(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 048498 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.12.05

(21) Номер заявки
202293097

(22) Дата подачи заявки
2020.06.26

(51) Int. Cl. ***A61K 38/24*** (2006.01)
A61P 5/06 (2006.01)

(54) HP-hMG ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

(43) **2023.02.20**
(86) **PCT/US2020/039745**
(87) **WO 2021/262186 2021.12.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ФЕРРИНГ Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Хейзер Патрик (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(56) VUONG LAN N. ET AL.: "Live births after oocyte in vitro maturation with a prematuration step in women with polycystic ovary syndrome", JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS, PLENUM PUBLISHING, US, vol. 37, no. 2, 4 January 2020 (2020-01-04), pages 347-357, XP037050746, ISSN: 1058-0468, DOI:10.1007/S10815-019-01677-6 [retrieved on 2020-01-04], the whole document, See esp. p. 349, the sentence bridgeing left and right column, and p. 350, 2nd paragraph, lines 6-8

WALLACH EDWARD E ET AL.: "Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and outcome with in vitro fertilization", FERTILITY AND STERILITY, vol. 65, no. 1, 4 January 2020 (2020-01-04), pages 1-10, XP029524561, ISSN: 0015-0282, DOI:10.1016/50015-0282(16)58017-0, page 5, left-hand column, paragraph 2

DATABASE BIOSIS [Online]; Biosciences information service, philadelphia, PA, US; 1981, KEMMANN E ET AL.: "INDUCTION OF OVULATION WITH MENOTROPINS IN WOMEN WITH POLY CYSTIC OVARY SYNDROME", XP002802364, Database accession no. PREV198273027247, abstract & American journal of obstetrics and gynecology, vol. 141, no. 1, 1981, pages 58-64, ISSN: 0002-9378

WO-A1-2016135221

ARCE JOAN-CARLES ET AL.: "The rate of high ovarian response in women identified at risk by a high serum AMH level is influenced by the type of gonadotropin", GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY, vol. 30, no. 6, 19 June 2014 (2014-06-19), pages 444-450, XP055784562, GB ISSN: 0951-3590, DOI:10.3109/09513590.2014.892066, abstract, page 445, left-hand column, paragraph 2, tables 1,2

A. LA MARCA ET AL.: "Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology", HUMAN REPRODUCTION, vol. 22, no. 3, 7 December 2006 (2006-12-07), pages 766-771, XP055285184, GB ISSN: 0268-1161, DOI: 10.1093/humrep/del421, the whole document

SAAD A AMER ET AL.: "The influence of circulating anti-Müllerian hormone on ovarian responsiveness to ovulation induction with gonadotrophins in women with polycystic ovarian syndrome: a pilot study", REPRODUCTIVE BIOLOGY AND ENDOCRINOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD, GB, vol. 11, no. 1, 17 December 2013 (2013-12-17), page 115, XP021171351, ISSN: 1477-7827, DOI: 10.1186/1477-7827-11-115, the whole document

ARCE JOAN-CARLES ET AL.: "Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients", FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 99, no. 6, 5 February 2013 (2013-02-05), page 1644, XP028591395, ISSN: 0015-0282, DOI:10.1016/J.FERTNSTERT.2012.12.048, the whole document

S. ZIEBE ET AL.: "Influence of ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH on embryo quality parameters in patients undergoing IVF", HUMAN REPRODUCTION, vol. 22, no. 9, 28 June 2007 (2007-06-28), pages 2404-2413, XP055208240, ISSN: 0268-1161, DOI:10.1093/humrep/dem221, the whole document

ANGELINE N. BELTSOS ET AL.: "Patients? administration preferences: progesterone vaginal insert (Endometrin?) compared to intramuscular progesterone for Luteal phase support", REPRODUCTIVE HEALTH, BIOMED CENTRAL, London, GB, vol. 11, no. 1, 11 November 2014 (2014-11-11), page 78, XP021220668, ISSN: 1742-4755, DOI:10.1186/1742-4755-11-78, the whole document

(57) В изобретении описываются композиции и способы вспомогательной репродуктивной технологии с применением высокоочищенного менотропина (HP-hMG) для стимуляции развития фолликулов, особенно у женщин, которые имели диагноз олигоовуляция и/или PCOS и которые характеризуются прогнозом высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников.

048498 B1

048498 B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение, описанное в данном документе, относится к вспомогательной репродуктивной технологии. В частности, в данном документе описываются композиции и способы лечения бесплодия, в том числе способы контролируемой стимуляции яичников, которые могут быть особенно применимы для женщин, у которых наблюдается олигоовуляция и/или которые имеют синдром поликистозных яичников (PCOS) и у которых спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников.

Уровень техники изобретения

Процедуры вспомогательной репродуктивной технологии (ART) обычно включают стимуляцию развития и созревания яйцеклеток, забор яйцеклеток из яичников женщины, соединение их со сперматозоидами in vitro и перенос их в матку женщины (донора или другой женщины). Успеху ART препятствуют материнские и перинатальные риски, связанные со стимуляцией развития и созревания яйцеклетки, такие как синдром гиперстимуляции яичников (OHSS) и внематочная беременность. Другие проблемы, возникающие при ART, связаны с получением качественных эмбрионов и эуплоидных бластоцист для поддержания частоты продолжающейся беременности и частоты живорождения.

Для контролируемой стимуляции яичников (COS) применялись гонадотропины, такие как менотропин (например, менопаузальный гонадотропин человека или hMG), фолликулостимулирующий гормон (FSH) и лютеинизирующий гормон (LH), и в последнее время стали применять высокоочищенный менотропин (HP-hMG) и рекомбинантный FSH человека (rFSH). HP-hMG обеспечивает активность FSH и экзогенного LH, в основном в форме хорионического гонадотропина человека (hCG). Эффективность протоколов стимуляции яичников может быть повышена с применением агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH) длительного действия или антагонистов GnRH для контроля цикла. См., например, Devroey et al., Fertility and Sterility 97: 561-71 (2012). Ziebe et al., Human Reproduction 22(9) 2404-13 (2007), сообщили, что применение HP-hMG по сравнению с rFSH может повлиять на морфологию эмбрионов, и отметили улучшение показателей имплантации, частоты продолжающейся беременности и живорождения среди эмбрионов высшего качества (на основании визуальной оценки), полученных при стимуляции с помощью HP-hMG по сравнению с rFSH (GONAL-F), полученным из клеток яичника китайского хомячка (клеток CHO).

Поскольку ответы пациентов на стимуляцию яичников сильно варьируют, виды лечения зачастую подбирают индивидуально. Например, индивидуализация может быть основана на спрогнозированном ответе яичников на стимуляцию гонадотропином, при этом предполагается плохой, нормальный или высокий ответ. К пациентам с высокой степенью ответа яичников обычно относят женщин, у которых образуется большое количество развивающихся фолликулов после стандартного протокола контролируемой стимуляции яичников (COS). Хотя такие пациенты обычно считаются хорошими кандидатами для ART, высокая степень ответа яичников может быть связана с более низкой частотой имплантации и более высокой частотой выкидышей, что тем самым снижает шанс на успешный исход по сравнению с нормальным ответом яичников. Эти пациенты, у которых спрогнозирована высокая степень ответа, также подвержены большему риску развития OHSS и связанных с ним осложнений.

Усилия по разработке усовершенствованных способов ART для пациентов, у которых спрогнозирована высокая степень ответа, включают изучение более мягких протоколов стимуляции. Например, Rubio et al., Human Reproduction 25(9): 2290-97 (2010), сообщили, что снижение дозы гонадотропина, вводимого пациентам, у которых спрогнозирована высокая степень ответа, может улучшить частоту оплодотворения и качество эмбрионов, хотя более низкие дозы приводили к получению меньшего количества ооцитов. При других попытках рассматривался вопрос о том, влияет ли на результаты конкретный применяемый гонадотропин. Например, Arce et al., Gyn. Endocrin. 30(6): 444-50 (2014), сообщили, что среди пациентов, у которых спрогнозирована высокая степень ответа (субъектов, имеющих AMH больше или равняется 5,2 нг/мл) в группе со стимуляцией с помощью rFSH, полученного из клеток CHO (GONAL-F), было получено значительно больше ооцитов, но частота живорождения за цикл была значительно ниже по сравнению с группой со стимуляцией с помощью HP-hMG (20% против 33% в клиническом исследовании MERIT "агонист длительного действия"; 23% против 34% в испытании MEGASET "антагонист"); см. также La Marca et al., Fertility and Sterility O-169 (2012) (там же).

У женщины со средним менструальным циклом, как правило, наблюдается овуляция или высвобождение зрелой яйцеклетки один раз в месяц, приблизительно в середине ее цикла. Олигоовуляция относится к случаю, когда овуляция происходит нечасто или нерегулярно, и обычно классифицируется по наличию восьми (8) или менее менструальных циклов (периодов) в году. Олигоовуляция является одной из наиболее распространенных причин бесплодия у женщин.

Существует потребность в усовершенствованных способах вспомогательной репродуктивной технологии, особенно для женщин, у которых наблюдается олигоовуляция и/или которые имеют синдром поликистозных яичников (PCOS) и у которых спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников.

Сущность изобретения

Описываемые в данном документе композиции и способы основаны на удивительном и неожидан-

ном открытии того, что пациенты, которые испытывают олигоовуляцию, в том числе женщины, у которых наблюдается олигоовуляция по причине PCOS и у которых спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников (например, характеризующиеся прогнозом высокой степени ответа), и которые проходят лечение бесплодия согласно протоколу контролируемой стимуляции яичников, который предусматривает применение hMG в качестве гонадотропина, характеризуются значительно более высокой частотой продолжающейся беременности по сравнению с пациентами, которые проходят лечение бесплодия согласно протоколу контролируемой стимуляции яичников, который предусматривает применение rFSH в качестве гонадотропина. Другими словами, описываемые в данном документе композиции и способы основаны на удивительном и неожиданном открытии того, что отбор пациентов, имеющих диагноз олигоовуляция (в том числе женщин имеющих диагноз олигоовуляция и PCOS), которые представляют собой пациентов, у которых спрогнозирована высокая степень ответа (в том числе пациентов, которые имеют повышенные исходные уровни AMH, эстрадиола, LH и/или тестостерона, как раскрыто в данном документе) для лечения бесплодия контролируемой стимуляцией яичников посредством HP-hMG, но не rFSH, поскольку гонадотропин может быть ассоциирован с более высокой частотой продолжающейся беременности.

В данном документе предусмотрены композиции, содержащие высокоочищенный менотропин (HP-hMG), для применения в лечении бесплодия, необязательно путем контролируемой стимуляции яичников, у пациента с синдромом поликистозных яичников (PCOS), где пациент характеризуется уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, составляющим больше 35,7±0,5 пмоль/л или равным таковому (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией.

Также в данном документе предусмотрены композиции, содержащие высокоочищенный менотропин (HP-hMG), для применения в лечении бесплодия, необязательно путем контролируемой стимуляции яичников, у пациента с олигоовуляцией, обусловленной синдромом поликистозных яичников (PCOS), где пациент характеризуется уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией.

В любых вариантах осуществления композиция для применения может содержать от 75 до 450 МЕ HP-hMG. В любых вариантах осуществления лечение бесплодия может включать введение пациенту суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения.

В любых вариантах осуществления лечение бесплодия может включать идентификацию (например, диагностирование) пациента, который характеризуется: (a) уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией и (b) уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л (например, уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 150 пмоль/л) перед лечением/стимуляцией, и необязательно дополнительно характеризуется одним или обоими из (c) уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,10 нмоль/л (например, уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,14 нмоль/л) перед лечением/стимуляцией, и (d) уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, который больше или равняется 7 ед/л (например, уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, который больше или равняется 7,55 ед/л) перед лечением/стимуляцией, и введение пациенту суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения.

Также предусмотрены композиции, содержащие высокоочищенный менотропин (HP-hMG), для применения в лечении бесплодия, необязательно путем контролируемой стимуляции яичников, у пациента с синдромом поликистозных яичников (PCOS) и уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, при этом лечение предусматривает идентификацию (например, диагностирование) пациента с PCOS, который характеризуется уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, и введение пациенту суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере по дня 5 лечения.

Также предусмотрены композиции, содержащие высокоочищенный менотропин (HP-hMG), для применения в лечении бесплодия, необязательно путем контролируемой стимуляции яичников, у пациента с олигоовуляцией, обусловленной синдромом поликистозных яичников (PCOS), и уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, при этом лечение включает идентификацию

(например, диагностирование) пациента с олигоовуляцией, обусловленной PCOS, который характеризуется уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, и введение пациенту суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения.

В любых вариантах осуществления лечение бесплодия может включать идентификацию (например, диагностирование) пациента, который характеризуется: (a) уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, и (b) уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л (например, уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 150 пмоль/л) перед лечением/стимуляцией, и необязательно дополнительно характеризуется одним или обоими из (c) уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,10 нмоль/л (например, уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,14 нмоль/л) перед лечением/стимуляцией, и (d) уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, который больше или равняется 7 ед/л (например, уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, который больше или равняется 7,55 ед/л) перед лечением/стимуляцией; и введение пациенту суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения.

Что касается композиций для применения, раскрываемых в данном документе, лечение бесплодия, раскрытое в данном документе, повышает частоту продолжающейся беременности по сравнению с лечением рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (rFSH).

В любых вариантах осуществления композиций для применения, раскрытых в данном документе, лечение может дополнительно включать обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов путем введения hCG или агониста GnRH, необязательно дополненного hCG.

В любом варианте осуществления композиций для применения, раскрытых в данном документе, лечение можно осуществлять способом свежего переноса, дополнительно включающим извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку.

В любом варианте осуществления композиций для применения, раскрытых в данном документе, лечение можно осуществлять способом замороженного переноса, дополнительно включающим извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной или нескольких или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

В любом варианте осуществления композиций для применения, раскрытых в данном документе, лечение может дополнительно включать извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких ооцитов, оплодотворение одного или нескольких или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение одного или нескольких или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной или нескольких или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

В любом варианте осуществления композиций для применения, раскрытых в данном документе, лечение может дополнительно включать стадию введения антагониста GnRH, начиная со дня 6 лечения.

В любом варианте осуществления композиций для применения, раскрытых в данном документе, пациент не является ановуляторным, возраст пациента составляет 21-35 лет и пациент характеризуется BMI, составляющим 18-30 кг/м^2 в начале лечения.

Также предусмотрены способы вспомогательной репродуктивной технологии для лечения женщины, имеющей диагноз одного или обоих из олигоовуляции и PCOS и с прогнозом высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, включающие идентификацию женщины как

имеющей диагноз одного или обоих из олигоовуляции и PCOS и как характеризующейся уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), и проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения идентифицированной женщине количества высокоочищенного менотропина (HP-hMG), эффективного для стимуляции развития фолликулов. В некоторых вариантах осуществления женщину идентифицируют как имеющую диагноз олигоовуляция. В некоторых вариантах осуществления женщину идентифицируют как имеющую диагноз олигоовуляция, обусловленная PCOS. В некоторых вариантах осуществления женщину идентифицируют как имеющую диагноз PCOS. В некоторых вариантах осуществления женщину идентифицируют как имеющую диагноз олигоовуляция и PCOS. Способы могут дополнительно включать идентификацию женщины как характеризующейся одним или несколькими из (i) уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, составляющего 7 Ед/л или больше перед лечением/стимуляцией, (ii) уровня тестостерона в сыворотке крови, составляющего 1,10 нмоль/л или больше перед лечением/стимуляцией, и (iii) уровня эстрадиола в сыворотке крови, составляющего 145 пмоль/л или больше перед лечением/стимуляцией. Способы эффективны для повышения частоты продолжающейся беременности после оплодотворения in vitro по сравнению с лечением/контролируемой стимуляцией яичников путем введения рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH).

HP-hMG можно вводить в дозе, составляющей от 75 до 450 ME hMG в сутки. HP-hMG можно вводить в дозе, составляющей 150 ME hMG в сутки, например, от дня 1 до по меньшей мере дня 5 лечения.

Способы могут дополнительно включать введение антагониста гонадотропин-рилизинг гормона (антагониста GnRH), начиная со дня 6 лечения/стимуляции.

Способы могут дополнительно включать обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов путем введения хорионического гонадотропина человека (hCG) или агониста гонадотропин-рилизинг гормона (агониста GnRH), необязательно дополненного hCG.

Способы могут дополнительно включать одно из: (a) извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или (b) извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной или нескольких или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку; или (c) извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких ооцитов, оплодотворение одного или нескольких или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или (d) извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение одного или нескольких или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной или нескольких или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

Женщина может быть ановуляторной, возраст женщины составляет 21-35 лет и женщина характеризуется BMI составляющим 18-30 кг/м^2 в начале лечения.

Также в данном документе предусмотрено применение HP-hMG в изготовлении лекарственного препарата для лечения бесплодия у женщины, идентифицированной как имеющей диагноз олигоовуляция и/или PCOS, которая характеризуется уровнем AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, где лечение включает введение идентифицированной женщине количества высокоочищенного менотропина (HP-hMG), эффективного для стимуляции развития фолликулов. Лечение может дополнительно включать перед введением идентификацию женщины как характеризующейся одним или несколькими из (i) уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, составляющего 7 Ед/л или больше, перед лечением/стимуляцией, (ii) уровня тестостерона в сыворотке крови, составляющего 1,10 нмоль/л или больше перед лечением/стимуляцией, и (iii) уровня эстрадиола в сыворотке крови, составляющего 145 пмоль/л или больше перед лечением/стимуляцией. Лечение является эффективным для повышения частоты продолжающейся беременности после оплодотворения in vitro по сравнению с лечением/стимуляцией путем введения рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH).

Вышеприведенное общее описание является иллюстративным и пояснительным и предназначено

для дальнейшего объяснения настоящего изобретения. Для глубокого понимания настоящего изобретения приводится ссылка на следующее подробное описание.

Другие цели, преимущества и новые признаки будут очевидны специалистам в данной области техники из следующего подробного описания.

Подробное описание

В данном документе описаны способы вспомогательной репродуктивной технологии, например, способы лечения бесплодия у пациентов, которые имеют диагноз олигоовуляция и/или PCOS. В частности, в данном документе описаны способы контролируемой стимуляции яичников (COS), которые могут быть особенно применимы для женщин, которые имеют диагноз олигоовуляция и/или PCOS (в том числе женщин, у которых наблюдается олигоовуляция по причине PCOS или у которых диагностирована олигоовуляция и PCOS) и у которых спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников (например, характеризующиеся прогнозом высокой степени ответа), в том числе женщин с исходными уровнями AMH, эстрадиола, LH и/или тестостерона, которые раскрыты в данном документе. Как показано в примере 1, способы применимы для повышения частоты продолжающейся беременности.

Настоящее изобретение основано на неожиданном обнаружении автором настоящего изобретения того, что применение высокоочищенного менотропина (HP-hMG) для лечения COS у пациентов, характеризующихся прогнозом высокой степени ответа, которые имеют диагноз олигоовуляция (в том числе женщины, у которых наблюдается олигоовуляция по причине PCOS), улучшает частоту продолжающейся беременности. Как указано в представленном ниже примере 1, у пациентов, характеризующихся прогнозом высокой степени ответа, которые имеют диагноз олигоовуляция (в том числе женщин, у которых наблюдается олигоовуляция по причине PCOS) и получавших лечение с помощью HP-hMG в качестве гонадотропина (N=50), частота продолжающейся беременности была на 19,2% выше (95% доверительный интервал, 1,2-37,3%) по сравнению с получавшими лечение с помощью rFSH в качестве гонадотропина (N=56). Данные пациенты характеризовались исходными уровнями AMH в сыворотке крови, которые больше или равняются 35,7 пмоль/л (больше или равняются 5,0 нг/мл), LH, которые больше или равняются 7 Ед/л, тестостерона, которые больше или равняются 1,10 нмоль/л, и исходными уровнями эстрадиола в сыворотке крови, которые больше или равняются 145 пмоль/л. Как рассмотрено в представленном ниже примере 1, на основании, например, их уровней AMH, эстрадиола, LH и тестостерона в сыворотке крови, вероятно, что данная популяция пациентов включала пациентов с PCOS, например, пациентов, у которых олигоовуляция была по причине PCOS. На основании данных результатов раскрытые в данном документе композиции и способы основаны на отборе пациентов, характеризующихся прогнозом высокой степени ответа, которые имеют диагноз олигоовуляция и/или PCOS, в том числе пациентов, характеризующихся прогнозом высокой степени ответа, которые имеют диагноз олигоовуляция и/или PCOS, характеризующихся исходными уровнями в сыворотке крови AMH, которые больше или равняются 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняются 5,0±0,2 нг/мл), эстрадиола, которые больше или равняются 145 пмоль/л, LH, которые больше или равняются 7 Ед/л, и/или тестостерона, которые больше или равняются 1,10 нмоль/л, для лечения с помощью HP-hMG, но не FSH, с целью достижения более высокой частоты продолжающейся беременности.

Определения

Технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют значения, обычно понимаемые специалистом в области вспомогательной репродуктивной технологии, к которой относится настоящее изобретение, если не указано иное. В данном документе приведены ссылки на различные методологии, известные специалистам в данной области техники. Если не указано иное, любые подходящие материалы и/или способы, известные специалистам в данной области техники, можно использовать для осуществления настоящего изобретения. Однако, описаны конкретные материалы и способы. Материалы, реагенты и т.п., на которые приводится ссылка в нижеизложенных описании и примерах, можно получить из коммерческих источников, если не указано иное.

Применяемые в данном документе формы единственного числа обозначают как единственное, так и множественное число, если явно не указана только форма единственного числа.

Применяемый в данном документе термин "приблизительно" означает, что число или диапазон не ограничены точным числом или установленным диапазоном, но охватываются диапазоны около изложенного числа или диапазона, которые будет понятны специалистам в данной области техники в зависимости от контекста, в котором число или диапазон применяются. Если иное не очевидно из контекста или условного обозначения в данной области техники, "приблизительно" означает до плюс или минус 10% конкретного значения.

Применяемый в данном документе термин "олигоовуляция" относится к нечастой или нерегулярной овуляции, составляющей восемь (8) или менее менструальных циклов (периодов) в год, в том числе к женщинам с циклами, составляющими больше 31 день или равными таковому. Применяемые в данном документе фразы пациент "с идентифицированной олигоовуляцией" или "имеющий диагноз олигоовуляция" и пациент "с олигоовуляцией" применяются взаимозаменяемо для обозначения пациента, который имеет 8 или менее менструальных циклов (периодов) в году, и исключает ановуляторных пациентов.

Олигоовуляция является одной из наиболее распространенных причин бесплодия у женщин.

Применяемый в данном документе термин "ановуляторная" или "ановуляция" относится к пациенту, яичники которого не выделяют ооцит во время менструального цикла. Таким образом, овуляция не происходит. Хроническая ановуляция является распространенной причиной бесплодия. В целом, пациент для описываемых в данном документе композиций и способов не является ановуляторным пациентом.

Как применяется в данном документе, "синдром поликистозных яичников" или "PCOS" относится к гормональному нарушению, характеризующемуся двумя или несколькими из повышенных уровней тестостерона, поликистозных яичников и овуляторной дисфункции (такой как нечастые, нерегулярные и/или продолжительные менструальные циклы). PCOS можно диагностировать в соответствии с Роттердамскими критериями на основании наличия по меньшей мере двух из (i) гиперандрогении, (ii) овуляторной дисфункции и (iii) поликистозных яичников, при исключении других причин гиперандрогении или овуляторной дисфункции.

Как применяется в данном документе, "продолжающаяся беременность" относится к беременности с жизнеспособным плодом и определяемым сердцебиением плода на 10-11 неделе беременности, например, на 8-9 неделе после переноса бластоцисты/эмбриона.

Как применяется в данном документе, "клиническая беременность" относится к беременности и определяемому сердцебиению плода на 5-6 неделе беременности, например, на 3-4 неделе после переноса бластоцисты/эмбриона.

Как применяется в данном документе, "женщина" относится к взрослому человеку женского пола. Как правило, женщина, получающая лечение в соответствии с композициями и способами, описанными в данном документе, ее возраст составляет 35 лет или моложе, женщина характеризуется уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано в Arce et al., Fertility и Sterility 99: 1644-53 (2013), или эквивалентный уровень AMH, определенный другим способом, и BMI 30 кг/м^2 или меньше. В некоторых вариантах осуществления женщину, получающую лечение в соответствии с композициями и способами, описанными в данном документе, до лечения идентифицируют как женщину в возрасте 21-35 лет. В некоторых вариантах осуществления женщину, получающую лечение в соответствии с композициями и способами, описанными в данном документе, до лечения идентифицируют как женщину в возрасте 35 лет или моложе, или 34 года или моложе. В некоторых вариантах осуществления женщину, получающую лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, до лечения идентифицируют как женщину в возрасте 21-34 года, или 21-33 года, или 21-32 года, или 21-31 года. В некоторых вариантах осуществления женщину, получающую лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, до лечения идентифицируют как имеющую BMI 18-30 кг/м^2. В некоторых вариантах осуществления женщину, получающую лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, до лечения идентифицируют как имеющую BMI 38 кг/м^2 или меньше, 36 кг/м^2 или меньше, 34 кг/м^2 или меньше, 32 кг/м^2 или меньше, 30 кг/м^2 или меньше, или 28 кг/м^2 или меньше, например BMI 18-38, 18-36, 18-34, 18-32, 18-30 или 18-28 кг/м^2. В некоторых вариантах осуществления женщину, получающую лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, идентифицируют как имеющую BMI 18-25 кг/м^2, 18-26 кг/м^2, 18-27 кг/м^2, 18-28 кг/м^2, 18-29 кг/м^2 или 18-30 кг/м^2.

Как применяется в данном документе, субъекты, классифицируемые как "характеризующиеся прогнозом высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников" или как "пациенты, у которых спрогнозирована высокая степень ответа", относятся к женщинам, у которых, вероятно, образуется большое количество фолликулов или ооцитов в соответствии со стандартным протоколом контролируемой стимуляции яичников (COS), например, к женщинам с более чем средней вероятностью производства 15 или более ооцитов. Женщины могут быть идентифицированы как характеризующиеся прогнозом высокой степени ответа, если у них образовывалось 15 или больше ооцитов в предыдущем цикле ART, например, при предыдущем лечении с помощью COS. В качестве дополнения или альтернативы, женщины могут быть идентифицированы как характеризующиеся прогнозом высокой степени ответа, если считается, что они подвержены риску развития OHSS. В качестве дополнения или альтернативы женщины могут быть идентифицированы как характеризующиеся прогнозом высокой степени ответа, если у них уровень антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), например уровень AMH в сыворотке крови больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано в Arce et al., Fertility and Sterility 99: 1644-53 (2013), или эквивалентный уровень AMH, определенный другим способом.

Применяемый в данном документе термин "менотропин" включает менопаузальный гонадотропин человека или "hMG", в том числе "высокоочищенный менотропин" или "HP-hMG". Применяемые в данном документе термины "высокоочищенный менотропин" и "HP-hMG" относятся к высокоочищенному продукту hMG, который включает активность как фолликулостимулирующего гормона (FSH), так и лю-

теинизирующего гормона (LH), управляемого хорионическим гонадотропином человека (hCG), в том числе к продуктам hMG, в которых большая часть активности LH обеспечивается hCG, включая продукты, в которых 90% или больше или 95% или больше активности LH обеспечивается hCG. См., например, Foutouh et al., Reproductive BioMed. Online, 14(2): 145-47 (2007); Wolfenson et al., Reprod. BioMed. Online, 10(4): 442-54 (2005). В некоторых вариантах осуществления HP-hMG представляет собой продукт HP-hMG, доступный под торговой маркой MENOPUR® от компании Ferring Pharmaceuticals, Inc., который включает активность FSH и управляемого hCG LH, где 95% или больше активности LH обеспечивается hCG (гипофизарным hCG), как определено с помощью иммунореактивности. См., например, Arce и Smitz, Human Fertility, 14(3): 192-99 (2011). После восстановления для применения один флакон MENOPUR® (75 ME HP-hMG) содержит 75 ME активности FSH и 75 ME активности LH, при этом hCG обеспечивает приблизительно 70 ME активности LH.

Применяемый в данном документе термин "агонист GnRH" включает агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), таких как бусерелин (например, SUPRECUR®), лейпрорелин (например, лейпролида ацетат, например, LUPRON®), нафарелин (например, SYNAREL®) и трипторелин (например, TRELSTAR®).

Применяемый в данном документе термин "антагонист GnRH" включает антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), таких как ганиреликса ацетат (например, ORGALUTRAN®) и цетрореликса ацетат (например, CETROTIDE®), которые блокируют действие GnRH путем конкурентного блокирования рецепторов GnRH на гипофизарных гонадотрофах и, таким образом, предотвращают продуцирование/высвобождение гонадотропина и преждевременную овуляцию (выход яйцеклеток).

Применяемая в данном документе фраза "эффективное количество" относится к дозировке, определенной для обеспечения конкретного фармакологического эффекта, для которого лекарственное средство вводится субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Следует подчеркнуть, что терапевтически эффективное количество не всегда будет эффективно при лечении состояний, описанных в данном документе, у данного пациента, даже если такая дозировка считается специалистами в данной области техники терапевтически эффективным количеством. Исключительно в целях удобства иллюстративные дозировки и терапевтически эффективные количества предусмотрены ниже в отношении взрослых субъектов-людей женского пола. Специалист в данной области техники может регулировать такие количества в соответствии со стандартными практиками, как это необходимо для лечения конкретного субъекта и/или состояния/заболевания.

Способы вспомогательной репродуктивной технологии

Описанные в данном документе способы лечения являются применимыми в любых способах репродуктивной технологии, которые предусматривают контролируемую стимуляцию яичников (COS), например, для оплодотворения in vitro, в том числе оплодотворения in vitro путем интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI), в способах, предусматривающих перенос свежих оплодотворенных яйцеклеток (например, бластоцист/эмбрионов), в способах, предусматривающих замораживание оплодотворенных яйцеклеток для последующей имплантации, и в способах, предусматривающих замораживание неоплодотворенных ооцитов для последующего оплодотворения.

Как отмечалось выше, в настоящем изобретении предусматриваются композиции и способы репродуктивной технологии, которые включают применение высокоочищенного менотропина (HP-hMG) в качестве гонадотропина для COS у женщин с олигоовуляцией и/или PCOS (в том числе женщин, у которых наблюдается олигоовуляция по причине PCOS, и женщин, имеющих диагноз олигоовуляция и PCOS), которые характеризуются прогнозом высокой степени ответа яичников на COS и которые подвергаются COS. Как также отмечено выше, для целей композиций и способов, раскрытых в данном документе, женщины могут быть идентифицированы как имеющие прогноз высокой степени ответа яичников на COS, на основании наличия высокой степени ответа яичников в предыдущем цикле ART, например, при предыдущем лечении с помощью COS, или если у них уровень антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), например, уровень AMH в сыворотке крови больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано в Arce et al., Fertility and Sterility 99: 1644-53 (2013), или эквивалентный уровень AMH, определенный другим способом. Уровни AMH в сыворотке крови являются суррогатным маркером функционального резерва фолликулов яичников, и сообщалось о положительной корреляции между уровнями AMH в сыворотке крови и ответом яичников (например, выходом ооцитов). Id. В соответствии с композициями и способами, описанными в данном документе, женщин обычно идентифицируют как характеризующиеся прогнозом высокой степени ответа на основании уровня AMH в сыворотке крови.

Следует принимать во внимание, что в любом примере по настоящему изобретению или в любом варианте осуществления раскрытых в данном документе композиций и способов стадия идентификации (например, диагностики) пациента, который характеризуется уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, может быть заменена или дополнена стадией идентификации перед лече-

нием/стимуляцией, что у пациента выработалось 15 или более ооцитов в предыдущем цикле ART, например, при предыдущем лечении COS, или идентификации перед лечением/стимуляцией пациента, который считается подверженным риску развития OHSS.

Способ вспомогательной репродуктивной технологии, описанный в данном документе, включает проведение контролируемой стимуляции яичников у женщины, имеющей диагноз олигоовуляция и/или PCOS (в том числе женщин, у которых наблюдается олигоовуляция по причине PCOS, и женщин, имеющих диагноз олигоовуляция и PCOS) и характеризующихся прогнозом высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников путем применения HP-hMG для стимуляции развития фолликулов. В любых вариантах осуществления, описанных в данном документе, HP-hMG может представлять собой MENOPUR®.

Способы лечения могут включать перед проведением контролируемой стимуляции яичников идентификацию женщины как имеющей диагноз олигоовуляция и/или PCOS (в том числе олигоовуляция по причине PCOS). Таким образом, в некоторых вариантах осуществления женщину идентифицируют как имеющую диагноз олигоовуляция, в некоторых вариантах осуществления женщину идентифицируют как имеющую диагноз олигоовуляция, обусловленной PCOS, в некоторых вариантах осуществления женщину идентифицируют как имеющую диагноз PCOS и в некоторых вариантах осуществления женщину идентифицируют как имеющую диагноз олигоовуляция и PCOS.

Способы лечения могут дополнительно включать перед проведением контролируемой стимуляции яичников идентификацию женщины как характеризующаяся прогнозом высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников. Таким образом, способ вспомогательной репродуктивной технологии, описанный в данном документе, может включать отбор женщины, имеющей диагноз олигоовуляция и/или PCOS и перед проведением контролируемой стимуляции яичников идентификацию того, что у женщины спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, например, путем определения того, что женщина характеризуется уровнем AMH в сыворотке крови, составляющим 35,7±0,5 пмоль/л или больше (который больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2 или сопоставимым уровнем AMH, измеренным другим способом. В любых вариантах осуществления женщина может характеризоваться уровнем или может быть идентифицирована как характеризующаяся уровнем AMH в сыворотке крови, составляющим 35,7±0,5 пмоль/л или больше (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2 или сопоставимым уровнем AMH, измеренным другим способом. В любых вариантах осуществления пациент (например, женщина) не является ановуляторной женщиной.

Дополнительно или альтернативно, в любых вариантах осуществления женщина может характеризоваться или может быть идентифицирована как характеризующаяся уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л перед лечением/стимуляцией, или уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 150 пмоль/л перед лечением/стимуляцией. Дополнительно или альтернативно, в любых вариантах осуществления женщина может характеризоваться или может быть идентифицирована как характеризующаяся одним или несколькими из уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, составляющего 7 Ед/л или больше перед лечением/стимуляцией (или уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, составляющего 7,55 Ед/л или больше, перед лечением/стимуляцией), и уровня тестостерона в сыворотке крови, составляющего 1,10 нмоль/л или больше перед лечением/стимуляцией (или уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,14 нмоль/л перед лечением/стимуляцией).

Таким образом, в любых вариантах осуществления женщина может характеризоваться или может быть идентифицирована как характеризующаяся перед лечением/стимуляцией одним или несколькими или всеми из (a) уровня антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл); (b) уровня эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л (например, уровня эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 150 пмоль/л); (c) уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,10 нмоль/л (например, уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,14 нмоль/л), и (d) уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, который больше или равняется 7 Ед/л (например, уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, который больше или равняется 7,55 Ед/л). В некоторых вариантах осуществления женщина может характеризоваться или может быть идентифицирована как характеризующаяся перед лечением/стимуляцией (a) уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), и (b) уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л (например, уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 150 пмоль/л). В некоторых вариантах осуществления женщина может характеризоваться или может быть идентифицирована как характеризующаяся перед лечением/стимуляцией (a) уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), и (b) уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л (например, уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 150

пмоль/л); и необязательно одним или обоими из (c) уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,10 нмоль/л (например, уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,14 нмоль/л), и (d) уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, который больше или равняется 7 Ед/л (например, уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, который больше или равняется 7,55 Ед/л). Способы включают введение HP-hMG субъекту в количестве, эффективном для стимуляции развития фолликулов, составляющем, например, от приблизительно 75 МЕ/сутки до приблизительно 450 МЕ/сутки, в том числе 75 МЕ/сутки, 150 МЕ/сутки, 225 МЕ/сутки, 300 МЕ/сутки, 375 МЕ/сутки или 450 МЕ/сутки. Как правило, начальная доза HP-hMG составляет 150 МЕ/сутки, но может варьировать от 75 МЕ/сутки до 225 МЕ/сутки. Введение HP-hMG обычно начинают в день 2 или день 3 менструального цикла пациента, так что день лечения 1 (также упоминаемый в данном документе как день 1 стимуляции) приходится на день 2 или день 3 менструального цикла пациента. Как отмечалось выше, фармацевтические композиции, содержащие HP-hMG, являются коммерчески доступными, например, продукт MENOPUR®, продаваемый компанией Ferring Pharmaceuticals, Inc, который составлен для подкожного введения. Введение HP-hMG продолжают ежедневно до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов, в течение общего периода стимуляции, составляющего от приблизительно 1 до приблизительно 20 дней, как правило, в течение общего периода стимуляции от 8 до 12 дней, более конкретно, как правило, в течение приблизительно 9-11 дней, в том числе приблизительно 10 дней.

Из уровня техники известно, что введение доз гонадотропина (например, повышение или понижение дозы HP-hMG или rFSH) во время периода стимуляции регулируется на основании ответа яичников (фолликулярного) субъекта, который можно оценить, например, с помощью трансвагинального ультразвукового исследования (TVUS) и уровней эстрадиола в сыворотке крови. Например, известно, что введение доз гонадотропина регулируется в течение периода стимуляции, когда у пациента один или оба показателя, представляющие собой уровень эстрадиола в сыворотке крови и количество фолликулов более 12 мм, оказываются либо слишком низкими, либо слишком высокими. Такое оценивание и регулирование могут быть проведены в любое время в течение периода стимуляции, обычно в течение середнефолликулярной стадии стимуляции, как правило, на 5-й, 6-й или 7-й день стимуляции. Таким образом, лечение может включать введение суточной дозы HP-hMG (такого как MENOPUR®) в начальной суточной дозе, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, такой как 150 МЕ/сутки, путем инъекции от дня 1 (день 1 стимуляции) до, например, по меньшей мере дня 5 (день 5 стимуляции) лечения. Следовательно, дозу можно регулировать (например, в зависимости от ответа яичников пациента) в большую или меньшую сторону (например, с шагом 75 МЕ hMG) до максимальной суточной дозы, составляющей 300 или 450 МЕ hMG или минимальной суточной дозы, составляющей 75 МЕ hMG.

Как отмечалось выше, введение HP-hMG продолжают ежедневно до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов. Например, HP-hMG можно вводить до тех пор, пока не разовьются три фолликула диаметром больше или равным 17 мм, что может быть определено с помощью TVUS. Как правило, максимальный период введения доз HP-hMG составляет 20 дней, при этом типичный период введения дозы составляет 8-12 дней, более конкретно, как правило, приблизительно 9-11 дней, в том числе приблизительно 10 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение антагониста GnRH в течение части периода введения гонадотропина (например, HP-hMG). Например, антагонист GnRH можно вводить, как только ведущий фолликул достигнет 14 мм в диаметре, и продолжать в течение оставшейся части периода введения гонадотропина (например, HP-hMG). Например, антагонист GnRH можно вводить, начиная с 5-го, или 6-го, или 7-го дня стимуляции (например, дня 6 стимуляции), и продолжать в течение оставшегося периода введения гонадотропина (например, HP-hMG). Если антагонистом GnRH представляет собой ганиреликса ацетат (такой как ORGALUTRAN®), то типичная доза составляет 0,25 мг/сутки, вводимая подкожно.

В других вариантах осуществления способы лечения включают введение агониста GnRH перед проведением контролируемой стимуляции яичников, например, введение трипторелина (обычно при 0,1 мг/сутки подкожно) или лейпрорелина (например, лейпролида ацетата, например, LUPRON®) перед проведением контролируемой стимуляции яичников.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения дополнительно включают обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов. Например, при достижении желаемого уровня продуцирования фолликулов обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов можно стимулировать способами, известными их уровня техники, например, путем болюсной инъекции хорионического гонадотропина человека (hCG). Например, стимуляцию окончательного созревания фолликулов можно проводить у пациента с 3 или более фолликулами диаметром больше или равным 17 мм каждый и, как правило, уровнями эстрадиола (E2), меньшими чем 10000 пмоль/мл. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы лечения могут включать введение hCG для запуска окончательного созревания фолликулов. Доза hCG может составлять от 5000 МЕ до 10000 МЕ. Типичная доза рекомбинантного hCG (такого как OVITRELLE®, Merck) составляет 250 мкг (6500 МЕ активности hCG), обычно вводимая в

виде одной подкожной инъекцией.

Агонист GnRH можно применять в качестве альтернативы применению hCG для запуска окончательного созревания фолликулов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы лечения могут предусматривать введение гонадотропин-рилизинг-гормона (агониста GnRH) для запуска окончательного созревания фолликулов. Агонист GnRH можно применять для запуска окончательного созревания фолликулов, например, в случае чрезмерного ответа, например, у пациента, у которого после лечения с помощью COS имеется более 25 фолликулов диаметром 12 мм или больше, или уровни эстрадиола (E2) в сыворотке крови, равные 5000 пмоль/л или больше, или имеется более 30 фолликулов диаметром 12 мм или больше, или уровни эстрадиола (E2) в сыворотке крови, равные 5000 пмоль/л или больше, или уровни эстрадиола (E2), равные 10000 пмоль/л или больше, или 20 или больше фолликулов диаметром 12 мм или больше, или уровни эстрадиола (E2), равные 15000 пмоль/л или больше. Агонист GnRH может представлять собой лейпролида ацетат, например, LUPRON®, обычно применяемый в дозе, составляющей, например, 1-4 мг. Агонист GnRH может представлять собой трипторелина ацетат, например, DECAPEPTYL®, как правило, применяемый в дозе, составляющей, например, 0,2 мг. Если агонист GnRH применяют для запуска окончательного созревания фолликулов, то также можно применять небольшое количество hCG, такое как, например, 500-3000 ME hCG. Если агонист GnRH применяют для запуска окончательного созревания фолликулов, то обычно соблюдается протокол "заморозки полностью" (обсуждаемый ниже), например, из соображений безопасности.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения дополнительно включают извлечение ооцитов и оплодотворение ооцитов с помощью способов, известных из уровня техники, таких как ICSI.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения представляет собой способ свежего переноса. Для способов свежего переноса выбирают одну или несколько бластоцист для переноса. Оставшиеся бластоцисты могут быть заморожены с помощью способов, известных из уровня техники, для последующего переноса (в том числе витрификации). Таким образом, в вариантах осуществления свежего переноса способы включают извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, извлечение бластоцисты(бластоцист), необязательно выбор бластоцисты(бластоцист) на основании оценивания качества/морфологии и имплантацию свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, оценивания качества/морфологии) в матку. В конкретных вариантах осуществления описанные в данном документе композиции и способы применяют в протоколе переноса одной бластоцисты, где для свежего переноса выбирают одну бластоцисту. В соответствии с этими вариантами осуществления оставшиеся бластоцисты могут быть заморожены с помощью способов, известных из уровня техники, для последующего переноса.

В некоторых вариантах осуществления способ представляет собой способ замороженного переноса. В вариантах осуществления замороженного переноса способы включают извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной или нескольких или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку. В случае способов замораживания и "заморозки полностью", выбранные бластоцисты замораживают с помощью способов, известных из уровня техники, для последующих имплантации/переноса.

В некоторых вариантах осуществления замораживают неоплодотворенные ооциты. В таких вариантах осуществления способы включают извлечение ооцита(ооцитов) и замораживание одного или нескольких или всех извлеченных ооцитов для будущего оплодотворения с помощью способов, известных из уровня техники. В таких вариантах осуществления способы могут впоследствии включать размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно выбор бластоцисты(бластоцист) на основании оценивания качества/морфологии и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку. В качестве альтернативы, способы могут включать извлечение ооцита(ооцитов), замораживание одного или нескольких или всех извлеченных ооцитов для будущего оплодотворения, последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, проведение хромосомного оценивания бластоцисты(бластоцист), замораживание бластоцисты(бластоцист) и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

Как отмечено выше, в некоторых вариантах осуществления способы включают оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист) или выбор бластоцисты(бластоцист) на основании хромосомного оценивания. Это можно выполнять с помощью способов, известных из уровня техники, таких как преимплантационное генетическое тестирование в отношении анеуплоидии (PGT-A, также известно

как PGS) или преимплантационная генетическая диагностика (PGD), которая применяется для тестирования бластоцист (эмбрионов) в отношении генетической и хромосомной информации. При применении PGS или PGD можно оценить все хромосомы, и только бластоцисты с идентифицированным низким риском хромосомных аномалий выбирают для переноса эмбрионов (имплантации в матку). Это альтернатива традиционным способам, при которых эмбрионы выбирают по их внешнему виду под микроскопом после трех или пяти дней развития в инкубаторе.

Как указано выше, описанные в данном документе способы применимы для повышения частоты продолжающейся беременности по сравнению с сопоставимыми способами с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) в качестве гонадотропина. В частности, описанные в данном документе способы приводят к повышению частоты продолжающейся беременности по сравнению с сопоставимыми способами с применением rFSH (например, GONAL-F) в качестве гонадотропина. Как указано в примере 1, описанные в данном документе способы могут приводить к 15 или 19% или большему увеличению частоты продолжающейся беременности.

Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрены способы вспомогательной репродуктивной технологии для лечения женщины, имеющей диагноз одного или обоих из олигоовуляции или PCOS и с прогнозом высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, включающие идентификацию женщины как имеющей диагноз олигоовуляция или PCOS и с уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, составляющем 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), и проведение лечения бесплодия, например контролируемой стимуляции яичников путем введения идентифицированной женщине количества высокоочищенного менотропина (HP-hMG), эффективного для стимуляции развития фолликулов. Способы могут дополнительно включать идентификацию женщины как характеризующейся одним или несколькими из (i) уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, составляющего, например, 7 Ед/л или больше перед лечением, (ii) уровня тестостерона в сыворотке крови, составляющего, например, 1,10нмоль/л или больше перед лечением, и (iii) уровня эстрадиола в сыворотке крови, составляющего, например, 145 пмоль/л или больше перед лечением. HP-hMG можно вводить в дозе, составляющей от 75 до 450 МЕ hMG в сутки, такой как в дозе, составляющей 150 МЕ hMG в сутки, как правило, от дня 1 до по меньшей мере, например, дня 5 лечения, в этот момент времени дозу можно регулировать в большую или меньшую сторону (например, с шагом 75 МЕ HP-hMG) в зависимости от ответа пациента до достижения желаемого уровня созревания фолликулов для запуска окончательного созревания фолликулов. Способы могут дополнительно включать введение антагониста гонадотропин-рилизинг гормона (антагониста GnRH), начиная, например, со дня 6 лечения. Способы могут дополнительно включать обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов путем введения хорионического гонадотропина человека (hCG) или агониста гонадотропин-рилизинг гормона (агониста GnRH), необязательно дополненного hCG. Как обсуждалось выше и показано в представленном ниже примере 1, способы эффективны для повышения частоты продолжающейся беременности после оплодотворения in vitro по сравнению с лечением (например, контролируемой стимуляцией яичников) путем введения рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH).

В одном примере способ включает идентификацию женщины как имеющей диагноз одного или обоих из олигоовуляции и PCOS (в том числе олигоовуляции, обусловленной PCOS) и как характеризующаяся уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, составляющим 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), и проведение лечения бесплодия, например, контролируемой стимуляции яичников путем введения идентифицированной женщине HP-hMG в дозе, составляющей, например, 150 МЕ в сутки, от дня 1 лечения до по меньшей мере, например, дня 5 лечения, в этот момент времени дозу можно регулировать в большую или меньшую сторону (например, с шагом 75 МЕ HP-hMG) в зависимости от ответа пациента до достижения желаемого уровня созревания фолликулов для запуска окончательного созревания фолликулов. В данном примере максимальная суточная доза будет составлять 300 или 450 МЕ HP-hMG, и минимальная суточная доза будет составлять 75 МЕ HP-hMG. HP-hMG будут вводить до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов, в течение всего периода лечения, составляющего (периода стимуляции) от приблизительно 1 до приблизительно 20 дней, как правило, в течение всего периода лечения (стимуляции), составляющего от 8 до 12 дней, более конкретно, как правило, приблизительно 9-11 дней, в том числе приблизительно 10 дней.

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрена композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента (например, у женщины) с (например, идентифицированного или имеющего диагноз) PCOS, который характеризуется уровнем AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией (пациент не является ановуляторным пациентом). Лечение бесплодия может представлять собой лечение бесплодия путем контролируемой стимуляции яичников. Композиция может содержать 75-450 МЕ HP-hMG. Лечение может включать введение пациенту суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, не-

обязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения. Суточную дозу HP-hMG можно регулировать во время периода стимуляции, например, в зависимости от ответа пациента, например, после лечения в начальной дозе от дня 1 до, например, дня 5 лечения, до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов, в течение всего периода лечения (периода стимуляции), составляющего от приблизительно 1 до приблизительно 20 дней, как правило, в течение всего периода лечения (стимуляции), составляющего от 8 до 12 дней, более конкретно, как правило, приблизительно 9-11 дней, в том числе приблизительно 10 дней.

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрена композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента (например, у женщины) с (например, идентифицированного или имеющего диагноз) олигоовуляцией, обусловленной PCOS, который характеризуется уровнем AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией. (Пациент не является ановуляторным пациентом.) Лечение бесплодия может представлять собой лечение бесплодия путем контролируемой стимуляции яичников. Композиция может содержать 75-450 МЕ HP-hMG. Лечение может включать введение пациенту суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения. Суточную дозу HP-hMG можно регулировать во время периода стимуляции, например, в зависимости от ответа пациента, например, после лечения в начальной дозе со дня 1 до, например, дня 5 лечения, до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов, в течение всего периода лечения (периода стимуляции), составляющего от приблизительно 1 до приблизительно 20 дней, как правило, в течение всего периода лечения (стимуляции), составляющего от 8 до 12 дней, более конкретно, как правило, приблизительно 9-11 дней, в том числе приблизительно 10 дней.

В любых вариантах осуществления композиция может предназначаться для лечения пациента, который характеризуется уровнем AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, и уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л (например, уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 150 пмоль/л) перед лечением/стимуляцией. Уровни эстрадиола в сыворотке крови можно измерять способами, хорошо известными в данной области техники, как проиллюстрировано в примере 1. В любых вариантах осуществления лечение может включать дополнительную стадию идентификации перед лечением/стимуляцией пациента, характеризующегося уровнем AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), таким как уровень AMH, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано у Arce et al., Fertility and Sterility 99: 1644-53 (2013), или эквивалентный уровень AMH, определенный другим способом.

В любых вариантах осуществления лечение может включать дополнительную стадию идентификации перед лечением/стимуляцией пациента, характеризующегося уровнем AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), как раскрыто выше, и уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л (например, уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 150 пмоль/л).

В любых вариантах осуществления композиция может предназначаться для лечения пациента, который характеризуется одним или несколькими из уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, который больше или равняется 7 Ед/л (например, уровня лютеинизирующего гормона, который больше или равняется 7,55 Ед/л) перед лечением/стимуляцией, и/или уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,10 нмоль/л (например, уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,14 нмоль/л) перед лечением/стимуляцией. Уровни LH и тестостерона в сыворотке крови можно измерять способами, хорошо известными в данной области техники, как проиллюстрировано в примере 1. Таким образом, в любых вариантах осуществления лечение может включать дополнительную стадию идентификации пациента, характеризующегося уровнем лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, который больше или равняется 7 Ед/л (например, уровнем лютеинизирующего гормона, который больше или равняется 7,55 Ед/л) перед лечением/стимуляцией, и/или уровнем тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,10 нмоль/л (например, уровнем тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,14 нмоль/л) перед лечением/стимуляцией.

В любых вариантах осуществления лечение может включать идентификацию (диагностирование) пациента, который характеризуется: (a) уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, и (b) уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л (например, уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 150 пмоль/л) перед лечением/стимуляцией, и необязательно дополнительно характеризуется одним или обоими из (c)

уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,10 нмоль/л (например, уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,14 нмоль/л) перед лечением/стимуляцией, и (d) уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, который больше или равняется 7 Ед/л (например, уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, который больше или равняется 7,55 Ед/л) перед лечением/стимуляцией; и введение пациенту суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения.

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрена композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента (например, у женщины) с (например, идентифицированного или имеющего диагноз) PCOS (пациента без ановуляции), и который характеризуется уровнем AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, при этом

лечение включает идентификацию (например, диагностирование) пациента с PCOS, который характеризуется уровнем AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), например, при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано у Arce et al., Fertility and Sterility 99: 1644-53 (2013), или эквивалентным уровнем AMH, оцененным с помощью другого способа, перед лечением/стимуляцией; и

введение (пациенту) суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения. Суточную дозу можно регулировать во время периода стимуляции, например, в зависимости от ответа пациента, например, после лечения в начальной дозе от дня 1 до, например, дня 5 лечения, до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов, в течение всего периода стимуляции (периода лечения), составляющего от приблизительно 1 до приблизительно 20 дней, как правило, в течение всего периода стимуляции, составляющего от 8 до 12 дней, более конкретно, как правило, приблизительно 9-11 дней, в том числе приблизительно 10 дней. Лечение бесплодия может представлять собой лечение бесплодия путем контролируемой стимуляции яичников. Композиция может содержать 75-450 МЕ HP-hMG.

В соответствии с настоящим изобретением также предусмотрена композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента (например, у женщины) с (например, идентифицированного или имеющего диагноз) олигоовуляцией, обусловленной PCOS (пациента без ановуляции), и который характеризуется уровнем AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, при этом

лечение включает идентификацию (например, диагностирование) пациента с олигоовуляцией, обусловленной PCOS, который характеризуется уровнем AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), например, при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано у Arce et al., Fertility and Sterility 99: 1644-53 (2013), или эквивалентным уровнем AMH, оцененным с помощью другого способа, перед лечением/стимуляцией; и

введение (пациенту) суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения. Суточную дозу можно регулировать во время периода стимуляции, например, в зависимости от ответа пациента, например, после лечения в начальной дозе от дня 1 до, например, дня 5 лечения, до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов, в течение всего периода стимуляции (периода лечения), составляющего от приблизительно 1 до приблизительно 20 дней, как правило, в течение всего периода стимуляции, составляющего от 8 до 12 дней, более конкретно, как правило, приблизительно 9-11 дней, в том числе приблизительно 10 дней. Лечение бесплодия может представлять собой лечение бесплодия путем контролируемой стимуляции яичников. Композиция может содержать 75-450 МЕ HP-hMG.

В любых вариантах осуществления лечение может включать идентификацию (например, диагностирование) пациента, который характеризуется: (a) уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, и (b) уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л (например, уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 150 пмоль/л) перед лечением/стимуляцией, и необязательно дополнительно характеризуется одним или обоими из (c) уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,10 нмоль/л (например, уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,14 нмоль/л) перед лечением/стимуляцией, и (d) уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, который больше или равняется 7 Ед/л (например, уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, который больше или равняется 7,55 Ед/л) перед лечением/стимуляцией; и введение пациенту суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно

150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения.

В соответствии с настоящим изобретением в дополнительном аспекте предусмотрено применение HP-hMG в изготовлении лекарственного препарата (например, фармацевтической композиции) для лечения бесплодия у пациента (например, женщины) с (например, идентифицированной или имеющего диагноз) олигоовуляцией и/или PCOS (в том числе женщины с олигоовуляцией, обусловленной PCOS) (например, женщины без ановуляции), который характеризуется уровнем AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией. Лечение бесплодия может представлять собой лечение бесплодия путем контролируемой стимуляции яичников. Композиция может содержать 75-450 МЕ HP-hMG. Лечение может включать идентификацию пациента, характеризующегося уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией (например, при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано у Arce et al., Fertility and Sterility 99: 1644-53 (2013), или эквивалентным уровнем AMH, оцененным с помощью другого способа). Лечение может включать дополнительную стадию идентификации перед лечением/стимуляцией пациента, характеризующегося уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л (например, уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 150 пмоль/л). Лечение может дополнительно включать дополнительную стадию идентификации пациента, характеризующегося уровнем лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, который больше или равняется 7 Ед/л (например, уровнем лютеинизирующего гормона, который больше или равняется 7,55 Ед/л) перед лечением/стимуляцией, и/или уровнем тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,10 нмоль/л (например, уровнем тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,14 нмоль/л), перед лечением/стимуляцией. Лечение бесплодия может включать введение HP-hMG в дозе, составляющей от 75 до 450 МЕ hMG в сутки, до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов.

Как указано выше, лечение бесплодия, как раскрыто в данном документе, т.е. в соответствии с каждым из различных вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, ассоциировано с более высокой частотой продолжающейся беременности по сравнению с сопоставимым способом лечения с применением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) в качестве гонадотропина.

Как отмечалось выше, в любых вариантах осуществления композиция может содержать 75-450 МЕ HP-hMG, такого как препарат MENOPUR®.

Как отмечалось выше, в любых вариантах осуществления лечение бесплодия может включать введение (пациенту) дозы, составляющей от 75 до 450 МЕ HP-hMG в сутки, в том числе 75 МЕ/сутки, 150 МЕ/сутки, 225 МЕ/сутки, 300 МЕ/сутки, 375 МЕ/сутки или 450 МЕ/сутки (которую можно регулировать во время периода стимуляции, например, в зависимости от ответа пациента, например, после лечения в начальной дозе от дня 1 до, например, дня 5 лечения) до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов, в течение всего периода стимуляции (периода лечения), составляющего от приблизительно 1 до приблизительно 20 дней, как правило, в течение всего периода стимуляции, составляющего от 8 до 12 дней, более конкретно, как правило, приблизительно 9-11 дней, в том числе приблизительно 10 дней. Таким образом, в любых вариантах осуществления лечение может включать введение пациенту суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения.

В одном примере лечение включает введение (пациенту) дозы, составляющей 150 МЕ HP-hMG в сутки, от дня 1 до по меньшей мере по дня 5 лечения. Дозу можно регулировать (например, в зависимости от ответа пациента) в большую или меньшую сторону, например, от дня 6 лечения (например, с шагом 75 МЕ hMG). В данном примере максимальная суточная доза составляет 300 или 450 МЕ hMG, и минимальная суточная доза составляет 75 МЕ hMG.

В любых вариантах осуществления лечение может включать дополнительную стадию введения антагониста GnRH, начиная с момента достижения ведущим фолликулом диаметра 14 мм и/или на 5-й, 6-й или 7-й день стимуляции (например, день 6 стимуляции), и продолжающуюся до конца периода введения HP-hMG.

В любых вариантах осуществления лечение может дополнительно включать обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, как описано выше. Таким образом, лечение может включать введение hCG (например, рекомбинантного hCG) или агониста GnRH для обеспечения запуска окончательного созревания фолликулов. Как обсуждалось выше, в случае применения агониста GnRH для обеспечения запуска окончательного созревания фолликулов можно также применять небольшое количество hCG.

В любых вариантах осуществления лечение может дополнительно включать извлечение (например, сбор) ооцита(ооцитов); оплодотворение (например, осеменение) ооцита(ооцитов) и обеспечение развития оплодотворенных ооцитов до стадии бластоцисты. Оплодотворение (например, осеменение) может пред-

ставлять собой оплодотворение in vitro, необязательно интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов (ICSI).

В любых вариантах осуществления лечение может осуществляться с помощью способа свежего переноса, включающего извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, извлечение бластоцисты(бластоцист), необязательно выбор бластоцисты(бластоцист) на основании оценивания качества/морфологии и имплантацию свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, оценивания качества/морфологии) в матку. Лечение может соответствовать протоколу переноса одной бластоцисты, при котором для свежего переноса выбирают одну бластоцисту. Необязательно оставшиеся бластоцисты могут быть заморожены с помощью способов, известных из уровня техники, для последующего переноса.

В любых вариантах осуществления лечение можно осуществлять способом замороженного переноса, включающим извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной или нескольких или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку. В случае способов замораживания и "заморозки полностью" выбранные бластоцисты замораживают с помощью способов, известных из уровня техники, для последующих имплантации/переноса.

В любых вариантах осуществления способ может включать замораживание неоплодотворенных ооцитов. Таким образом, способы могут включать извлечение ооцита(ооцитов), замораживание одного или нескольких или всех извлеченных ооцитов, последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно выбор бластоцисты(бластоцист) на основании оценивания качества/морфологии и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку. В качестве альтернативы, способы могут включать извлечение ооцита(ооцитов), замораживание одного или нескольких или всех извлеченных ооцитов, последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, проведение хромосомного оценивания бластоцисты(бластоцист), замораживание бластоцисты(бластоцист) и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

Дополнительные аспекты способов, описанных в данном документе, проиллюстрированы в следующих примерах, которые никоим образом не являются ограничивающими.

Примеры

Пример 1. Клиническое исследование MEGASET HR и ретроспективный анализ

Ниже приводится ретроспективный анализ данных, собранных в ходе многоцентрового рандомизированного слепого контролируемого исследования отсутствия меньшей эффективности, в котором приняли участие 620 женщин в возрасте 21-35 лет с BMI 18-30 кг/м^2 и уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7 пмоль/л, подвергшихся интрацитоплазматической инъекции сперматозоида и переносу одной бластоцисты (свежий перенос). Исследование получило название "MENOPUR® в цикле с антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH) с переносом одной бластоцисты в популяции субъектов с высокой степенью ответа (MEGASET HR)" (идентификатор ClinicalTrials.gov NCT02554279). Более подробную информацию можно найти на сайте clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02554279 и в Witz et al., Fertility and Sterility в печати (опубликовано в сети 29 марта 2020 года).

1. Исследуемая популяция

Основными критериями включения были: женщины в возрасте от 21 до 35 лет с регулярными овуляторными менструальными циклами продолжительностью от 21 до 45 дней, с индексом массы тела (BMI) от 18 до 30 кг/м^2, желающие забеременеть. Пациенты/субъекты характеризовались прогнозом высокой степени ответа, при этом их определяли как субъекты с уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 5 нг/мл (35,71 пмоль/л), при скрининге. У субъектов была документально подтвержденная история бесплодия (например, невозможность зачать ребенка в течение по меньшей мере 12 месяцев или в течение по меньшей мере 6 месяцев при получении донорских сперматозоидов) с уровнем FSH в сыворотке крови в день 2 или день 3 менструального цикла от 1 до 12 МЕ/л (включительно).

Критериями исключения были: известный эндометриоз III-IV стадии, повторный выкидыш в анамнезе, за которым не последовало живорождение (под повторным понималось два или более последовательных выкидыша), и предыдущая неудача при оплодотворении in vitro (IVF) или применении вспомогательной репродуктивной технологии (ART) по причине плохого ответа на гонадотропины (под плохим ответом понималось развитие не более 2 зрелых фолликулов или 2 предыдущих неудачных отмены цик-

ла до извлечения ооцитов в анамнезе по причине плохого ответа). Ановуляторные женщины также были исключены.

2. Протокол исследования

Это было многоцентровое рандомизированное слепое клиническое исследование IV фазы, сравнивающее HP-hMG и rFSH в цикле с антагонистом GnRH с обязательным переносом одной бластоцисты (свежий перенос) в популяции субъектов с высокой степенью ответа в Соединенных Штатах Америки. Цель данного исследования заключалась в демонстрации того, что HP-hMG, по меньшей мере, не уступает rFSH в отношении частоты продолжающейся беременности (OPR) у потенциальных пациентов с высокой степенью ответа, проходящих лечение с помощью IVF/ICSI.

Субъектов классифицировали как потенциальные пациенты с высокой степенью ответа яичников на основании уровня AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 5,0 нг/мл (который, например, больше или равняется 35,7 пмоль/л), по результатам анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано в Arce et al., Fertility и Sterility 99: 1644-53 (2013), с применением одной эталонной лаборатории (ReproSource, Inc., Woburn, MA) с использованием материалов и реагентов анализа Beckman Coulter-DSL (Часка, Миннесота).

Субъекты были рандомизированы 1:1 для проведения COS с использованием либо дозы, представляющей собой 150 ME HP-hMG (N=311; MENOPUR®, Ferring Pharmaceuticals, Inc.), либо rFSH (N=309; GONAL-F, EMD Serono) в качестве гонадотропина в цикле с антагонистом GnRH. Лечение начинали в день 2 или 3 менструального цикла при дозе, представляющей собой 150 ME HP-hMG или rFSH в течение первых 5 дней. Начиная со стимуляции в день 6 и далее введение доз при необходимости можно было регулировать каждый день на 75 ME за регулирование на основании фолликулярного ответа, оцененного с помощью TVUS. Однако максимальная доза гонадотропина составляла 300 ME/день. Введение дозы гонадотропина могло продолжаться не более 20 дней, при этом прекращение терапии было запрещено.

Когда ведущий фолликул достигал диаметра более 14 мм, начинали прием антагониста GnRH (ганиреликса ацетат) при суточной дозе, составляющей 0,25 мг, и продолжали его в течение всего периода лечения гонадотропином.

Вводили однократную инъекцию 250 мкг hCG (хориогонадотропина альфа) для индуцирования окончательного созревания фолликулов, как только на TVUS наблюдали 3 фолликула диаметром больше или равно 17 мм. Однако, если у субъекта наблюдали чрезмерный ответ яичников (более 30 фолликулов, каждый размером больше или равно 12 мм, и/или уровни эстрадиола (E2) больше или равны 5000 пг/мл), вводили агонист GnRH (4 мг лейпролида ацетата) через 12 ч или больше после последней дозы антагониста GnRH, свежий перенос отменяли, все бластоцисты подвергали биопсии, а жизнеспособные бластоцисты замораживали для применения в следующем цикле переноса с целью снижения риска OHSS.

Извлечение ооцитов происходило примерно через 36 ч после введения hCG или агониста GnRH. Через 4 ч±1 ч после извлечения проводили осеменение ооцитов с помощью ICSI с применением сперматозоидов партнера. Оценивали качество ооцитов, эмбрионов и бластоцист. В день 5 после ICSI переносили (свежий перенос) одну бластоцисту наилучшего качества по морфологии (шкала Гарднера и Школкрафта); все остальные бластоцисты замораживали с применением способа витрификации.

На следующий день после извлечения ооцитов для поддержки лютеиновой фазы начинали применение вставок для вагинального введения прогестерона (100 мг дважды в день - ENDOMETRIN®; Ferring), которые продолжали до дня проведения теста на P-hCG (от 10 до 15 дней после переноса бластоцисты/эмбриона). Поддержка лютеиновой фазы могла продолжаться до подтверждения продолжающейся беременности.

Биохимическую беременность подтверждали положительным тестом на P-hCG через приблизительно 2 недели после переноса бластоцисты. Клиническую беременность подтверждали с помощью TVUS, показывающего наличие по меньшей мере одного внутриматочного плодного яйца с сердцебиением плода на сроке 5-6 недель беременности. Продолжающуюся беременность подтверждали наличием по меньшей мере одного внутриматочного жизнеспособного плода на сроке 10-11 недель беременности.

Для субъектов, у которых в "свежем" цикле не было продолжающейся беременности, можно было начинать переносы одной замороженной бластоцисты в течение 6 месяцев после рандомизации субъекта в исследовании. Результаты PGS могут быть применены для выбора эуплоидных бластоцист для замороженного переноса. Собирали данные о цикле переноса подвергнутых циклу разморозки-заморозки эмбрионов, включая информацию о переносе бластоцисты, тест на P-hCG, клиническую беременность, продолжающуюся беременность, частоту выкидыша и живорождение.

Последующее наблюдение после исследования включало сбор информации о родах (живорождение и здоровье новорожденных), которую собирали для всех субъектов с продолжающейся беременностью в "свежем" цикле или в циклах переноса размороженных эмбрионов через 1 год после рандомизации. Частоту живорождения после "свежего" цикла и суммарный уровень живорождения после цикла с применением свежих эмбрионов и цикла переноса размороженных эмбрионов через 6 месяцев после рандомизации оценивали в рамках последующего наблюдения после исследования.

В качестве HP-hMG применяли MENOPUR® (предоставленный компанией Ferring Pharmaceuticals, Inc.), поставляемый в виде флакона, содержащего сухой HP-hMG (75 ME HP-hMG, обеспечивающий 75 ME активности FSH и 75 ME активности LH, включая активность LH, обеспечиваемую hCG), и флаконы с растворителем для восстановления. После восстановления каждый флакон содержит 75 ME активности FSH и 75 ME активности LH, включая активность LH, обеспечиваемую hCG.

В качестве FSH применяли рекомбинантный FSH (GONAL-F, EMD Serono), поставляемый в виде раствора для инъекции.

Другие применяемые лекарственные средства представляли собой

ганиреликса ацетат для инъекции, производства компании Merck, поставляемый в виде предварительно заполненного шприца (0,5 мл), содержащего 0,25 мг ганиреликса. Как только размер ведущего фолликула составлял больше или равно 14 мм, и/или уровни E2 в сыворотке крови составляли больше или равно 300 пг/мл, начинали введение ганиреликса ацетата в суточной дозе 0,25 мг и продолжали его в течение всего периода лечения гонадотропином;

OVIDREL® (хориогонадотропин альфа), производства компании EMD Serono, поставляемый в виде предварительно заполненного шприца (0,5 мл), доставляющего 250 мкг хориогонадотропина альфа, вводимого в виде однократной инъекции, как только на TVUS обнаруживали 3 фолликула диаметром, большим или равным 17 мм;

ENDOMETRIN® (прогестерон), производства компании Ferring, поставляемый в виде вставок для вагинального введения 2 раза в день по 100 мг каждый (200 мг/сутки).

Первичной конечной точкой была частота продолжающейся беременности, при этом продолжающуюся беременность определяли как наличие по меньшей мере одной внутриматочной беременности с жизнеспособным плодом с определяемым сердцебиением плода на 10-11 неделе беременности. Вторичные конечные точки включали

частоту биохимической беременности (положительный тест на P-hCG);

частоту клинической беременности (трансвагинальное ультразвуковое исследование, показывающее наличие по меньшей мере одного внутриматочного плодного яйца с сердцебиением плода на 5-6 неделе беременности);

ранний выкидыш (определяли как 2 положительных теста на P-hCG, но отсутствие продолжающейся беременности на 10-11 неделе беременности в "свежем" цикле);

частоту живорождения;

развитие фолликулов по данным TVUS, уровень фолликулов (общее количество фолликулов, количество фолликулов размером не более 9 мм, 10-11 мм, 12-14 мм, 15-16 мм и больше или равно 17 мм) и уровень у субъекта (размер самого большого фолликула, средний размер фолликула, средний размер 3 самых больших фолликулов и среднее количество фолликулов размером 17 мм или больше, 15 мм или больше и 12 мм или больше);

эндокринный профиль (уровень эстрадиола [E2] в сыворотке крови, уровень прогестерона [P4], hCG, LH);

количество извлеченных ооцитов, частота оплодотворения и качество эмбрионов.

3. Анализы сыворотки крови

Образцы крови брали до и в течение периода стимуляции, в том числе до начала стимуляции, в день 6 стимуляции и в последний день стимуляции. Сыворотку крови анализировали с применением ELISA для AMH (Beckman Coulter Gen 2), FSH, LH и hCG, с применением двумерной высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией для эстрадиола и с применением жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией для прогестерона и тестостерона. Нижние пределы выявления были следующими: FSH 0,017 мМЕ/мл; LH 0,005 мМЕ/мл; P-hCG 0,5 мМЕ/мл; эстрадиол 1,0 пг/мл, прогестерон 10 нг/дл и тестостерон 2,5 нг/дл.

4. Результаты и ретроспективный анализ

Цель отсутствия меньшей эффективности в отношении первичной конечной точки продолжающейся беременности была достигнута. HP-hMG был ассоциирован с более высокой частотой продолжающейся беременности в числовом соотношении по сравнению с rFSH (35,5% против 30,7%, P более 0,05). Среднее количество ооцитов на пациента (±SD) в получавшей rFSH группе (22,2±11,54) было выше, чем в получавшей hMG группе (15,1±10,12), при этом разница в ответе яичников сопровождалась статистически значимым увеличением частоты OHSS (21,4% против 9,7%; p менее 0,05).

Ретроспективные анализы на модифицированной популяции в соответствии с назначенным лечением (все рандомизированные субъекты, которые получили по меньшей мере 1 дозу гонадотропина) включали оценивание частоты достижения первичных конечных точек по диагнозам бесплодие. Ретроспективный анализ по диагнозу бесплодия не показал существенных различий в частоте продолжающейся беременности между группами лечения в группах с теми, кто имеет диагноз эндометриоз, мужской фактор, трубное бесплодие, идиопатический или другой. Однако среди пациентов, имеющих диагноз олигоовуляция, лечение посредством HP-hMG (N=50) было неожиданно ассоциировано с частотой продолжающейся беременности, которая была на 19,2% выше (95% доверительный интервал, 1,2%, 37,3%), чем

лечение посредством rFSH (N=56), со значениями частоты продолжающейся беременности, составляющими 46,0% против 26,8% соответственно.

Как показано в представленных ниже таблицах, по сравнению с остальной популяцией, участвовавшей в испытании, пациенты с олигоовуляцией характеризовались более высоким средним исходным уровнем AMH (60,95 против 52,10 пмоль/л, P менее 0,001), лютеинизирующего гормона (7,55 против 6,45 Ед/л, p=0,007), тестостерона (1,13 против 1,00 нмоль/л, p=0,006) и эстрадиола (167,04 против 135,46 пмоль/л, p=0,001), хотя уровни FSH и BMI были схожими. Сравнения между популяциями с олигоовуляцией и без нее проводили с применением либо t-критериев (непрерывные параметры), либо точного критерия Фишера (категориальные параметры).

Демография субъекта

Параметр	Олигоовуляция (n = 106)	Другие (n = 154)	p-значение
Возраст, лет	29,65 ± 3,32	30,36 ± 2,98	0,030
BMI, кг/м^2	24,78 ± 3,25	24,26 ± 3,35	0,138
AMH, пмоль/л*	60,95 ± 29,50	52,10 ± 19,17	Менее 0,001
FSH, Ед/л	6,14 ± 1,57	6,32 ± 1,54	0,287
LH, Ед/л	7,55 ± 4,81	6,45 ± 3,50	0,007
Тестостерон, нмоль/л	1,14 ± 0,66	1,00 ± 0,42	0,006
Эстрадиол, пмоль/л	167,04 ± 126,41	135,46 ± 61,94	0,001
Прогестерон, нмоль/л	0,97 ± 3,48	0,57 ± 1,77	0,087

Исходя из повышенных уровней AMH, LH, тестостерона и эстрадиола в сыворотке крови (и тенденции к повышению уровня прогестерона), вполне вероятно, что популяция пациентов с олигоовуляцией включала пациентов с PCOS, например пациентов, у которых олигоовуляция была по причине PCOS. Это объясняется тем, что повышенные уровни AMH, LH, тестостерона, эстрадиола и прогестерона являются отличительными признаками PCOS, а также объясняется тем, что другие распространенные причины олигоовуляции (такие как недостаточность яичников, гиперпролактинемия, дисфункция щитовидной железы и дисфункция надпочечников, судя по всему, были исключены посредством критериев включения в исследование и исключения из исследования).

Ответы субъектов по причине бесплодия

Параметр	Олигоовуляция (n = 106)	Другие (n = 154)	p-значение
День 6, эстрадиол, пмоль/л	2363,9 ± 1864,4	2327,7 ± 2145,5	0,881
День 6, прогестерон, нмоль/л	0,58 ± 0,83	0,55 ± 0,84	0,749
День запуска, эстрадиол, пмоль/л	10089 ± 5483,7	11237 ± 7258,7	0,152
День запуска, прогестерон, нмоль/л	2,81 ± 3,52	2,74 ± 2,81	0,824
Получено ооцитов	17,95 ± 10,48	18,91 ± 11,61	0,436
Ранний OHSS, n (%)	16 (15,1%)	57 (11,1%)	0,248

Ответы субъектов при лечении

Параметр	Олигоовуляция (n = 106)	Другие (n = 154)	p-значение
День 6, эстрадиол, пмоль/л	1539,1 ± 1485,3	3026,9 ± 1885,5	Менее 0,001
День 6, прогестерон, нмоль/л	0,38 ± 0,62	0,75 ± 0,96	0,026
Конец стимуляции, эстрадиол, пмоль/л	9910,7 ± 4986,5	10253 ± 5951,2	0,767
Конец стимуляции, прогестерон, нмоль/л	1,91 ± 2,86	3,64 ± 3,87	0,012
Получено ооцитов	13,69 ± 9,14	21,75 ± 10,21	Менее 0,001
Ранний OHSS, n (%)	6 (12,0%)	10 (17,9%)	0,430

Таким образом, автор настоящего изобретения неожиданно обнаружил, что пациенты, характеризующиеся прогнозом высокой степени ответа, которые имеют диагноз олигоовуляция (в том числе олигоовуляция, обусловленная PCOS), и получавшие лечение посредством HP-hMG в качестве гонадотропина для COS (N=50), характеризовались частотой продолжающейся беременности на 19,2% выше после "свежего" переноса (95% доверительный интервал, 1,2-37,3%) по сравнению с получавшими лечение посредством rFSH в качестве гонадотропина для COS (N=56). Это больше, чем прирост частоты продолжающейся беременности, ассоциированный с лечением посредством HP-hMG (по отношению к FSH) в общей популяции пациентов, у которых спрогнозирована высокая степень ответа (35,5% против 30,7%, P более 0,05).

Таким образом, автор настоящего изобретения обнаружил, что отбор пациентов с прогнозом высокой степени ответа, имеющих диагноз олигоовуляция (в том числе олигоовуляция, обусловленной PCOS), для лечения посредством hMG в качестве гонадотропина для COS, но не FSH, может быть ассоциирован с более высокой частотой продолжающейся беременности. Соответственно, описанное в данном документе настоящее изобретение относится к субъектам, отобранным в соответствии с несколькими критериями, в том числе одним или несколькими или всеми из диагноза олигоовуляция, диагноза PCOS, уровня AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), по результатам анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано у Arce et al., Fertility and Sterility 99: 1644-53 (2013), или эквивалентного уровня AMH в сыворотке крови, определенного другим способом, исходного уровня эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л, исходного уровня LH в сыворотке крови, который больше или равняется 7 Ед/л, и исходного уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,10 нмоль/л.

Пример 2.

Ниже описан иллюстративный способ лечения бесплодия у пациентов с олигоовуляцией и/или PCOS (в том числе олигоовуляцией, обусловленной PCOS), характеризующихся прогнозом высокой степени ответа. Лечение бесплодия, включающее COS посредством HP-hMG, но не FSH, в качестве гонадотропина, ассоциировано с более высокой частотой продолжающейся беременности.

Как правило, лечением бесплодия будет заниматься практикующий врач. Как правило, практикующий врач будет ставить или поставит пациенту диагноз олигоовуляция и/или PCOS (в том числе олигоовуляции, обусловленной PCOS). Пациент также может быть диагностирован или уже имеет диагноз как характеризующийся прогнозом высокой степени ответа, например, с помощью теста уровня AMH в сыворотке крови, например, на основе наличия уровня AMH в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7±0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл), по результатам анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано у Arce et al., Fertility and Sterility 99: 1644-53 (2013), или эквивалентного уровня AMH в сыворотке крови, определенного другим способом. Дополнительно или альтернативно, пациент может быть или уже мог быть идентифицирован как характеризующийся одним или несколькими из (i) уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, составляющего 7 Ед/л или больше, перед контролируемой стимуляцией яичников, (ii) уровня тестостерона в сыворотке крови, составляющего 1,10 нмоль/л или больше, перед контролируемой стимуляцией яичников и (iii) уровня эстрадиола в сыворотке крови, составляющего 145 пмоль/л или больше, перед контролируемой стимуляцией яичников.

Пациента, диагностированного как имеющего олигоовуляцию и/или PCOS (в том числе олигоовуляцию, обусловленную PCOS, и характеризующегося (необязательно идентифицированного как характеризующийся) уровнем AMH в сыворотке крови, составляющим 35,7±0,5 пмоль/л или больше или больше или равняется 5,0±0,2 нг/мл перед лечением), и необязательно идентифицированного как характеризующийся одним или несколькими из (i) уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, составляющего 7 Ед/л или больше, перед контролируемой стимуляцией яичников, (ii) уровня тестостерона в сыворотке крови, составляющего 1,10 нмоль/л или больше таковому, перед контролируемой стимуля-

цией яичников и (iii) уровня эстрадиола в сыворотке крови, составляющего 145 пмоль/л или больше, перед контролируемой стимуляцией яичников, отбирают для COS с применением HP-hMG (например MENOPUR®, доступного от Ferring Pharmaceuticals) в качестве гонадотропина. Как отмечалось выше, после восстановления для применения каждый флакон препарата MENOPUR® содержит 75 МЕ активности FSH и 75 МЕ активности LH, включая активность LH, обеспечиваемую hCG.

Контролируемую стимуляцию яичников начинают ("день 1 стимуляции") в день 2 или 3 менструального цикла пациента. Лечение включает введение суточной дозы препарата MENOPUR®, такой как 150 МЕ/сутки, путем инъекции от дня 1 (день 1 стимуляции) до по меньшей мере дня 5 (день 5 стимуляции) лечения. Доза могут регулировать (например, в зависимости от ответа яичников пациента) в большую или меньшую сторону (например, с шагом 75 МЕ hMG) до максимальной суточной дозы, составляющей 300 или 450 МЕ hMG, или минимальной суточной дозы, составляющей 75 МЕ hMG. Лечение может продолжаться до 20 дней (до дня 20 стимуляции включительно), но обычно длится 8-12 дней, в том числе приблизительно 10 дней.

Если диаметр ведущего фолликула составляет более 14 мм, что оценивают с помощью TVUS, можно начинать введение антагониста GnRH (ганиреликса ацетата) при суточной дозе, составляющей 0,25 мг, и продолжать его в течение всего периода стимуляции гонадотропином.

Запуск окончательного созревания фолликулов обеспечивается с помощью hCG или агониста GnRH. Однократная инъекция 250 мкг hCG (хориогонадотропина альфа) может быть введена для индуцирования окончательного созревания фолликулов, как только на TVUS будут выявлены 3 фолликула диаметром, большим или равным 17 мм. В качестве альтернативы может быть применен агонист GnRH для обеспечения запуска окончательного созревания фолликулов, например, в случае чрезмерного ответа на COS, например, у пациента, у которого после лечения COS имеется более 30 фолликулов диаметром, большим или равным 12 мм, или уровни эстрадиола (E2) в сыворотке крови, равные 5000 пг/мл или больше. В случае применения агониста GnRH, он может представлять собой, например, лейпролида ацетат, например, LUPRON®, в дозе, составляющей, например, 1-4 мг.

Способ, кроме того, включает извлечение ооцитов (обычно через приблизительно 36 ч после обеспечения запуска окончательного созревания фолликулов), оплодотворение и последующие процедуры, включая извлечение бластоцисты(бластоцист) и имплантацию свежей бластоцисты в матку в соответствии с описанными выше протоколами и их вариантами, известными из уровня техники.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение композиции, содержащей высокоочищенный менотропин (HP-hMG), для лечения бесплодия путем контролируемой стимуляции яичников, у пациента с синдромом поликистозных яичников (PCOS), где пациент характеризуется уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7 плюс/минус 0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0 плюс/минус 0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией.

2. Применение по п.1, где композиция содержит от 75 до 450 МЕ HP-hMG.

3. Применение по любому из пп.1, 2, где лечение бесплодия включает введение пациенту суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения.

4. Применение по любому из пп.1-3, где лечение бесплодия включает

идентификацию пациента, который характеризуется: (a) уровнем антимюллерова гормона (AMH) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7 плюс/минус 0,5 пмоль/л (больше или равняется 5,0 плюс/минус 0,2 нг/мл) перед лечением/стимуляцией, и (b) уровнем эстрадиола в сыворотке крови, который больше или равняется 145 пмоль/л перед лечением/стимуляцией, и необязательно дополнительно характеризуется одним или обоими из (c) уровня тестостерона в сыворотке крови, который больше или равняется 1,10 нмоль/л перед лечением/стимуляцией, и (d) уровня лютеинизирующего гормона (LH) в сыворотке крови, который больше или равняется 7 Ед/л перед лечением/стимуляцией; и

введение пациенту суточной дозы HP-hMG, составляющей от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки, необязательно от дня 1 лечения до по меньшей мере дня 5 лечения.

5. Применение по п.4, где идентификация пациента представляет собой диагностирование пациента.

6. Применение по п.4, где уровень эстрадиола в сыворотке крови больше или равняется 150 пмоль/л перед лечением/стимуляцией.

7. Применение по п.4, где уровень тестостерона в сыворотке крови больше или равняется 1,14 нмоль/л перед лечением/стимуляцией.

8. Применение по п.4, где уровень лютеинизирующего гормона в сыворотке крови больше или равняется 7,55 Ед/л перед лечением/стимуляцией.

9. Применение по любому из пп.1-8, где лечение бесплодия повышает частоту продолжающейся

беременности по сравнению с лечением рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (rFSH).

10. Применение по любому из пп.1-9, где лечение дополнительно включает обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов путем введения hCG (хорионический гонадотропин человека) или агониста GnRH (гонадотропин-рилизинг гормон), необязательно дополненного hCG.

11. Применение по любому из пп.1-10, где лечение осуществляется способом свежего переноса, дополнительно включающим извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию свежей бластоцисты в матку.

12. Применение по любому из пп.1-10, где лечение осуществляется способом замороженного переноса, дополнительно включающим извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной или нескольких или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты в матку.

13. Применение по любому из пп.1-10, где лечение дополнительно включает

извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких ооцитов, оплодотворение одного или нескольких или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию бластоцисты в матку или

извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение одного или нескольких или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной или нескольких или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты в матку.

14. Применение по п.11 или 13, где бластоциста выбрана на основании визуального оценивания качества/морфологии.

15. Применение по п.12 или 13, где бластоциста представляет собой эуплоидную бластоцисту, выбранную на основании хромосомного оценивания.

16. Применение по любому из пп.1-15, дополнительно включающее стадию введения антагониста GnRH, начиная со дня 6 лечения.

17. Применение по любому из пп.1-16, где пациент не является ановуляторным, возраст пациента составляет 21-35 лет и пациент характеризуется BMI (индекс массы тела), составляющим 18-30 кг/м^2 в начале лечения.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2