением анти-ФСГ антитела, нейтрализующая способность	0	0	0	0	0	0

Значения представлены в виде числа (проценты).
 a Цикл 1 был начальным циклом стимуляции в предыдущем исследовании эффективности (описанном в Nyboe Andersen and Nelson et al., 2017).
 b Положительные образцы антител к ФСГ при предварительном дозировании.
 c Женщины с индуцированными лечением антителами против ФСГ, у которых не было индуцированных лечением антител против ФСГ в предыдущем цикле лечения.

Иммуногенность фоллитропина дельта

В ТАБЛИЦЕ 3 показаны данные иммуногенности из циклов 2 и 3, а также результаты из цикла 1 для сравнения. В цикле 1 всего 15 женщин (1,13%) имели ранее существовавшие антитела против ФСГ (т. е. пробы перед введением дозы были положительными на антитела против ФСГ до первого воздействия гонадотропина).

Во втором цикле у шести женщин (1,17%) пробы перед введением дозы были положительными на антитела к ФСГ. Из них две женщины (по одной в каждой группе лечения) также имели положительные пробы перед введением дозы в цикле 1, в то время как у других четырех не было обнаружено антител к ФСГ в предыдущем цикле. Ни у одной из шести женщин не выработались индуцированные лечением антитела против ФСГ.

Во 2-м и 3-м циклах показатели анти-ФСГ антител, индуцированных лечением, находились в том же диапазоне для фоллитропина дельта и фоллитропина альфа, что было ниже показателей антител перед дозированием и аналогично показателям индуцированных лечением антител против ФСГ в цикле 1 (ТАБЛИЦА 3). Ни у одного нового пациента не обнаружены индуцированные лечением антитела против ФСГ в третьем цикле, таким образом, совокупная частота индуцированных лечением антител

против ФСГ после двух повторных циклов стимуляции яичников (циклы 2 и 3) фоллитропином дельта составила 0,79%. Все образцы с индуцированным лечением анти-ФСГ антителами имели титры ниже предела количественной оценки, и анти-ФСГ антитела, индуцированные лечением, не обладали нейтрализующей способностью ни в одном из циклов лечения. Наблюдение за женщинами с введением вызванных лечением антител к ФСГ подтвердило, что иммунологический ответ был временным.

Дальнейшая оценка каждой женщины с индуцированным лечением или иеющимися перед введением дозировки антител против ФСГ показала, что уровни ФСГ в сыворотке находятся в пределах нормы и индивидуальные реакции яичников соответствовали ожиданиям, основанным на дозе АМГ и гонадотропина в сыворотке женщин. Исходя из данных всех циклов у женщин с антителами к ФСГ перед дозированием или лечением, средняя продолжительность стимуляции составляла 8,7 дня, среднее количество извлеченных ооцитов составляло 10,5, а среднее количество бластоцист составляло 3,4, что было аналогично общей популяции и показывает что наличие антител против ФСГ не влияет на реакцию яичников. Ни у одной из женщин с антителами против ФСГ не отмечено иммунных побочных эффектов или кожных реакций в месте инъекции.

Экспозиция, реакция яичников, беременность, живорождение и безопасность

Дозирование в циклах 2 и 3 определяли на основе ответа яичников в предыдущем цикле. На РИСУНКЕ 2 показаны дозы для женщин во 2 и 3 циклах, основанные на ответе яичников в предыдущем цикле. Доля женщин, которые сохранили ту же дозу / начальную дозу в повторных циклах, составила 40,9% против 33,3% в группах фоллитропина дельта и фоллитропина альфа, соответственно, во 2 цикле и 43,2% против 41,9%, соответственно, в цикле 3 (РИСУНОК 2).

ТАБЛИЦА 4 демонстрирует экспозицию, реакцию яичников, эмбриологию, беременность и живорождение во 2 и 3 циклах. В обоих циклах группы лечения были схожими по ответу яичников с точки зрения количества фолликулов в конце стимуляции и общему количеству извлеченных ооцитов, и в обеих группах лечения доля женщин, достигших целевого ответа яичников (8–14 ооцитов), немного увеличилась со 2 по 3 цикл. Среди женщин, которые во 2 цикле получили повышенную (начальную) дозу по сравнению с предыдущим циклом, 30,7% на фоллитропине дельта и 30,1% на фоллитропине альфа достигли целевого ответа, а среди женщин, получивших пониженную (начальную) дозу по сравнению с предыдущим циклом, достигли целевого ответа 44,1% и 48,8%, соответственно. В третьем цикле доля женщин, достигших целевого ответа, составила 41,9% и 37,0% соответственно среди женщин с повышенной (начальной) дозой и 50,0% и 42,9% соответственно среди женщин со сниженной (начальной) дозой.

Показатели оплодотворения и среднее количество эмбрионов и бластоцист (общее и хорошего качества) также были одинаковыми между группами лечения в обоих циклах. Средняя общая доза фоллитропина дельта была значительно ($P < 0,001$) ниже по сравнению с фоллитропином альфа в цикле 2, но аналогична в цикле 3. В соответствии с протоколом корректировки дозы для фоллитропина дельта не проводилось, а для фоллитропина альфа - 43,7% и у 40,9% женщин корректировка дозы проводилась в циклах 2 и 3 соответственно, большинство из которых было увеличением дозы.

Что касается клинического исхода, показатели наступления беременности и живорождения сопоставима между группами лечения в обоих циклах стимуляции (ТАБЛИЦА 4). Увеличение числа переносов двойных бластоцист в третьем цикле

отражалось в значительном увеличении количества многоплодных беременностей в третьем цикле.

Увеличение максимальной суточной дозы и средняя общая доза фоллитропина дельта во 2 и 3 цикле не оказала заметного влияния на частоту нежелательных явлений. Частота нежелательных явлений составила 47,2% и 47,5% для фоллитропина дельта и фоллитропина альфа, соответственно, во втором цикле и 48,4% и 45,2%, соответственно, в третьем цикле. В группе фоллитропина дельта частота умеренного / тяжелого СГЯ и / или профилактических вмешательств по поводу СГЯ составила 1,6% и 0% во 2-м и 3-м курсах соответственно, в то время как частота этих явлений для фоллитропина альфа составила 4,2% и 2,2% соответственно. Случаев умеренного / тяжелого СГЯ при приеме фоллитропина дельта во 2 и 3 циклах не наблюдалось, тогда как при приеме фоллитропина альфа отмечено восемь случаев.

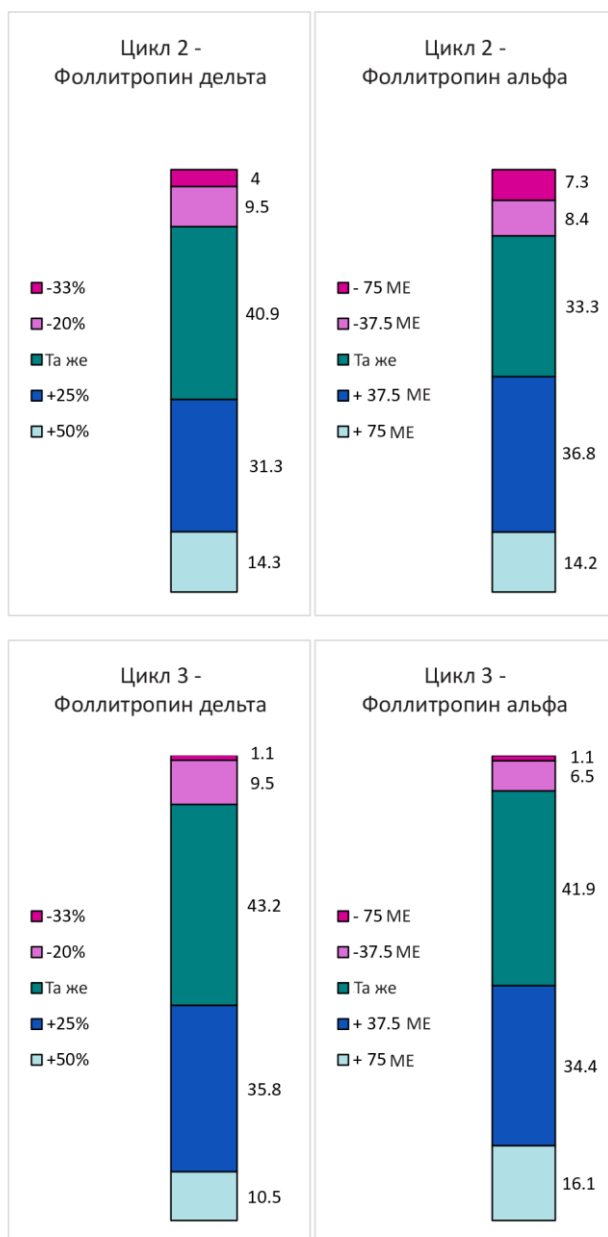


РИСУНОК 2 Начальная доза, основанная на реакции яичников в предыдущем цикле - женщины в циклах 2 и 3. Доза / начальная доза участников в циклах 2 и 3 зависела от реакции яичников в предыдущем цикле. На рисунке показана доля (%) женщин в цикле 2

и 3, которые получили дозу / начальную дозу, которая была увеличена на 50% или 75 МЕ для фоллитропина дельта и фоллитропина альфа, соответственно (голубой цвет), увеличенная на 25% или 37,5 МЕ, соответственно (темно-синий), осталась прежней (зеленый), была снижена на 20% или 37,5 МЕ соответственно (светло-фиолетовый) или снижена на 33% или 75 МЕ соответственно (темно-фиолетовый) по сравнению с дозой/начальной дозой в предыдущем цикле.

ОБСУЖДЕНИЕ

В этом крупном клиническом испытании тщательно изучали иммуногенность фоллитропина дельта с базовыми оценками антител к ФСГ перед каждым циклом стимуляции и оценками после введения дозы в двух случаях после стимуляции для выявления любых потенциальных первичных или вторичных иммунных ответов. Стратегия оценки иммуногенности состояла из скрининга и подтверждающего анализа антител к ФСГ, измерения титра антител, определения нейтрализующих антител и анализа перекрестной реактивности антител к нативному ФСГ согласно соответствующим руководящим принципам (EMA, 2007; FDA, 2009, 2014). Показатели индуцированных лечением антител к ФСГ после введения дельта фоллитропина в повторных циклах были низкими (0,8% во 2-м цикле и 1,1% в 3-м цикле) и аналогичны таковым в 1-м цикле (1,1%). Предыдущие исследования иммуногенности фоллитропина альфа и фоллитропина бета не показали образования каких-либо антител против ФСГ (Out et al., 1995; Группа по изучению человеческого рекомбинантного ФСГ, 1995), но анализы на антитела против ФСГ со временем значительно улучшились и стали гораздо более чувствительными. В текущем исследовании ни один из образцов после введения дозы у женщин с индуцированными лечением анти-ФСГ-антителами после стимуляции фоллитропином дельта не обладал нейтрализующей способностью, что согласуется с более поздними исследованиями иммуногенности, в которых не сообщалось о нейтрализующих антителах при ежедневном приеме и на препаратах рФСГ длительного действия (Norman et al., 2011; Rettenbacher et al., 2015; Strowitzki et al., 2016). Исходные оценки антител против ФСГ были выполнены у всех пациентов в предыдущем испытании эффективности (Nyboe Andersen et al., 2017) перед первым циклом стимуляции (цикл 1) и подтвердили наличие естественных антител против ФСГ в популяции с диагностированным бесплодием. (Gobert et al., 2001; Haller-Kikkatalo et al., 2012; Shatavi et al., 2006). В группе фоллитропина дельта у 1,4% женщин уже были антитела к ФСГ. Таким образом, объединенные данные всех трех циклов лечения в программе испытаний показывают, что показатели вызванных лечением анти-ФСГ антител при повторной стимуляции фоллитропином дельта низки и аналогичны таковым для ранее существовавших антител анти-ФСГ. У женщин с индуцированными лечением антителами к ФСГ после лечения фоллитропином дельта наблюдался временный иммунный ответ с низкими титрами антител без способности нейтрализовать ФСГ и без клинического эффекта.

В текущем испытании также оценивали режим дозирования фоллитропина дельта в повторяющихся циклах. В первом цикле стимуляции, цикле 1, пациенты были рандомизированы либо на получение фоллитропина дельта, либо фоллитропина альфа, с дозированием фоллитропина дельта в зависимости от сывороточного АМГ и массы тела и дозированием фоллитропина альфа в соответствии с инструкциями (Nyboe Andersen and Nelson et al. 2017). Пациенты, которые продолжили участие в следующих циклах, оставались в той же группе лечения, и их начальная доза определялась на основании

реакции яичников в предыдущем цикле. Сходное количество пациентов в каждой группе лечения, продолжающих повторные циклы, поддержание заслепленности в течение обоих циклов и аналогичный дизайн режимов дозирования фоллитропина дельта и фоллитропина альфа позволили провести точное сравнение двух препаратов при повторной стимуляции. Сравнительные клинические данные двух групп лечения из повторных циклов подтверждают целесообразность режима дозирования фоллитропина дельта, применяемого в циклах 2 и 3. Общее количество извлеченных ооцитов, а также показатели развивающейся беременности и живорождения были сопоставимы между группами лечения в обоих циклах стимуляции.

ТАБЛИЦА 4 РЕАКЦИЯ ЯИЧНИКОВ, ЭМБРИОЛОГИЯ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЖИВОРОЖДЕНИЕ ПРИ ПОВТОРНЫХ ЦИКЛАХ СТИМУЛЯЦИИ ЯИЧНИКОВ

	Цикл 2		Цикл 3	
	Фоллитропин дельта n = 252	Фоллитропин альфа n = 261	Фоллитропин дельта n = 95	Фоллитропин альфа n = 93
Ответ яичников, эмбриология				
Продолжительность стимуляции (дни)	9,0 ± 1,9	9,0 ± 1,8	8,9 ± 1,9	8,8 ± 1,4
Суточная доза (мкг)	12,0 ± 3,6	13,5 ± 3,5	14,6 ± 5,1	15,1 ± 4,4
Общая доза (мкг)	107,7 ± 39,2 ^a	121,7 ± 44,3	130,0 ± 57,5	132,7 ± 44,4
Женщины с корректировкой дозы гонадотропина по запросу исследователя во время стимуляции ^b	85 (33,7)	114 (43,7)	34 (35,8)	38 (40,9)
Женщины с корректировкой дозы во время стимуляции	0 (0,0)	114 (43,7)	0 (0,0)	38 (40,9)
Фолликулы (≥12 мм) в конце стимуляции (n)	10,2 ± 5,2	9,9 ± 4,9	8,9 ± 4,5	9,8 ± 4,8
Извлеченные ооциты ^c (n)	9,2 ± 4,8	8,6 ± 4,3	8,3 ± 4,0	8,9 ± 4,2
Целевой ответ яичников (извлечено 8–14 ооцитов) ^c	112 (46,5)	118 (47,0)	45 (48,9)	45 (50,0)
Показатель оплодотворения (%) ^d	56,8 ± 23,5	52,6 ± 24,3	56,3 ± 20,6	49,7 ± 24,9
Эмбрионы, день 3 ^d				
Всего (n)	5,1 ± 3,3	4,3 ± 2,8	4,4 ± 2,4	4,4 ± 3,3
Хорошего качества (n) ^e	3,9 ± 3,1	3,3 ± 2,4	3,2 ± 2,2	3,3 ± 3,0
Бластоцисты, день 5 ^d				
Всего (n)	2,8 ± 2,4	2,4 ± 2,1	2,2 ± 1,8	2,4 ± 2,3
Хорошего качества (n) ^f	1,4 ± 1,7	1,2 ± 1,6	1,2 ± 1,5	1,2 ± 1,8
Беременность и живорождение ^g				

Положительный ХГЧ ^h	95 (37,7)	87 (33,3)	40 (42,1)	34 (36,6)
Клиническая беременность ⁱ	82 (32,5)	79 (30,3)	31 (32,6)	30 (32,3)
Жизненная беременность ^j	74 (29,4)	71 (27,2)	26 (27,4)	27 (29,0)
Продолжающаяся беременность ^k	70 (27,8)	67 (25,7)	26 (27,4)	26 (28,0)
Имплантация ^l	88/254 (34,6)	83/271 (30,6)	38/132 (28,8)	39/121 (32,2)
Текущая имплантация ^m	73/254 (28,7)	69/271 (25,5)	33/132 (25,0)	35/121 (28,9)
Живорожденные ⁿ	69 (27,4)	66 (25,3)	25 (26,3)	25 (26,9)
Женщины с живыми новорожденными через 4 недели после рождения ^o	69 (27,4)	66 (25,3)	25 (26,3)	25 (26,9)
Многоплодная беременность ^p	5 (7,1)	2 (3,0)	8 (30,8)	10 (38,5)
<p>Значения представлены как среднее ± стандартное отклонение или число (процент), если не указано иное. Данные относятся ко всем женщинам, если не указано иное.</p> <p>a P < 0,001 (по сравнению с фоллитропином альфа).</p> <p>b Исследователи были не осведомлены об исследуемом препарате и могли запросить корректировку дозы для обеих групп лечения на основе трансвагинальной ультразвуковой оценки фолликулярного ответа. Однако доза фоллитропина дельта была фиксированной на протяжении всей стимуляции, и корректировка дозы не производилась, тогда как доза фоллитропина альфа могла быть скорректирована путем снижения или повышения до максимум 450 МЕ.</p> <p>c Для женщин, у которых началось окончательное созревание фолликулов.</p> <p>d Для женщин с извлеченными ооцитами.</p> <p>e Эмбрион с шестью или более бластомерами и фрагментацией ≤ 20%.</p> <p>f Бластоциста степени 3BB или выше.</p> <p>g Результат за начатый цикл.</p> <p>h Положительный согласно нормам местной лаборатории.</p> <p>i По крайней мере, один гестационный мешок через 5–6 недель после переноса.</p> <p>j По крайней мере, один внутриматочный гестационный мешок с сердцебиением плода через 5–6 недель после переноса.</p> <p>k По крайней мере, один внутриматочный жизнеспособный плод через 10–11 недель после переноса.</p> <p>l Число гестационных мешков через 5–6 недель после переноса, разделенное на число перенесенных бластоцист.</p> <p>m Число внутриматочных жизнеспособных плодов через 10–11 недель после переноса, разделенное на число перенесенных бластоцист.</p> <p>n Рождение хотя бы одного живого новорожденного.</p> <p>o По крайней мере, один живой новорожденный через 4 недели после рождения.</p> <p>p Показатель продолжающейся беременности.</p>				

Сравнивая результаты на протяжении всех трех циклов стимуляции в программе испытаний, наблюдалась тенденция к общему более низкому среднему количеству ооцитов в повторных циклах с общими средними значениями 10,2 ооцитов, 8,9 ооцитов и 8,6 ооцитов в циклах 1, 2 и 3 соответственно. Кроме того, показатели успешности несколько снизились в повторных циклах, при этом общий показатель развивающейся беременности составил 31,1%, 26,7% и 27,7% в циклах 1, 2 и 3 соответственно, что

соответствует прекращению лечения молодых пациенток с хорошим прогнозом в отношении беременности во время программы испытания, о чем также свидетельствует более высокая доля пожилых женщин и женщин с более низким уровнем АМГ в повторных циклах. Снижение частоты наступления беременности при повторных циклах также можно объяснить тем фактом, что участники исследования могли выбрать цикл криоконсервации вместо перехода к новому циклу стимуляции яичников. Этот вариант больше подходит для женщин с избытком бластоцист хорошего качества после начального цикла стимуляции, то есть для женщин с лучшим прогнозом. Снижение частоты наступления беременности при повторных циклах стимуляции было описано ранее (Rabinson et al., 2009; Rettenbacher et al., 2015; Strowitzki et al., 2016), а также сообщалось о частоте развивающейся беременности при повторной стимуляции (Norman et al., 2011).

Путем сравнения начальных доз ФСГ было показано, что как во втором, так и в третьем цикле большинство женщин получали либо ту же (стартовую) дозу, либо повышенную дозу по сравнению с предыдущим циклом. Лишь небольшая часть женщин получала уменьшенную дозу. В соответствии с предыдущими сообщениями о повторных циклах стимуляции (Eppsteiner et al., 2014; Rabinson et al., 2009; Strowitzki et al., 2016), средняя общая доза увеличивалась для каждого цикла в обеих группах лечения. Сравнивая общую дозу ФСГ, следует отметить, что хотя доза фоллитропина дельта была фиксированной на протяжении всей стимуляции, увеличение дозы во время стимуляции во всех циклах довольно широко применялось в группе фоллитропина альфа. Тем не менее, общий ответ яичников на оба препарата был аналогичным. Увеличение дозы во время стимуляции, по-видимому, не влияет на количество ооцитов (Khalaf et al., 2002; van Hooff et al., 1993), и, таким образом, выбор соответствующей начальной дозы имеет решающее значение для окончательной реакции яичников в этом цикле. Сохранение той же дозы на протяжении всего цикла стимуляции, как предусмотрено режимом дозирования фоллитропина дельта, может быть выгодным для пациентов и требует менее частого контроля.

Частота нежелательных явлений не увеличивалась в повторных циклах, несмотря на постепенное увеличение суточной и общей дозы во 2 и 3 циклах, что поддерживало безопасное использование фоллитропина дельта также в расширенном диапазоне доз до 24 мкг.

Что касается реакции яичников и риска СГЯ, индивидуализированное дозирование фоллитропина дельта по сравнению с обычным дозированием фоллитропина альфа в первом цикле лечения привело к улучшению управления рисками СГЯ, что выявило более низкую частоту превентивных мер в отношении СГЯ, а также профилактических мер и / или СГЯ (Nyboe Andersen, Nelson et al., 2017). Наблюдения за повторными циклами предполагают, что повышенная безопасность лечения фоллитропином дельта в отношении СГЯ у пациентов первого цикла переносится также на следующий цикл лечения, что демонстрируется в виде снижения количества и тяжести наблюдаемых случаев СГЯ.

Текущее исследование было разработано должным образом с применением надежных, подтвержденных и чувствительных оценок иммуногенности. Популяция исследования являлась репрезентативной для типичной популяции пациентов, подвергавшихся стимуляции яичников для ЭКО / ИЦИС в клинической практике.

В заключение, не наблюдалось повышения иммуногенности после воздействия фоллитропина дельта в повторяющихся циклах стимуляции яичников. По сравнению с

фоллитропином альфа в обоих циклах лечения наблюдалась аналогичная реакция яичников, показатели наступления беременности и живорождения, что подтверждает адекватность оцениваемого режима дозирования с преимуществом фиксирования его в повторяющихся циклах стимуляции. Фоллитропин дельта был безопасен для использования в расширенном диапазоне доз с лучшим профилем безопасности по сравнению с фоллитропином альфа с точки зрения риска СГЯ.