

КОНТИНУУМ ВІДПОВІДІ ЯЄЧНИКІВ, ЩО ВЕДЕ ДО НАРОДЖЕННЯ: ДОСЛІДЖЕННЯ ДРТ В РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ В ІСПАНІЇ*

ВСТУП

Європейський консорціум з моніторингу екстракорпорального запліднення (European IVF-monitoring Consortium, EIM) для Європейського товариства репродукції та ембріології людини (Human Reproduction and Embryology, ESHRE) підрахував, що в 2014 р. кожні 50 дітей, народжених в Європі, були результатом застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [1]. Крім того, в 2014 р. Іспанія повідомила EIM про 109 275 загалом проведених процедур ДРТ, що більше, ніж у будь-якій іншій європейській країні [1]. Значна частка вартості ДРТ – це лікування гонадотропіном, тому введення біоподібного рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону (рФСГ) типу α може зменшити вартість і покращити доступність ДРТ [2]. Першим біоподібним препаратом рФСГ, який був випущений в Європі у 2014 р., була Бемфола (Bemfola®) [3], яка стала популярною в Іспанії [4]. Другий біоподібний препарат рФСГ – Овалеап (Ovaleap®) – був затверджений у Європі в 2013 р. та запущений у виробництво у 2016 р. [3].

Демонстрація еквівалентності між біоподібним та еталонним препаратом в першу чергу базується на вичерпних, високочутливих оцінках порівнянності фізико-хімічної та біологічної активності, які згодом підтверджуються клінічними дослідженнями, що обумовлює загальний час розробки препарату, який складає зазвичай від 6 до 12 років [3]. Для розробки біоподібних препаратів, що містять рФСГ, Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) рекомендує як основну кінцеву точку використовувати «кількість вилучених ооцитів», щоб продемонструвати порівнянність клінічної ефективності з контрольним препаратом, оскільки на частоту вагітності впливають різні фактори, не пов'язані зі стимуляцією яєчників [5]. Умови виробництва препарату Бемфола®, характеристика та профіль домішок, технічні характеристики і стабільність повністю відповідають стандартам EMA [3]. Хоча біологічним лікам, як оригіналам, так і біоподібним препаратам, властива пов'язана з їхнім біологічним джерелом варіабельність, EMA не вважає, що між препаратами Бемфола® та Гонал-ф (Gonal-f®) існують певні відмінності, які могли б значно вплинути на

безпеку та ефективність продукту [3]. Фармакокінетичне дослідження 23 здорових жінок-добровольців не виявило помітних відмінностей у ключових фармакокінетичних параметрах між препаратами Бемфола® та Гонал-ф® [6]. Основне рандомізоване багаторічне європейське дослідження фази III для Бемфола® порівняно з Гонал-ф® було проведено за участю 372 жінок віком 20–38 років, які пройшли два цикли екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) / інтрацитоплазматичної ін'єкції сперми (intracytoplasmic sperm injection, ICSI) з типовими критеріями виключення, в тому числі попередньою надмірною або неадекватною відповіддю яєчників. [7]. Це дослідження продемонструвало еквівалентність двох препаратів за кількістю отриманих ооцитів проти заздалегідь визначеного рівня клінічної еквівалентності $\pm 2,9$ ооцитів; препарат Бемфола® дозволив отримати $10,8 \pm 5,11$ ооцитів, Гонал-ф® – $10,6 \pm 6,06$ ооцитів, середня різниця склала 0,27, 95% довірчий інтервал 1,34–1,32. Також спостерігалася подібна частота клінічної вагітності на перенесення ембріонів у першому та другому циклах (Бемфола® – 40,2 та 38,5% проти Гонал-ф® – 48,2 та 27,8% відповідно). Ніякої різниці у частоті вираженого синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ) між групами лікування не спостерігалось (Бемфола® – 0,8%, Гонал-ф® – 0,8%), це також стосувалося загальних профілів безпеки; у жодній групі не виявлено доказів імуногенності.

Дослідження BIRTH проводилося після затвердження препарату Бемфола®, оцінюючи його ефективність у 4 різних популяційних групах, які застосовували ДРТ в Іспанії. Крім того, це дослідження коротко оглядає клінічну практику ДРТ в Іспанії, виявляючи важливі відмінності в популяціях жінок, які вдаються до ДРТ.

МЕТОДИ

Дизайн дослідження

Дослідження BIRTH – неінтервенційне дослідження, проведене після погодження EMA препарату Бемфола®. Під час дослідження в жінок вилучали яйцеклітини після стимуляції

М. ФЕРРАНДО

Валенсійський інститут безпліддя,
м. Більбао, Іспанія

Б. КОРОЛЕУ

служба репродуктивної медицини,
Університетська лікарня Quirón
Dexeus, м. Барселона, Іспанія

Л. РОДРІГЕС-ТАБЕРНЕРО

відділ репродукції Університетської
клініки Вальядоліда,
м. Вальядолід, Іспанія

та інші учасники
дослідної групи BIRTH

Контакти:

Julian Jenkins

Gedeon Richter/Preglem SA
Route de Fronrenex 41A,
1207 Geneva, Switzerland
email: julian.jenkins@preglem.com

* Скорочений переклад статті, опублікованої в журналі Fertility Research and Practice 6 (2020).
DOI: 10.1186/s40738-020-00081-4

яєчників за допомогою Бемфола® з антагоністом гонадотропного рилізінг-гормону (ГнРГ) з метою аутологічного запліднення *in vitro* (ЕКЗ) / ICSI в циклах лікування або донації ооцитів. Окрім того, лікування відповідало стандарту медичної допомоги в клінічному центрі. У 28% аутологічних перенесень ембріонів усі ембріони були кріоконсервовані, а їхнє перенесення затримано. Дослідження проводилось у 26 репродуктивних державних і приватних центрах Іспанії в 10 регіонах країни.

Дослідження було розроблено спонсором (компанія Finox Biotech Iberia, S.L., яку в червні 2016 р. придбала компанія Gedeon Richter Ibérica, S.A.) за підтримки групи іспанських експертів з ДРТ і схвалено Комітетом з етики клінічних досліджень. Включення в дослідження проводилось з вересня 2016 р. по квітень 2018 р., дані зібрані та проаналізовані за допомогою програми Dynamic, Azcona 3.128.028 (Мадрид, Іспанія). Всі автори брали участь у підготовці статті та перевіряли точність даних.

Досліджувана популяція

У дослідження увійшли жінки у віці ≥ 18 років на момент включення в дослідження, і пацієнтки, які проходили процедуру ЕКЗ/ICSI, або донорки яйцеклітин, які завершили контрольовану стимуляцію яєчників і отримали принаймні 5 доз препарату Бемфола®. Пригнічення гіпофіза було досягнуто введенням антагоністів ГнРГ.

Попередньо всі жінки-учасниці підписали інформовану згоду. Жінки, які повідомляли про гіперчутливість до фолітропіну α або до будь-якої допоміжної речовини препарату Бемфола®, були виключені. Наявність пухлини гіпофіза чи гіпоталамуса також була критерієм виключення.

Пацієнток розподілили на 4 групи («бідні» відповідачки, субоптимальні відповідачки, нормальні відповідачки та донорки яйцеклітин). «Бідні» відповідачки визначалися відповідно до болонських критеріїв, з яких мали бути позитивними принаймні два: старший репродуктивний вік (≥ 40 років) або будь-який інший ризик «бідної» відповіді яєчників; попередня «бідна» відповідь яєчників (≤ 3 ооцитів за загальноприйнятим протоколом стимуляції та аномальний резерв яєчників – кількість антральних

фолікулів $< 5-7$, антимюллеровий гормон (АМГ) $< 0,5-1,1$ нг/мл [10]. Субоптимальні відповідачки належали до двох підгруп: перша – жінки у віці < 38 років з попередньою «бідною» відповіддю яєчників (≤ 3 ооцитів) за звичайним протоколом або аномальними тестами резерву яєчників (кількість астральних фолікулів < 5 , АМГ $< 0,5$ нг/мл); друга підгрупа – жінки у віці > 37 років без будь-якої з описаних вище ознак, які пройшли рутинну клінічну стимуляцію ФСГ у дозі > 225 МО в поєднанні з лютеїнізуючим гормоном (ЛГ) і менопаузальним гонадотропіном людини або рекомбінантним ЛГ. Нормальними відповідачками були жінки у віці < 38 років без факторів ризику «бідного» яєчникового резерву (АМГ $< 1,5$ нг/мл, ендометріоз I-II ступеня, попередня «бідна» відповідь яєчників) та жінки з високим оваріальним резервом, включаючи жінок із синдромом полікістозних яєчників.

Вимірювання

Первинною кінцевою точкою була загальна кількість отриманих ооцитів. Вторинні кінцеві точки включали кількість днів стимуляції рФСГ, загальну дозу введеного рФСГ, кількість ооцитів на стадії дозрівання MII, кількість запліднених ооцитів, якість ембріонів, кількість перенесених ембріонів, показники імплантації, частоту клінічної вагітності після перенесення ембріонів та кількість багатоплідних вагітностей. З метою рутинного постмаркетингового фармакологічного моніторингу спостерігали за виникненням середньоважкого СГЯ та серйозних побічних реакцій.

РЕЗУЛЬТАТИ

Всього для аналізу були доступні дані 1222 жінок, розділених на 4 групи: «бідні» відповідачки ($n = 96$), субоптимальні відповідачки ($n = 301$), нормальні відповідачки ($n = 386$) та донорки ооцитів ($n = 439$). Дані не збирали з циклів лікування реципієнток ооцитів, розподіл пацієнток для кожної популяції протягом усього лікування наведений у таблиці 1, де також містяться подробиці повноти даних.

Незважаючи на різницю між популяціями в кількості запліднених ооцитів, кінцева кількість перенесених ембріонів між ними суттєво не відрізнялася (табл. 2). Однак серед

Таблиця 1. Розподіл пацієнток та повнота запису даних, абс. ч.

	Всього	«Бідні» відповідачки	Субоптимальні відповідачки	Нормальні відповідачки	Донорки ооцитів
Усі оцінювані пацієнтки	1222	96	301	386	439
Проведені цикли з отримання ооцитів	1169	88	274	378	429
Число циклів з реєстрованою кількістю ооцитів	1169	88	274	378	429
Цикли із заплідненими ооцитами	642	58	240	344	НП
Цикли з перенесеними ембріонами	546	43	194	309	НП
Число циклів із зафіксованою кількістю перенесених ембріонів	362	33	135	194	НП
Кількість циклів перенесення ембріонів з відомим результатом циклу	533	41	191	301	НП
Цикли, що закінчилися клінічною вагітністю	183	10	59 ^a	114	НП
Цикли, в яких реєструвалась кількість гестаційних мішків	182	10	59	113	НП

^a Крім того, була одна позаматкова вагітність.
НП – не підходить

Таблиця 2. Результати запліднення*

	Всі жінки (n = 642)	«Бідні» відповідачки (n = 58)	Субоптимальні відповідачки (n = 240)	Нормальні відповідачки (n = 344)
Середня кількість запліднених ооцитів (± СВ)		2,3 (1,8)	4,5 (3,6)	6,8 (4,8)
Рівень запліднення (кількість запліднених ооцитів / кількість запліднених або мікроін'єкційних ооцитів на стадії МІІ)		71,7%	68,4%	72,4%
Кількість перенесених ембріонів				
1 n (%)	120 (33,1)	12 (36,4)	49 (36,3)	59 (30,3)
2 n (%)	239 (65,8)	21 (63,6)	83 (61,5)	135 (69,2)
3 n (%)	3 (0,85)	0 (0)	3 (2,2)	0 (0)

* Значення та відсотки базуються на кількості пацієнток, у яких не було пропущених даних.
СВ – стандартне відхилення

частини ембріонів, класифікованих відповідно до критеріїв Асоціації з вивчення репродуктивної біології (Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción, ASEBIR) [11, 12], найкращу якість мали 18,5%, 33,0% та 43,8%, а найгіршу – 20,4%, 5,8% та 5,8% у «бідних», субоптимальних та нормальних відповідачок відповідно (рис.). Крім того, популяція нормальних відповідачок мала кращу частоту імплантації і більше вагітностей у порівнянні з популяціями «бідних» та субоптимальних відповідачок (табл. 3).

Далі аналізували дані про використання рФСГ окремо в протоколах монотерапії або в комбінованих протоколах із препаратом активного ЛГ (табл. 4–6). У всій популяції дослідження комбіновані протоколи використовувались у 28,7% жінок віком до 35 років та в 59,6% жінок віком від 35 років. У межах кожної з популяцій комбіновані протоколи використовувались у 54,5% «бідних» відповідачок, у 67,5% субоптимальних, 38,1% нормальних та в 25,9% донорок ооцитів. У кожній популяції кількість вилучених ооцитів, рі-

вень імплантації та частота клінічної вагітності, як правило, були нижчими при комбінованих протоколах, ніж у протоколах монотерапії (табл. 5, 6).

Дані фармаконагляду

Лише у 7 із 1222 жінок (0,6%) повідомлялося про побічні ефекти. СГЯ середньої тяжкості мав місце в 1 випадку в популяції субоптимальних відповідачок та в 4 випадках у популяції нормальних відповідачок, з яких 1 випадок був зареєстрований як важкий СГЯ. Крім того, повідомлялося про дві серйозні побічні події. Одна пацієнтка (з 386) із популяції нормальних відповідачок повідомила про сильний біль після вилучення ооцитів. У 1 донорки ооцитів (із 439 жінок) мав місце параліч Бейла, який вважався не пов'язаним з ліками. Усі побічні явища, про які повідомлялося під час дослідження, були зіставлені з побічними явищами, про які повідомлялось безпосередньо у відділ фармаконагляду компанії Gedeon Richter, а зведені дані про фармаконагляд представлені в цій статті.

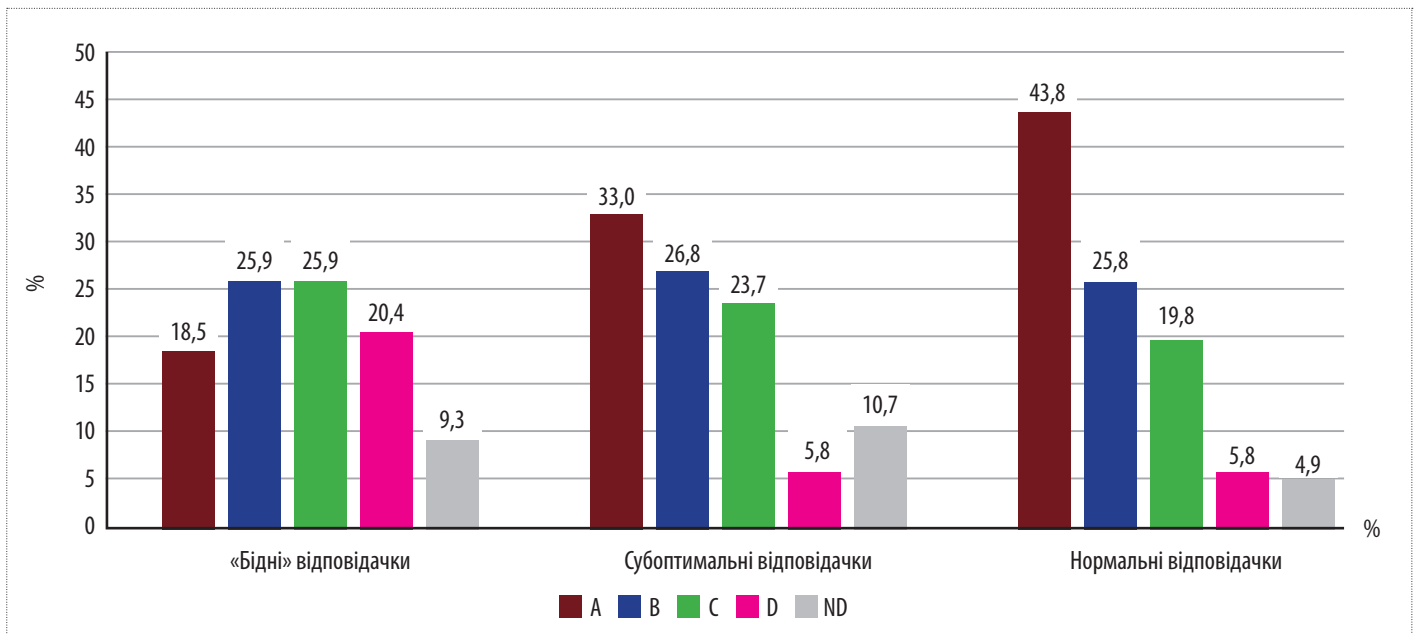


Рисунок. Ембріони, класифіковані за критеріями ASEBIR для морфологічної оцінки людських ооцитів, ранніх ембріонів та бластоцист: А – найвища якість; В – хороша якість (не для елективного перенесення одиночного ембріона); С – порушення якості ембріонів; D – не рекомендовано переносити (включає всі багатоядерні ембріони); ND – не класифікується [10, 11]

Таблиця 3. Результат вагітності*

	Всі жінки	«Бідні» відповідачки	Субоптимальні відповідачки	Нормальні відповідачки
Швидкість імплантації (загальна кількість гестаційних мішків / загальна кількість перенесених ембріонів)	26,3% (154/586)	16,0% (8/50)	22,4% (49/219)	30,6% (97/317)
Клінічна вагітність (всього клінічних вагітностей / всього жінок із перенесеними ембріонами)	33,6% (183/545)	23,2% (10/43)	30,4% (59/194)	37,0% (114/308)
Кількість гестаційних мішків (% проти загальної кількості гестаційних мішків)				
1	156 (85,7%)	10 (100%)	53 (89,8%)	93 (82,3%)
2	26 (14,3%)	0 (0%)	6 (10,2%)	20 (17,7%)

* Значення та відсотки базуються на кількості пацієнток, у яких не було пропущених даних.

Таблиця 4. Вікові групи: монотерапія проти комбінованого протоколу, n (%)

Вік жінки, роки	Монотерапія, n = 702 (57,4)	Комбінація, n = 520 (42,6)	Всього
< 35	481 (71,3)	194 (28,7)	675
Від 35 до < 38	114 (47,5)	126 (52,5)	240
Від 38 до < 40	49 (30,4)	112 (69,6)	161
≥ 40	58 (39,7)	88 (60,3)	146

^a Додавання до рФСГ рекомбінантного ЛГ або менопаузального гонадотропіну людини.

Таблиця 5. Результати стимуляції яєчників: монотерапія проти комбінованого протоколу*

	Всі жінки	«Бідні» відповідачки	Субоптимальні відповідачки	Нормальні відповідачки	Донорки ооцитів
Монотерапія, n	681	40	89	234	318
Середня кількість вилучених ооцитів (± СВ)	15,1 (9,4)	3,7 (2,6)	9,9 (7,2)	13,6 (7,6)	19,1 (9,5)
Комбінація, n	488	48	185	144	111
Середня кількість вилучених ооцитів (± СВ)	11,2 (8,5)	4,6 (2,7)	7,9 (5,2)	10,1 (6,1)	20,8 (9,4)

* Значення та відсотки базуються на кількості пацієнток, у яких не було пропущених даних.
СВ – стандартне відхилення

Таблиця 6. Результат вагітності: монотерапія проти комбінованого протоколу*

	Всі жінки	«Бідні» відповідачки	Субоптимальні відповідачки	Нормальні відповідачки
Монотерапія				
Частота імплантації (загальна кількість гестаційних мішків / загальна кількість перенесених ембріонів)	32,8% (79/241)	25,0% (2/8)	22,9% (11/48)	35,7% (66/185)
Частота клінічної вагітності (всього клінічних вагітностей / всього жінок із перенесеними ембріонами)	38,8% (100/258)	27,3% (3/11)	35,6% (21/59)	40,4% (76/188)
Комбінація				
Частота імплантації (загальна кількість гестаційних мішків / загальна кількість перенесених ембріонів)	21,7% (75/345)	14,3% (6/42)	22,2% (38/171)	23,5% (31/132)
Частота клінічної вагітності (всього клінічних вагітностей / всього жінок із перенесеними ембріонами)	28,9% (83/287)	21,9% (7/32)	28,1% (38/135)	31,7% (38/120)

* Значення та відсотки базуються на кількості пацієнток, у яких не було пропущених даних.

ОБГОВОРЕННЯ

Вивчивши чотири популяції жінок («бідні», субоптимальні, нормальні відповідачки та донорки яйцеклітин), дослідження BIRTH продемонструвало чіткий та пов'язаний континуум відповіді яєчників і фертильності у жінок. Більшість пацієнок у всіх клінічних центрах не класифікувались за чіткою єдиною причиною безпліддя, що ілюструє складність розуміння причини безпліддя та погодження загальної діагностичної термінології [13].

Проте в цьому дослідженні спостерігались очевидні відмінності між популяціями жінок. Популяції продемонстрували як кількісні, так і якісні відмінності щодо отриманої кількості ооцитів та якості ембріонів і відповідно асоціювались із вражаючою різницею між частотою імплантації і вагітності. Це свідчить про цінність оцінки застосування нового препарату для широкого кола пацієнок, які отримують різне лікування в умовах реальної клінічної практики, оскільки рандомізовані контрольні дослідження часто включають пацієнок із дуже обмеженими прогнозами, які можуть бути недостатньо збалансованими між досліджуваними групами після рандомізації, особливо якщо обсяг вибірки є відносно малим, і це може не відображати потенційну популяцію в реальній клінічній практиці. Крім того, дослідження підтвердило, що препарат Бемфола® зміг задовольнити вимоги до лікування для всіх типів пацієнок, незалежно від того, чи застосовувалась монотерапія або комбіновані протоколи.

Хоча болонські критерії були вирішальними у визначенні «бідної» відповіді яєчників, стало зрозуміло, що навіть при використанні цих критеріїв популяція «бідних» відповідачок залишалася неоднорідною, перш за все тому, що критерії не враховували належним чином вплив віку на якість ооцитів, що суттєво впливає на рівень успіху [15]. У 2016 р. група репродуктивних ендокринологів та вчених зібралася для подальшого уточнення визначення «бідної відповіді яєчників» [16]. В результаті була розроблена нова класифікація POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) – орієнтовані на пацієнок стратегії, що враховують індивідуальну кількість ооцитів; таким чином забезпечується більш детальна класифікація, спрямована на зменшення неоднорідності болонських критеріїв [17]. При розгляді визначення «бідної відповіді яєчників» введення поняття «швидкість виходу фолікулів» (follicular output rate, FORT) [18] є альтернативною мірою реакції яєчників на екзогенну стимуляцію шляхом оцінки співвідношення між кількістю преовуляторних фолікулів, отриманих у відповідь на введення гонадотропіну, та вже існуючим пулом малих антральних фолікулів. У концепції FORT навіть може бути зроблений подальший крок – включення співвідношення між остаточною кількістю вилучених ооцитів, що корелює з кількістю антральних фолікулів, з метою вимірювання успішної відповіді яєчників. Наприклад, пацієнтка з «бідним» оваріальним резервом, у якої виявляють 70% антральних фолікулів і в результаті отримують ооцити, має високий коефіцієнт FORT і насправді хорошу відповідь яєчників на стимуляцію незалежно від загальної кількості отриманих ооцитів. Хоча ця концепція є чіткою, проте точне визначення «бідної відповіді яєчників» залиша-

ється проблемою. У цій роботі представлені дві популяції відповідачок, які порівняно з нормальними відповідачками продемонстрували відносно гірші результати, що свідчить про гетерогенний континуум реакції яєчників із різними супутніми прогнозами, а не про окрему групу пацієнок із «бідною відповіддю яєчників».

У цьому дослідженні реальної клінічної практики при використанні нового препарату не було виявлено жодної недостатньої ефективності та сигналів для фармаконагляду, і відмінності між групами пацієнок щодо успішності ДРТ і наявності побічного ефекту насправді були набагато важливішими, ніж вибір гонадотропіну. Крім того, частота вагітності в дослідженні BIRTH відповідала загальним показникам вагітності при перенесенні ембріонів за даними Національного реєстру ДРТ в Іспанії від 2017 р.: 42%, 36,5% і 25,6% для ЕКЗ (n = 6473) та 44,5%, 36,3% і 21,2% для ICSI (n = 43 790) відповідно для віку < 35 років, 35–39 років та ≥ 40 років [19]. Загальний національний коефіцієнт множинного переносу ембріонів для Іспанії становив 49% у 2016 р. та 44% у 2017 р. [19].

Одним із напрямків, що являв особливий інтерес у цьому дослідженні, було використання ФСГ з препаратом, який забезпечує активність ЛГ, у так званих комбінованих або змішаних протоколах. Дослідження показало, що в Іспанії широко застосовуються комбіновані протоколи, особливо в пацієнок віком від 35 років або в жінок, які очікувано мають знижену відповідь на стимуляцію яєчників.

Отримані докази клінічної ефективності цього дослідження особливо важливі, оскільки після того, як препарат Бемфола® був затверджений ЕМА у 2014 р. як біоподібний фолітропін α, у 2017 р. серійний номер лікарської субстанції Бемфола® T128/FSH/B1 був прийнятий як європейська еталонна хімічна субстанція фолітропіну (Chemical Reference Substance, CRS) [24, 25]. Лікарська субстанція – це, по суті, активний фармацевтичний інгредієнт (active pharmaceutical ingredient, API) або «оголений» препарат без допоміжних речовин. API – це те, що матиме терапевтичний ефект всередині організму, на відміну від допоміжних речовин, які служать для «упаковки» та «доставки» API. Лікарський засіб – це суміш лікарської субстанції та допоміжних речовин, що дозволяє отримати кінцевий фармацевтичний продукт. Якість та консистенція будь-якої лікарської субстанції рФСГ перед випуском кінцевого лікарського засобу з рФСГ може бути оцінена за CRS фолітропіну згідно з Європейською фармакопеею Європейського директорату з якості ліків та охорони здоров'я (European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare, EDQM).

Незважаючи на те, що перевага дослідження реальної клінічної практики полягає в тому, що повідомляється про всю гетерогенну популяцію, яка отримує дуже різноманітний спектр клінічних ДРТ, це неминуче призводить до обмежень дослідження через низьку внутрішню валідність, відсутність контролю якості та схильність до багатьох джерел упередженості. Також дослідження BIRTH не показало даних щодо спонтанних абортів, рівня народжуваності та вроджених аномалій. Отже, дослідження реальної клінічної практики, такі як BIRTH, слід розглядати як частину ширшого кола доказів для клінічних практичних рекомендацій.

ВИСНОВОК

Фертильність – це континуум від «бідних», субоптимальних, нормальних відповідачок до фертильних донорок ооцитів. Препарат Бемфола® забезпечив передбачувану кількість ооцитів у популяціях пацієнток з адекватною якістю ембріонів та частоту вагітності в реальних умовах, що узгоджується з національними звітами про результати ДРТ. Крім того, повідомлялося про

низьку частоту побічних реакцій. Результати застосування комбінованих протоколів, що відображені в медичній літературі та останніх рекомендаціях ESHRE, ставлять під сумнів значення додавання активного ЛГ в протоколах гонадотропінової стимуляції [20]. □

Список літератури можна знайти в оригінальній версії статті за адресою: <https://fertilityresearchandpractice.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40738-020-00081-4>

КОНТИНУМ ВІДПОВІДІ ЯЄЧНИКІВ, ЩО ВЕДЕ ДО НАРОДЖЕННЯ: ДОСЛІДЖЕННЯ ДРТ В РЕАЛЬНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ В ІСПАНІЇ

М. Феррандо, Валенсійський інститут безпліддя, м. Більбао, Іспанія

Б. Королеу, служба репродуктивної медицини, Університетська лікарня Quirón Dexeus, м. Барселона, Іспанія

Л. Родрігес-Табернеро, відділ репродукції Університетської клініки Вальядоліда, м. Вальядолід, Іспанія та інші учасники дослідної групи BIRTH

Передумови. Першим біологічним рекомбінантним фолікулостимулюючим гормоном (рФСГ), випущеним в Європі у 2014 р. після програми клінічного розвитку, був препарат Бемфола (Bemfola®), який показав ефективність та безпеку і відповідав вимогам Європейського агентства з лікарських засобів. Відтоді збільшення використання біологічного рФСГ дало можливість вивчити як його ефективність у всій популяції, так і варіації застосування рФСГ під час рутинної клінічної допомоги в умовах реальної практики в Іспанії.

Методи. Дане дослідження, проведене за участю 1222 жінок, які проходили лікування у 26 центрах допоміжних репродуктивних технологій по всій Іспанії, присвячене досвіду використання біологічного рФСГ у чотирьох різних групах учасниць. Чотирма досліджуваними популяціями були: «бідні» відповідачки, субоптимальні відповідачки, нормальні відповідачки та донорки ооцитів. Первинною кінцевою точкою була загальна кількість отриманих ооцитів. Вторинні кінцеві точки включали кількість днів стимуляції рФСГ, загальну дозу введеного рФСГ, кількість ооцитів на стадії дозрівання МІІ, кількість запліднених ооцитів, якість ембріонів, кількість перенесених ембріонів, показники імплантації, частоту клінічної вагітності після перенесення ембріонів, кількість багатоплідних вагітностей та кількість серйозних побічних реакцій, включаючи середньоважкий синдром гіперстимуляції яєчників.

Результати. Були виявлені відмінності серед популяцій як у характеристиках жінок, так і в результатах допоміжних репродуктивних технологій, що наводить на думку про континуум прогнозу народжуваності. У популяціях «бідних», субоптимальних, нормальних відповідачок та донорок ооцитів середній вік становив 39,9 (± стандартне відхилення (СВ) 3,4), 38,4 (± СВ 2,9), 34,4 (± СВ 3,3) та 26 (± СВ 4,6) років відповідно, кількість вилучених ооцитів – 4,1 (± СВ 2,7), 8,6 (± СВ 6,0), 12,2 (± СВ 7,2) та 19,5 (± СВ 9,5) відповідно. Частка ембріонів, якість яких була класифікована як найкраща, складала 18,5%, 33,0% та 43,8%, частка ембріонів найгіршої якості – 20,4%, 5,8% та 5,8% для «бідних», субоптимальних та нормальних відповідачок відповідно. Аналогічно для «бідних», субоптимальних та нормальних відповідачок частота імплантації становила відповідно 16,0% (8 з 50), 22,4% (49 з 219), 30,6% (97 з 317), а частота клінічної вагітності – 23,2% (10 з 43), 30,4% (59 з 194) та 37,0% (114 з 308). Побічні ефекти були зареєстровані лише у 7 із 1222 жінок (0,6%).

Висновок. Загалом отримані результати узгоджуються з національними результатами допоміжних репродуктивних технологій, про які повідомлялося в Іспанії, а отже, це дослідження забезпечує впевненість у клінічній ефективності біологічного рФСГ, який використовується в умовах реальної клінічної практики.

Ключові слова: екстракорпоральне запліднення, біологічний, фолікулостимулюючий гормон, дослідження в реальних умовах, комбіновані протоколи, фолітропін CRS, Бемфола.

THE CONTINUUM OF OVARIAN RESPONSE LEADING TO BIRTH, A REAL WORLD STUDY OF ART IN SPAIN

M. Ferrando, IVI-RMA, Bilbao, Spain

B. Coroleu, Servicio de Medicina de la Reproducción de Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona, Spain

L. Rodríguez-Tabernero, Unidad de Reproducción de Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain and other authors on behalf of the BIRTH study group

Background. The first biosimilar of recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) launched in Europe was Bemfola® in 2014 following a clinical development programme demonstrating efficacy and safety to the satisfaction of the European Medicines Agency. Since then the increasing use of biosimilar rFSH has provided the opportunity to study both effectiveness across the whole population and the variation of rFSH use during routine clinical care in a real-world setting in Spain.

Methods. This is a real-world study of 1222 women treated in 26 assisted reproduction treatment centres throughout Spain providing experience of the use of a biosimilar recombinant follicle stimulating hormone in four distinct populations. The four populations studied were poor responders, suboptimal responders, normal responders and oocyte donors. The primary endpoint was the total number of oocytes retrieved. Secondary endpoints included number of days of rFSH stimulation, total dose of rFSH administered, number of MII oocytes, number of fertilized oocytes, quality of embryos, number of embryos transferred, implantation rates, clinical pregnancy rates following embryo transfer, number of multiple pregnancies and number of serious adverse reactions, including moderate-to-severe OHSS.

Results. Differences were seen across the populations both in the characteristics of the women and ART outcomes suggestive of a continuum of fertility prognosis. In the poor responders, suboptimal responders, normal responders and oocyte donor populations the mean age in years was 39.9 (±SD 3.4), 38.4 (±SD 2.9), 34.4 (±SD 3.3) and 26 (±SD 4.6) respectively and number of oocytes retrieved was 4.1 (±SD 2.7), 8.6 (±SD 6.0), 12.2 (±SD 7.2) and 19.5 (±SD 9.5) respectively. The proportion of embryos graded as best quality was 18.5%, 33.0% and 43.8%, and graded as worst quality was 20.4%, 5.8% and 5.8% for poor responders, suboptimal responders and normal responders respectively. In a similar pattern, for poor responders, suboptimal responders and normal responders the implantation rates were 16.0%, (8/50), 22.4% (49/219), 30.6% (97/317) respectively and clinical pregnancy rates were 23.2% (10/43), 30.4% (59/194) and 37.0% (114/308) respectively. Adverse events were reported in only 7 of 1222 women (0.6%).

Conclusion. Overall the results were consistent with the national ART results reported for Spain, hence this study provides reassurance of the clinical effectiveness of a biosimilar rFSH used in a real world setting.

Keywords: IVF, Biosimilar, FSH, Real world study, Combination protocols, Folitropin CRS, Bemfola.

КОНТИНУМ ОТВЕТА ЯИЧНИКОВ, КОТОРЫЙ ВЕДЕТ К РОЖДЕНИЮ: ИССЛЕДОВАНИЕ ВРТ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В ИСПАНИИ

М. Феррандо, Валенсийский институт бесплодия, г. Бильбао, Испания

Б. Королеу, служба репродуктивной медицины, Университетская больница Quirón Dexeus, г. Барселона, Испания

Л. Родригес-Табернеро, отдел репродукции Университетской клиники Вальядолида, г. Вальядолид, Испания и другие участники исследовательской группы BIRTH

Предпосылки. Первым биологическим рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (рФСГ), выпущенным в Европе в 2014 г. после программы клинического развития, был препарат Бемфола (Bemfola®), который показал эффективность и безопасность и отвечает требованиям Европейского агентства по лекарственным средствам. С тех пор увеличение использования биологического рФСГ позволило изучить как его эффективность во всей популяции, так и вариации применения рФСГ в ходе рутинной клинической помощи в условиях реальной практики в Испании.

Методы. Данное исследование, проведенное с участием 1222 женщин, проходивших лечение в 26 центрах вспомогательных репродуктивных технологий по всей Испании, посвящено опыту использования биологического рФСГ в четырех разных группах участниц. Четырьмя исследуемыми популяциями были: «бедные» ответчицы, субоптимальные ответчицы, нормальные ответчицы и донорки ооцитов. Первичной конечной точкой было общее количество полученных ооцитов. Вторичные конечные точки включали количество дней стимуляции рФСГ, общую дозу введенного рФСГ, количество ооцитов на стадии созревания МІІ, количество оплодотворенных яйцеклеток, качество эмбрионов, количество перенесенных эмбрионов, показатели имплантации, частоту клинической беременности после переноса эмбрионов, количество многоплодных беременностей и количество серьезных побочных реакций, включая среднетяжелый синдром гиперстимуляции яичников.

Результаты. Были обнаружены различия среди популяций как в характеристиках женщин, так и в результатах вспомогательных репродуктивных технологий, что наводит на мысль о континууме прогноза рождаемости. В популяциях «бедных», субоптимальных, нормальных ответчиц и донорок ооцитов средний возраст составлял 39,9 (± стандартное отклонение (СО) 3,4), 38,4 (± СО 2,9), 34,4 (± СО 3,3) и 26 (± СО 4,6) лет соответственно, количество изъятых ооцитов – 4,1 (± СО 2,7), 8,6 (± СО 6,0), 12,2 (± СО 7,2) и 19,5 (± СО 9,5) соответственно. Доля эмбрионов, качество которых классифицировалось как наилучшее, составила 18,5%, 33,0% и 43,8%, доля эмбрионов плохого качества – 20,4%, 5,8% и 5,8% для «бедных», субоптимальных и нормальных ответчиц соответственно. Аналогично для «бедных», субоптимальных и нормальных ответчиц частота имплантации составила соответственно 16,0% (8 из 50), 22,4% (49 из 219), 30,6% (97 из 317), а частота клинической беременности – 23,2% (10 из 43), 30,4% (59 из 194) и 37,0% (114 из 308). Побочные эффекты были зарегистрированы только у 7 из 1222 женщин (0,6%).

Вывод. В целом полученные результаты согласуются с национальными результатами вспомогательных репродуктивных технологий, о которых сообщалось в Испании, а следовательно, это исследование обеспечивает уверенность в клинической эффективности биологического рФСГ, который используется в условиях реальной клинической практики.

Ключевые слова: экстракорпоральное оплодотворение, биологический, фолликулостимулирующий гормон, исследования в реальных условиях, комбинированные протоколы, фолитропин CRS, Бемфола.