

III ФАЗА БАГАТОЦЕНТРОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ Й БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТІВ БЕМФОЛА® ТА ГОНАЛ-Ф® У ЖІНОК, ЯКИМ ПРОВОДЯТЬ СТИМУЛЯЦІЮ ЯЄЧНИКІВ ДЛЯ IVF*

M. RETTENBACHER

компанія Finox AG, Бургдорф,
Швейцарія

A.N. ANDERSEN

Національна королівська
лікарня, Університетська лікарня
Копенгагена, Клініка фертильності,
Копенгаген, Данія

J.A. GARCIA-VELASCO

Клініка фертильності Мадрида,
Мадрид, Іспанія

та інші автори

Контакти:

Манфред Реттенбахер

email: manfred.rettbacher@finox.ch

ВСТУП

Препарати рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) (р-ФСГ) Гонал-ф (Merck Serono, Дармштадт, Німеччина) та Пурегон випускаються у продаж відповідно з 1995 та 1996 років (Lunenfeld, 2004). Нещодавно були розроблені біосиміляри¹ р-ФСГ, що є високоякісними і економічно привабливими альтернативами сучасним препаратам ФСГ.

Біосиміляри, що є медичними засобами, діючи лікарська речовина яких виготовляється або отримується з живого організму шляхом рекомбінантної ДНК або контрольованої експресії генів, відповідають високим стандартам порівняно з оригінальними засобами і схвалені для використання за однаковими показаннями (Weise et al., 2012).

Бемфола (Finox AG, Швейцарія) є першим біоподібним препаратом р-ФСГ на ринку, який, як було продемонстровано, має подібні фізико-хімічні властивості в доклінічних дослідженнях і призначений для використання за тими ж терапевтичними показаннями, що й Гонал-ф (Merck Serono, Німеччина). Бемфола має подібні до Гонал-ф неклінічні фармакологічні, фармакокінетичні та токсикологічні профілі (Європейський звіт про громадську оцінку Бемфола, Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA), 2014). Важливою відмінністю між цими двома засобами є те, що Бемфола не містить м-крезолу як допоміжної речовини, оскільки Бемфола представлена у вигляді одноразової ін'єкційної системи без необхідності в консерванті. На відміну від неї, препарат для ін'єкцій Гонал-ф призначений для багаторазового використання і містить у складі консерванти. Ін'єкційна ручка Бемфола має чітко налаштовану схему дозування з кроком не менше 12,5 МО. Іншими характеристиками цієї одноразової ручки є механізми контролю об'єму та ін'єкцій, а також візуальні засоби, які можуть покращити терапевтичний комплаєнс. Крім того, вбудований замок запобігає повторному використанню ручки пацієнтом.

Метою цього дослідження було продемонструвати еквівалентність препарату Бемфола (Finox AG, Швейцарія) та порівняльного препарату Гонал-ф (Merck Serono, Німеччина) при стимуляції яєчників під час запліднення *in vitro* (IVF) або інтрацитоплазматичної ін'єкції сперми.

Через подібність діючої речовини, а також рецептури, очікувані результати лікування препаратом Бемфола щодо ефективності та профілів безпеки мають бути подібні до профілів Гонал-ф. Це очікування базувалося на результатах першої фази клінічного випробування FIN1001, яке продемонструвало еквівалентні фармакокінетичні профілі Бемфола та Гонал-ф. Препарат Бемфола був розроблений як біосиміляр до Гонал-ф, тим самим демонструючи знайомі профілі ефективності та безпеки порівняно з Гонал-ф.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження FIN3001 було сліпим для оцінювачів, рандомізованим паралельно-груповим багатоцентровим випробуванням фази III, проведеним серед жінок (n = 372), які застосовували допоміжні репродуктивні технології (ДРТ). Жінки отримували фіксовану щоденну одноразову підшкірну дозу 150 МО Бемфола або 150 МО Гонал-ф.

Загалом 15 центрів у шести європейських країнах отримали досліджувані ліки та набрали учасниць, які відповідали вимогам. У дослідженні взяли участь 5 центрів з Австрії, 3 з Данії, по 2 з Німеччини, Іспанії та Великої Британії та 1 зі Швейцарії. Дослідження, зареєстроване в реєстрі clinicaltrials.gov за номером NCT01121666, проводилось з липня 2010 р. по квітень 2012 р. з наступним періодом спостереження за вагітністю.

Дослідження було схвалено Незалежним комітетом з медичної етики (Independent Medical Ethics Committee) або Інституційною комісією з нагляду (Institutional Review Board) відповідних країн і виконано згідно з вимогами належної клінічної практики, Гельсінської

* Скорочений переклад статті, опублікованої в журналі Reproductive BioMedicine Online 30 (2015): 504–13. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.01.005

¹ Біосиміляр – це версія вже зареєстрованого біологічного лікарського засобу (референтний лікарський засіб) із доведеною на основі всебічного порівняння подібністю фізико-хімічних характеристик, ефективності та безпеки (Committee for medicinal products for human use, 2005) (Прим. ред.).

декларації, Міжнародної конференції з керівних принципів гармонізації належної клінічної практики (International Conference on Harmonisation guidelines for Good Clinical Practice CHMP/ICH/135/95) та місцевими нормативними вимогами та/або законами. Цілі, методи, передбачувані переваги і потенційні небезпеки дослідження були пояснені всім учасникам, і від кожної була отримана письмова інформована згода.

Досліджувана популяція

У дослідження увійшли жінки, які відповіли таким критеріям: вік від 20 до 38 років; індекс маси тіла (ІМТ) від 18 до 30 кг/м²; регулярні менструальні цикли (МЦ) тривалістю 25–35 днів; перший або другий цикл у серії ДРТ. Іншими ключовими критеріями були: базальний рівень ФСГ менше 10 МО/л (на 2–5 день МЦ); рівень естрадіолу менше 50 пг/мл у перший день прийому ФСГ; загальна кількість антральних фолікулів – 10–25; безпліддя, що виникло внаслідок трубних факторів; ендометріоз легкого ступеня (стадія 1–2 за класифікацією Американського товариства репродуктивної медицини (American Society for Reproductive Medicine, ASRM), 1997); чоловічий фактор безпліддя; незрозуміле безпліддя; наявність обох яєчників та нормальної порожнини матки, що підтверджено трансвагінальним УЗД протягом 6 місяців до рандомізації.

Ключовими критеріями виключення були більше ніж два цикли ДРТ в анамнезі; наявність ендокринного розладу; відомі пухлини гіпоталамуса чи гіпофіза або їх обох; тяжкий синдром гіперстимуляції яєчників (СГЯ) в анамнезі; тяжкий ендометріоз (3 або 4 стадія за ASRM); наявність гідросальпінксу; полікістозні яєчники (Роттердамські критерії Європейського товариства репродукції людини та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) / ASRM, Робоча група консенсусу із синдрому полікістозних яєчників, 2004); анамнез бідної відповіді на лікування гонадотропінами (визначається як менше 5 ооцитів, отриманих у попередній спробі); будь-яке гормональне лікування протягом 1 місяця до початку застосування ФСГ (за винятком левотироксину).

Дизайн дослідження

Метою цього сліпого для оцінювачів, рандомізованого паралельно-групового багатоцентрового дослідження було порівняння ефективності та профілів безпеки Бемфола і Гонал-ф після їх щоденного застосування у дозі 150 МО. Цей дизайн фіксованої добової дози (150 МО ФСГ/добу) базувався на наукових порадах, наданих ЕМА у 2008 р., і використовувався для зменшення мінливості між групами, яка може виникнути в разі застосування ініційованих дослідником різних схем дозування. Учасниці, які відповідали вимогам, були рандомізовані у співвідношенні 2:1 на отримання відповідно або Бемфола або Гонал-ф. Рандомізація пацієнок у дві групи лікування також була стратифікована за віком (< 35 та ≥ 35 років). Був застосований централізований розподіл лікування за допомогою інтерактивної системи веб-відповідей, які записали у файл навчального центру. Для досягнення оптимально збалансованого розподілу пацієнок в цілому та за всіма груповими характеристиками був використаний алгоритм мінімізації. За результатами вагітності спостерігали в контексті інформації про заходи безпеки.

Призначення лікування

Усім учасницям дослідження була проведена даун-регуляція агоністом гонадотропного рилізінг-гормону (ГнРГ), розпочата в лютеїнову фазу МЦ. Агоністи ГнРГ трипторелін (Ipsen, Франція), бусерелін (Sanofi-Aventis, Німеччина) та лейпрорелін (Sandoz, Швейцарія) вводили підшкірно відповідно до місцевих клінічних рекомендацій. Після успішної даун-регуляції при рівні естрадіолу менше 50 пг/мл, відшаруванні ендометрія завтовшки менше 5 мм і відсутності кісти яєчників учасниці були рандомізо-

вані у співвідношенні 2:1 на застосування відповідно Бемфола (Finoh AG, Швейцарія) та Гонал-ф у дозі 150 МО/добу (схема 1); ФСГ в обох групах вводили підшкірно. Через 6 днів прийому ФСГ і лише у випадках ризику СГЯ або інших проблем, асоційованих із безпекою, можна було зменшити фіксовану добову дозу 150 МО ФСГ, застосувати прикриття або припинити лікування. Щойно хоча б один фолікул досягав діаметра 18 мм або більше, а 2 додаткових фолікули досягали діаметра 16 мм або більше, застосовували рекомбінантний хоріонічний гонадотропін людини (р-ХГЛ) (Ovitrelle; Merck Serono, Німеччина) у дозі 250 мкг для запуску овуляції, і через 34–36 год вилучалися ооцити. Якщо критеріїв стимулювання овуляції не вдалося досягти застосуванням ФСГ на 16 день, лікування припинялося. Обидві процедури – інтрацитоплазматична ін'єкція сперми та IVF – проводились відповідно до стандартних процедур кожного медичного центру, і максимум 2 ембріони або 2 бластоцисти були перенесені через 2–5 днів після отримання ооцитів.

Оцінка

Реакцію яєчників оцінювали за допомогою вагінального УЗД на початковому етапі, на 6 і 8 день та в день прийому ХГЛ протягом щонайбільше 16 днів після початку лікування р-ФСГ. З метою забезпечення безпеки вимірювали також концентрацію естрадіолу в сироватці крові. Після 8-го дня розвиток фолікула контролювали за допомогою вагінального УЗД з інтервалом у 2–3 дні. Експерт із вагінального УЗД та дослідник були вибрані наосліп щодо прийому р-ФСГ пацієнткою. Надлишок зигот пронуклеарної стадії або ембріонів криоконсервували відповідно до міс-

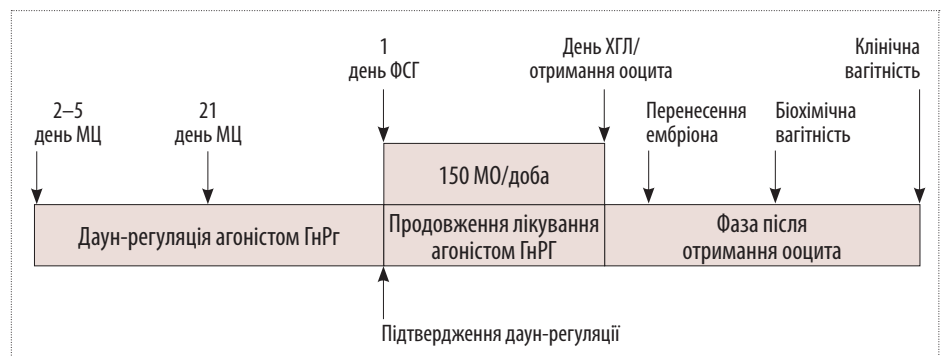


Схема 1. Дизайн дослідження

цевих протоколів. Пацієнткам були призначені подальші візити з питань безпеки. Визначали частоту біохімічної (приблизно через 2 тижні після вилучення яйцеклітин) та клінічної вагітності (через 5–6 тижнів після вилучення яйцеклітин). Клінічна вагітність визначалася як наявність принаймні одного внутрішньоутробного гестаційного мішка. З метою лютетінової підтримки вагінально вводили Утрожестан (Besins Healthcare, Бельгія) в дозі 200 мг тричі на добу, починаючи від дня перенесення ембріона або бластоцисти до підтвердження клінічної вагітності. Для визначення рівня антимюллерового гормону (АМГ) відбирали зразок крові під час початкового візиту (день початку лікування ФСГ). Після завершення дослідження зразки крові відправляли в центральну лабораторію, де їх аналізували за допомогою набору Бекмана-Коултера для імуноферментного аналізу на визначення антитіл АМГ Gen II.

Імунну відповідь досліджували за допомогою перевіреного поверхневого плазмонного резонансу, імунологічного аналізу з використанням адсорбційних властивостей можливих антитіл до ФСГ, зв'язаних зі специфічними тромбоцитами (Szolar et al., 2007). На початковому етапі, через 3 тижні та 8 тижнів після завершення терапії ФСГ в обох

циклах лікування були взяті зразки крові для виявлення можливих антитіл до ФСГ.

Кінцеві точки

Первинною кінцевою точкою була кількість отриманих ооцитів. Вторинні кінцеві точки включали якість отриманих ооцитів; швидкість запліднення ооцитів; якість ембріонів; кількість кріоконсервованих зигот пронуклеарної стадії, ембріонів або бластоцист; загальну необхідну дозу р-ФСГ; кількість днів стимуляції р-ФСГ; кількість пацієнток зі скасованим циклом через надмірну чи низьку відповідь. Побічні ефекти реєструвались як вторинні кінцеві точки безпеки. Фармакодинамічно кількість та розмір фолікулів діаметром 12 мм або більше на 8 день стимуляції, а також у день уведення ХГЧ оцінювали як вторинні кінцеві точки. Інші вторинні кінцеві точки включали імплантацію і частоту клінічної вагітності, тривалість вагітності та рівень народжуваності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У цьому дослідженні взяли участь 460 пацієнток; 88 пацієнток не пройшли скринінг (схема 2). Усього були рандомізовані 372 пацієнтки, 39 рандомізованих учасниць були виключені через відхилення від протоколу. Отже, було

проаналізовано 333 пацієнтки з популяції, яка відповідала протоколу (з них 220 пацієнток у групі Бемфола та 113 пацієнток у групі Гонал-ф).

Більшість жінок (> 75%) були молодшими від 35 років, а понад 90% учасниць належали до білої раси (табл. 1). Помітних відмінностей у базовій концентрації ФСГ, кількості антральних фолікулів і тривалості застосування агоніста ГнРГ не було. Подальша оцінка рівня АМГ виявила, що хоча пацієнток із рівнем АМГ ≥ 24 пмоль/л було більше в групі Бемфола порівняно з Гонал-ф (42,6% проти 38,2% відповідно), різниця між групами лікування не була статистично значущою (табл. 1). Граничний рівень ≥ 24 пмоль/л був визначений на основі оціненого рівня (Lee et al., 2008) і застосовувався як рекомендований граничний рівень для цього дослідження для виявлення потенційних пацієнток із високим рівнем відповіді в обох групах лікування.

Первинна кінцева точка: кількість отриманих ооцитів у пацієнток, яким проводять ДРТ

Лікування Бемфола дозволило отримати ооцити, статистично еквівалентні таким, як у пацієнток, які отримували Гонал-ф (табл. 2). Різниця в лікуванні склала 0,27 ооцитів (95% довірчий інтервал: -1,34–1,32), що дало значення р для еквівалентності $p = 0,0003$, демонструючи еквівалентність, визначену заздалегідь у плані статистичного аналізу (менше трьох ооцитів). Результати аналізу «наміру лікувати» (intention-to-treat) були подібними до даних, отриманих у результаті аналізу за протоколом, тим самим підтвердивши спостережувану еквівалентність Бемфола та Гонал-ф.

Оцінка фази стимуляції ФСГ

Не виявлено істотної різниці між групою Бемфола і Гонал-ф в загальній дозі р-ФСГ, яку отримували учасниці дослідження ($p = 0,9638$), а також в середній тривалості стимуляції між обома видами лікування ($p = 0,8926$) (табл. 1). Учасниці, які отримували Бемфола, мали порівнянну кількість фолікулів розміром 12 мм і більше, 15 мм і більше та 17 мм і більше порівняно з такими в групі прийому Гонал-ф ($p = 0,2357, 0,1395$ і $0,3992$ відповідно). Концентрація естрадіолу також була порівнянною у пацієнток обох груп у день введення ХГЧ (табл. 1).

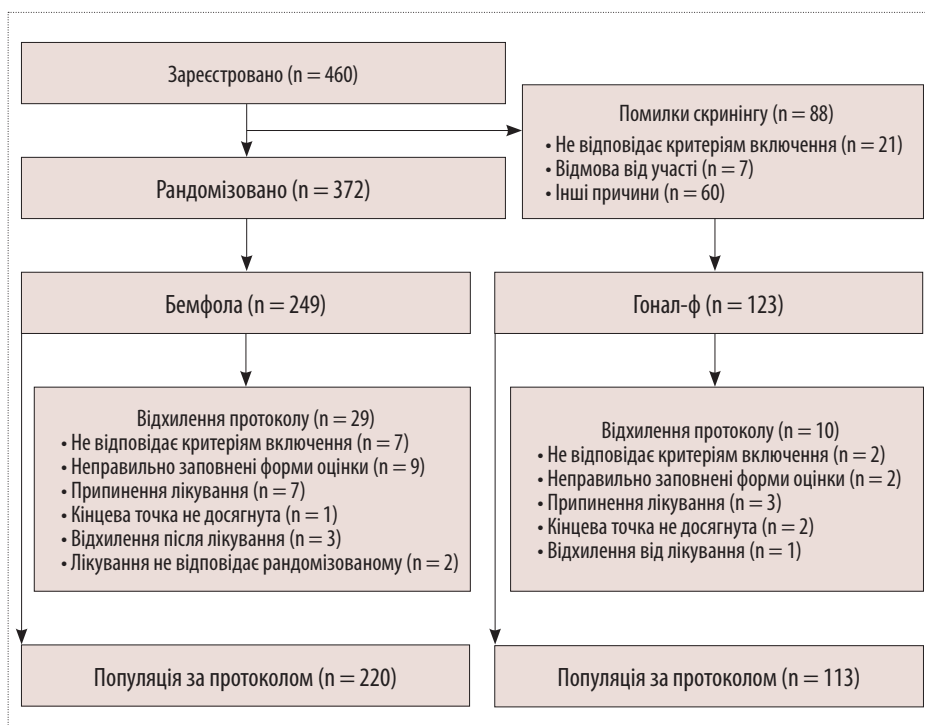


Схема 2. Розподіл учасниць дослідження

Оцінка відповіді та якості ооцитів

У більшості пацієнток (> 90%) в обох групах лікування отримано 4 і більше ооцитів (табл. 2). Відсоток ооцитів з високим ступенем дозрівання яйце-носного горбика (cumulus oophorus), тобто «дуже зрілих», був однаковим в обох групах, але нижчим, ніж у зрілих ооцитів; те саме було і з відсотком незрілих ооцитів. Більшість ооцитів в обох групах лікування знаходились на стадії метафази-II ядерного розвитку, і суттєвої різниці в швидкості запліднення між групами лікування не спостерігалось.

У групі Бемфола та Гонал-ф була порівнянню кількість пацієнток із перенесенням ембріонів та криоконсервацією (табл. 2). Основні спостережувані параметри якості ембріонів (тобто середня кількість бластомерів і відсутність багатовядерності) були однаковими в обох групах.

Частота імплантації та настання вагітності на кожний перенесений ембріон

У першому циклі лікування швидкість імплантації при застосуванні Бемфола була подібною до такої для Гонал-ф (Бемфола – 31,8%, Гонал-ф – 36,7%) (табл. 2). Частота біохімічної та клінічної вагітності також була подібною між групами лікування. Відсоток пацієнток із вагітністю, що тривала, і народжених дітей так само не мав суттєвих відмінностей між групами. Середня кількість перенесених ембріонів і бластоцист була трохи вищою в групі Гонал-ф порівняно з групою Бемфола, з тенденцією до збільшення кількості бластоцист, перенесених у групі Гонал-ф (табл. 2).

Лише результати другого циклу лікування показали частоту клінічної вагітності та її тривалості (табл. 2) і повторних тестів імуногенності (табл. 3). На відміну від даних першого циклу лікування, частота клінічної вагітності в другому циклі була, хоч і незначно, вищою у групі Бемфола порівняно з групою Гонал-ф. Зважаючи на тривалість вагітності, така ж незначна різниця могла спостерігатися на користь Бемфола (табл. 2).

Профіль несприятливої дії

Побічні ефекти у пацієнток групи Бемфола були відносно подібними до тих, що спостерігались у групі Гонал-ф. Найчастіше в обох групах повідомля-

Таблиця 1. Демографічні характеристики та оцінка фази стимуляції*

Демографічні характеристики	Бемфола (n = 249)	Гонал-ф (n = 123)
Вік у роках (± стандартне відхилення (СВ))	31,8 (4,03)	32,1 (3,76)
ІМТ (± СВ), кг/м ²	22,7 (2,88)	22,4 (2,56)
Раса, n (%):		
• Білі	226 (91,9)	117 (95,1)
• Азіатки	12 (4,9)	3 (2,4)
• Африканки	2 (0,8)	1 (0,8)
• Інші	6 (2,4)	2 (1,6)
Початкова концентрація ФСГ, МО/л (СВ)	6,9 (1,50)	6,9 (1,56)
Кількість антральних фолікулів, середнє значення (СВ)	15,1 (3,77)	15,3 (3,83)
Тривалість застосування агоніста ГнРГ, дні в середньому (СВ)	23,5 (7,92)	22,7 (7,46)
АМГ ≥ 24 пмоль/л, n (%)	106 (42,6)	47 (38,2)
Оцінка фази стимуляції:		
• Середня загальна доза р-ФСГ, МО	1555,7 (293,00)	1569,2 (259,20)
• Тривалість прийому препарату ФСГ, дні (СВ)	10,6 (1,91)	10,7 (1,72)
• Кількість фолікулів (СВ):		
- ≥ 12 мм	11,8 (4,73)	11,1 (4,23)
- ≥ 15 мм	8,3 (3,81)	7,7 (3,60)
- ≥ 17 мм	4,9 (3,29)	4,5 (2,71)
Концентрація естрадіолу в сироватці крові, пмоль/л (СВ):		
• День ХГЛ	8982,3 (6535,3)	7704,2 (5345,8)
• День 8	3958,9 (3699,4)	3234,0 (2428,1)
Оцінка безпеки:		
• СГЯ, n (%)	14 (5,6)	4 (3,3)
• Пацієнтки із СГЯ та АМГ ≥ 24 пмоль/л, n (%)	8 (57,1)	1 (25,0)
• Пацієнтки зі зменшенням дози через ризик розвитку СГЯ, n (%)	38 (15,3)	16 (13,0)
• Пацієнтки з укусом через ризик розвитку СГЯ, n (%)	3 (1,2)	3 (2,4)
• Пацієнтки з відміною ХГЛ через ризик СГЯ, n (%)	5 (2,0)	1 (0,8)

* Відмінності в кожному з параметрів не були статистично значущими.

лося про такі побічні реакції: головний біль, кісти яєчників та місцеві реакції на ін'єкцію (наприклад, біль, еритема, гематома, набряк, подразнення або і те, й інше в місці ін'єкції) (дані не наведені). Всі ступені тяжкості СГЯ були зареєстровані у 5,6% пацієнток групи Бемфола та у 3,3% пацієнток групи Гонал-ф (p = 0,4428), тоді як тяжкий СГЯ спостерігався менш ніж у 1% жінок у кожній досліджуваній групі (0,8% для обох груп лікування). Рівень АМГ становив 24 пмоль/л і більше у 8 з 14 пацієнток із зареєстрованим СГЯ в групі Бемфола, в групі Гонал-ф – у 1 з 4 пацієнток (табл. 1).

Профіль імуногенності

Аналіз антитіл, специфічних для Бемфола або Гонал-ф, не виявив доказів імуногенності (тобто реактивності антитіл до Бемфола або Гонал-ф) в обох групах лікування протягом обох циклів. Всі пацієнтки мали рівень антифолітропінових антитіл нижче сироваткового рівня в зразках до лікування на початковому етапі в обох циклах лікування

(табл. 3). Жодна жінка не продемонструвала збільшення одиниць відповіді, яку вимірювали через 3 та 8 тижнів після завершення лікування ФСГ. Це також стосувалося пацієнток, які отримували той самий препарат ФСГ у другому циклі лікування.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дане дослідження показало, що Бемфола та Гонал-ф є статистично еквівалентними у первинній фізіологічній функції ФСГ – тобто в стимуляції фолікулярного розвитку. Крім того, Бемфола та Гонал-ф мають схожі профілі ефективності та безпеки. Оцінка потенційної біоподібності Бемфола та Гонал-ф базувалась на даних, отриманих в результаті третьої фази рандомізованого паралельно-групового багаточетрового дослідження із засліпленням дослідників, проведеного серед жінок, яким проводять ДРТ. Дизайн дослідження був обраний таким чином, щоб вивчити ступінь біоподібності між обома методами

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

Таблиця 2. Кількість і якість отриманих ооцитів, вторинні параметри ефективності та результат клінічної ефективності

Показники	Бемфола	Гонал-ф	Різниця в лікуванні (ДІ)	Значення p
Популяція за протоколом (пацієнтки з ооцитами, отриманими після завершення циклу лікування): • Кількість отриманих ооцитів \pm СВ	n = 249 10,8 \pm 5,11	n = 123 10,6 \pm 6,06	0,27 (-1,34–1,32)	0,0003 ¹
Популяція, яка потребує лікування: • Кількість отриманих ооцитів \pm СВ • Кількість перенесених ембріонів/бластоцист (в середньому \pm СВ) • Кількість пацієнток із перенесеними ембріонами, n (%): - День 2 - День 3 • Кількість пацієнток із перенесеними бластоцистами, n (%): - День 4 - День 5	n = 249 10,7 \pm 5,62 1,5 \pm 0,52 82 (32,9) 53 (21,3) 10 (4,0) 76 (30,5)	n = 123 10,4 \pm 6,14 1,6 \pm 0,53 36 (29,2) 28 (22,8) 2 (1,6) 46 (37,4)	0,29 (-1,29–1,34)	0,0003 ¹
Пацієнтки з хорошою відповіддю ²	225 (90,4)	112 (91,0)		
Скасування циклу	13 (5,2)	5 (4,1)		
Дозрівання яйценосного горбика, n (%): • Дуже зрілі • Зрілі • Незрілі	214 (9,1) 1773 (75,7) 339 (14,5)	106 (9,4) 849 (75,3) 160 (14,2)		
Ядерна зрілість, n (%) • Зародковий міхур • Метафаза I • Метафаза II	203 (9,5) 154 (7,2) 1788 (83,4)	92 (9,1) 78 (7,7) 845 (83,3)		
Кількість бластомерів на 3 день (середнє значення \pm СВ)	6,6 \pm 2,41	6,4 \pm 2,49		
Відсутність багатоядерності на 3 день, n (%)	927 з 990 (93,6)	512 з 545 (93,9)		
Швидкість запліднення (середня \pm СВ)	66,1 \pm 24,84	64,0 \pm 24,76		
Пацієнтки з перенесенням ембріонів, n (%)	224 (89,9)	114 (92,7)		
Пацієнтки з кріоконсервацією, n (%)	103 (41,4)	55 (44,7)		
Частота імплантації, n (%)	110 з 346 (31,8)	66 з 180 (36,7)		
Частота біохімічної вагітності після перенесення ембріона, n (%) ³	116 (51,8)	60 (52,6)		
Частота клінічної вагітності після перенесення ембріона, n (%) ⁴	90 (40,2)	55 (48,2)		
Вагітність, що розвивається після перенесення ембріона, n (%) ⁵	84 (37,5)	51 (44,7)		
Пацієнтки з живонародженими дітьми, n (%)	80 (35,7)	50 (43,9)		
Другий цикл лікування: • Частота клінічної вагітності після перенесення ембріона, n (%) ⁴ • Вагітність, що розвивається після перенесення ембріона, n (%) ⁵	n = 72 25 (38,5) 22 (33,8)	n = 38 10 (27,8) 9 (25,0)		

¹ p вказує на високе значення для клінічної еквівалентності; відмінності в інших параметрах не є статистично значущими.

² Пацієнтки, у яких отримали 4 і більше ооцитів.

³ Визначається як зародковий мішок після перенесення ембріона.

⁴ Наявність принаймні одного внутрішньоутробного гестаційного мішка.

⁵ Наявність принаймні одного життєздатного плода через 10 тижнів після перенесення ембріона.

лікування, тоді як співвідношення рандомізації 2:1 дозволило виконати більш всебічну оцінку профілю безпеки Бемфола в даній популяції пацієнток.

Основною кінцевою точкою дослідження FIN3001 була кількість ооцитів, отриманих у відповідному протоколі популяції пацієнток. Результати показали, що препарат Бемфола, введений підшкірно в дозі 150 МО на добу, був статистично еквівалентним (в межах границі еквівалентності, визначеної протоколом) препарату Гонал-ф за кількістю отриманих ооцитів. Вторинні кінцеві точки, використані у третій фазі цього дослідження, є стандартними кінцевими точками в клінічних дослідженнях ДРТ. Подібні результати також спостерігались у вторинних кінцевих точках ефективності, таких як рівень естрадіолу, кількість і розмір фолікулів

та настання вагітності. Кількість ооцитів, отриманих у пацієнток у цьому дослідженні, була подібна до кількості ооцитів, отриманих в інших дослідженнях з вивчення застосування р-ФСГ при ДРТ (Bergh et al., 1997; Bühler and Naether, 2011; Frydman et al., 2000; Jayaprakasan et al., 2010; Schats et al., 2000). Хоча дане дослідження не було спроможне виявити різницю між методами лікування щодо вторинних кінцевих точок ефективності, результати збіглися з результатами інших досліджень.

Клінічний результат вагітності як вторинної кінцевої точки дослідження в групах Бемфола та Гонал-ф в обох циклах лікування суттєво не відрізнявся. Хоча проведене дослідження не було спроможне оцінити суттєві відмінності в частоті клінічної вагітності, однак різниця у 8% в її частоті в першому

Таблиця 3. Середні рівні антифолітропінових антитіл (повний набір аналізів)

Група лікування	Візит	Фактичні значення (reMO)		
		n	Середнє	СВ
Цикл лікування 1				
Бемфола	Вихідний рівень	247	42,2	43,87
	Через 3 тижні після лікування ФСГ	219	40,4	43,80
	Через 8 тижнів після лікування ФСГ	192	42,2	42,07
Гонал-ф	Вихідний рівень	121	39,6	30,36
	Через 3 тижні після лікування ФСГ	106	39,6	30,47
	Через 8 тижнів після лікування ФСГ	114	38,8	29,40
Цикл лікування 2				
Бемфола	Вихідний рівень	72	37,8	30,52
	Через 3 тижні після лікування ФСГ	67	38,6	30,74
	Через 8 тижнів після лікування ФСГ	58	41,8	32,17
Гонал-ф	Вихідний рівень	37	35,5	21,55
	Через 3 тижні після лікування ФСГ	33	35,2	22,32
	Через 8 тижнів після лікування ФСГ	35	37,9	25,37

циклі лікування була на користь Гонал-ф, а різниця в 10,7% у другому циклі лікування – на користь Бемфола. Зважаючи на те, що в першому циклі лікування у групі Гонал-ф показник переносу бластоцисти на 5-й день був дещо вищим у порівнянні з групою Бемфола (37,4% проти 30,5%), це могло зумовити незначні відмінності в частоті клінічної вагітності та рівня народжуваності в даному дослідженні (табл. 2). Для подальшого документування цих кінцевих точок необхідні додаткові клінічні випробування.

Біоподібність Бемфола та Гонал-ф для різних параметрів ефективності поєднувалася з профілем безпеки, що узгоджується з іншими дослідженнями в цій клінічній ситуації (Recombinant Human FSH Study Group, 1995; Bergh et al., 1997; Frydman et al., 2000; Schats et al., 2000; Balen et al., 2007). Крім того, лікування Бемфола не призвело до підвищення імуногенності порівняно з контрольним порівняльним препаратом Гонал-ф. У першому циклі лікування результати між протоколом та аналізом «наміру лікувати» збігалися, підтверджуючи тим самим надійність даних.

EMA схвалила препарат Бемфола на основі результатів даного дослідження, які показали, що Бемфола відповідає вимогам щодо ефективності та безпеки як препарат ФСГ, який застосовується в процедурах ЕКО. Оскільки біопрепарати, включаючи біосиміляри, є біологічними продуктами, отриманими рекомбінантними методами з клітинних ліній людини або тварин, оцінка структури глікозилювання, що була запропонована як основна причина побічних явищ, представляє особливий інтерес для органів охорони здоров'я, медичних працівників і пацієнтів. Подібні результати безпеки дослідження FIN3001 у поєднанні з порівняльними фізико-хімічними профілями Бемфола та Гонал-ф вказують на те, що можливі відмінності в характері глікозилювання двох молекул не мають клінічних наслідків. Розмір когорти дослідження був визначений на основі первинної кінцевої точки отриманих ооцитів, і отже, занадто малий, щоб виявити суттєву різницю

в будь-яких вторинних кінцевих точках, таких як вагітність, а відтак, необхідні подальші дослідження, щоб оцінити їх як первинні кінцеві точки.

Використаний протокол фіксованої дози ФСГ має сильні сторони, але також має і обмеження. Метою цього дослідження було показати справжнє порівняння основних кінцевих точок. Протокол із фіксованою дозою підтримує цей підхід, оскільки протоколи в центрах менш схильні до стимуляції ФСГ, як це мало б бути в разі дозволу на адаптацію дози. Однак обмеженням такого підходу є те, що оптимізація дози ФСГ у разі несподівано низької відповіді була неможливою. У цьому відношенні мета клінічного дослідження не повністю відповідає звичним цілям клінічної практики.

Таким чином, продемонстрована в цьому дослідженні клінічна еквівалентність Бемфола до порівняльного препарату Гонал-ф свідчить про те, що Бемфола як перший біосиміляр ФСГ на фармацевтичному ринку може стати звичною альтернативою препарату Гонал-ф.

Фінансування та конфлікт інтересів

Дослідження повністю профінансовано компанією Finox AG; конфлікт інтересів відсутній.

Список використаних джерел можна знайти за адресою:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472648315000474>



III ФАЗА БАГАТОЦЕНТРОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ З ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ Й БЕЗПЕКИ ПРЕПАРАТІВ БЕМФОЛА® ТА ГОНАЛ-Ф® У ЖІНОК, ЯКИМ ПРОВОДЯТЬ СТИМУЛЯЦІЮ ЯЄЧНИКІВ ДЛЯ IVF

M. Rettenbacher, компанія Finox AG, Бургдорф, Швейцарія

A.N. Andersen, Національна королівська лікарня, Університетська лікарня Копенгагена, Клініка фертильності, Копенгаген, Данія

J.A. Garcia-Velasco, Клініка фертильності Мадрида, Мадрид, Іспанія

та інші автори

Бемфола (фолітропін α) — новий рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон, який має фармакологічний профіль, порівнянний із Гонал-ф для чинного стандарту стимуляції яєчників. III фаза рандомізованого багатоцентрового дослідження серед жінок, яким проводили запліднення *in vitro* або інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперми ($n = 372$), показало, що Бемфола має такі ж профілі ефективності та безпеки, як і Гонал-ф. Жінки віком 20–38 років були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для прийому одноразової добової підшкірної дози 150 МО Бемфола або Гонал-ф. У цьому дослідженні перевірено еквівалентність кількості отриманих ооцитів із використанням заздалегідь визначеної межі клінічної еквівалентності $\pm 2,9$ ооцита.

Порівняно з Гонал-ф лікування Бемфола призвело до статистично еквівалентної кількості отриманих ооцитів ($10,8 \pm 5,11$ для Бемфола проти $10,6 \pm 6,06$ для Гонал-ф, середня різниця склала 0,27 ооцита, 95% довірчий інтервал: $-1,34-1,32$). Отримано аналогічний показник клінічної вагітності після перенесення ембріонів у першому та другому циклах (40,2% і 38,5% для Бемфола і 48,2% та 27,8% для Гонал-ф відповідно). Жодної різниці в частоті тяжкого синдрому гіперстимуляції яєчників між групами лікування не спостерігалось (Бемфола — 0,8%; Гонал-ф — 0,8%). Це дослідження демонструє схожі профілі клінічної ефективності та безпеки Бемфола і Гонал-ф, припускаючи, що Бемфола може бути відповідною альтернативою в протоколах стимуляції яєчників.

Ключові слова: запліднення *in vitro*, інтрацитоплазматична ін'єкція сперми, вилучені ооцити, стимуляція яєчників, рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон.

A MULTI-CENTRE PHASE 3 STUDY COMPARING EFFICACY AND SAFETY OF BEMFOLA® VERSUS GONAL-F® IN WOMEN UNDERGOING OVARIAN STIMULATION FOR IVF

M. Rettenbacher, Finox AG, Burgdorf, Switzerland

A.N. Andersen, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Fertility Clinic, Copenhagen, Denmark

J.A. Garcia-Velasco, IVI Madrid, Madrid, Spain

and other authors

Bemfola (follitropin alfa) (Finox AG, Switzerland), a new recombinant FSH, has a comparable pharmacological profile to that of Gonal-f (Merck Serono, Germany), the current standard for ovarian stimulation. A randomized, multi-centre, Phase 3 study in women undergoing IVF or intracytoplasmic sperm injection ($n = 372$) showed Bemfola yielding similar efficacy and safety profiles to Gonal-f. Women aged 20–38 years of age were randomized 2:1 to receive a single, daily, subcutaneous 150 IU dose of either Bemfola or Gonal-f. This study tested equivalence in the number of retrieved oocytes using a pre-determined clinical equivalence margin of ± 2.9 oocytes.

Compared with Gonal-f, Bemfola treatment resulted in a statistically equivalent number of retrieved oocytes (Bemfola 10.8 ± 5.11 versus Gonal-f 10.6 ± 6.06 , mean difference: 0.27 oocytes, 95% confidence interval: $-1.34-1.32$) as well as a similar clinical pregnancy rate per embryo transfer in first and second cycles (Bemfola: 40.2% and 38.5%, respectively; Gonal-f: 48.2% and 27.8%, respectively). No difference in severe ovarian hyperstimulation syndrome was observed between treatment groups (Bemfola: 0.8%; Gonal-f: 0.8%). This study demonstrates similar clinical efficacy and safety profiles between Bemfola and Gonal-f, and suggests that Bemfola can be an appropriate alternative in ovarian stimulation protocols.

Keywords: IVF, ICSI, oocytes retrieved, ovarian stimulation, r-FSH.

III ФАЗА МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО СРАВНЕНИЮ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ БЕМФОЛА® И ГОНАЛ-Ф® У ЖЕНЩИН, КОТОРЫМ ПРОВОДЯТ СТИМУЛЯЦИЮ ОВУЛЯЦИИ ДЛЯ IVF

M. Rettenbacher, компания Finox AG, Бургдорф, Швейцария

A.N. Andersen, Национальная королевская больница, Университетская больница Копенгагена, Клиника фертильности, Копенгаген, Дания

J.A. Garcia-Velasco, Клиника фертильности Мадрид, Мадрид, Испания

и другие

Бемфола (фолитропін α) (Finox AG, Швейцарія) — новий рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон, який має фармакологічний профіль, порівнянний з Гонал-ф (Merck Serono, Німеччина) для діючого стандарту стимуляції яєчників. III фаза рандомізованого багатоцентрового дослідження серед жінок, яким проводили оплодотворення *in vitro* або інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперми ($n = 372$), показало, що Бемфола має такі ж профілі ефективності та безпеки, як і Гонал-ф. Жінки в віці 20–38 років були рандомізовані у співвідношенні 2:1 для приєму однократної суточної підшкірної дози 150 МЕ Бемфола або Гонал-ф. В цьому дослідженні перевірено еквівалентність кількості отриманих ооцитів з використанням заздалегідь визначеної межі клінічної еквівалентності $\pm 2,9$ ооцита.

По порівнянню з Гонал-ф лікування Бемфола привело до статистично еквівалентного кількості отриманих ооцитів ($10,8 \pm 5,11$ для Бемфола проти $10,6 \pm 6,06$ для Гонал-ф, середня різниця склала 0,27 ооцита, 95% довірчий інтервал: $-1,34-1,32$). Отримано аналогічний показник клінічної вагітності після переносу ембріонів у першому та другому циклах (40,2% і 38,5% для Бемфола і 48,2% та 27,8% для Гонал-ф відповідно). Жодної різниці в частоті тяжкого синдрому гіперстимуляції яєчників між групами лікування не спостерігалось (Бемфола — 0,8%; Гонал-ф — 0,8%). Це дослідження демонструє схожі профілі клінічної ефективності та безпеки Бемфола і Гонал-ф, припускаючи, що Бемфола може бути відповідною альтернативою в протоколах стимуляції яєчників.

Ключевые слова: оплодотворение *in vitro*, інтрацитоплазматична ін'єкція сперми, із'яття ооцити, стимуляція яєчників, рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон.