



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **128731** (13) **C2**
(51) МПК**A61K 38/24** (2006.01)**A61P 15/08** (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

- (21) Номер заявки: **a 2021 02528**
- (22) Дата подання заявки: **17.10.2019**
- (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **10.10.2024**
- (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/746,812, 18203167.4**
- (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **17.10.2018, 29.10.2018**
- (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, EP**
- (41) Публікація відомостей про заявку: **08.09.2021, Бюл.№ 36**
- (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **09.10.2024, Бюл.№ 41**
- (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/EP2019/078170, 17.10.2019**
- (72) Винахідник(и):
Арсе Саез Джоан-Чарльз (DK), Хельмгаард Лісбет (DK), Клейн Бьярке Мірнер (DK), Хейсер Патрік (US)
- (73) Володілець (володільці):
ФЕРРІНГ БВ,
Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp,
The Netherlands (NL)
- (74) Представник:
Пахаренко Олександр Володимирович,
реєстр. №136

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antimuellerian hormone-stratified, dose-response trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection /ARCE JOAN-CARLES ET AL // FERTILITY AND STERILITY. - 30.11.2014. - Vol. 102. - No. 6. - P. 1633 - 1640
PRODUCT MONOGRAPH INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION / Ferring Inc. // REKOVELLE. - 22.03.2018. - P. 24, URL: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044406.PDF
Gonadotropin preparations: past, present, and future perspectives / THE PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE ET AL // FERTILITY AND STERILITY, ELSEVIER SCIENCE INC, NEW YORK, NY, USA. - 01.11.2008. - Vol. 90. - No. 5. - P. S13 - S20
EP 1364658 A1, 26.11.2003
WO 03/022303 A2, 20.03.2003
Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial / ANDERS NYBOE ANDERSEN ET AL // HUMAN REPRODUCTION. - 01.12.2006. - Vol. 21. - No. 12. - P. 3217 - 3227
A population model for the follicular growth in women treated with follicle stimulating hormone / MATS O. KARLSSON ET AL // CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS. - 01.12.1997. - Vol. 62. - No. 6. - P. 665-674
Clinical outcomes in relation to the daily dose of recombinant follicle-stimulating hormone for ovarian stimulation in in vitro fertilization in presumed normal responders younger than 39 years: a meta-analysis / M. D. STERRENBURG ET AL // HUMAN REPRODUCTION UPDATE. - 01.03.2011. - Vol. 17. - No. 2. - P. 184-196
WO 2016/166288 A1, 20.10.2016
A double-blind clinical trial comparing a fixed daily dose of 150 and 250 IU of recombinant follicle-stimulating hormone in women undergoing in vitro fertilization / The Latin-American Puregon IVF Study Group // Fertility and Sterility. 2001. Vol. 76. Issue 5. P. 950-956
Puregon - Summary of product characteristics [Інтернет публікація від 31.07.2009] URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/puregon-epar-product-information_en.pdf (дата звернення 26.09.2023)
Addition of low dose hCG to rFSH benefits older women during ovarian stimulation for IVF / HALA GOMAA ET AL // REPRODUCTIVE BIOLOGY AND ENDOCRINOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD. - 06.08.2012. - Vol. 10. - No. 1. - P. 55

UA 128731 C2

(54) КОМПОЗИЦІЇ ТА СПОСОБИ ДЛЯ КОНТРОЛЬОВАНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ЯЄЧНИКІВ

(57) Реферат:

Винахід стосується застосування композиції, яка містить 15 мкг рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону (rFSH), для щоденного прийому в лікуванні безпліддя у пацієнтки віком ≥ 35 років, де rFSH включає $\alpha 2,6$ -сіалілювання та $\alpha 2,3$ -сіалілювання.

Даний винахід стосується способів, композицій і фармацевтичних продуктів для лікування безпліддя.

Передумови винаходу

Добре відомі допоміжні репродуктивні технології (ART), такі як екстракорпоральне запліднення (IVF) та мікроінсемінація. Для ART зазвичай необхідна стадія контрольованої стимуляції яєчників (COS), під час якої когорта фолікулів стимулюється до повного дозрівання. Стандартні способи COS включають введення гонадотропнів, таких як фолікулостимулювальний гормон (FSH), окремо або в комбінації з активністю лютеїнізуючого гормону (LH) для стимуляції розвитку багатьох фолікулів. Зазвичай для COS необхідне введення аналога GnRH або агоніста GnRH до та/або під час стимуляції для запобігання передчасному викиданню LH, який може індукувати овуляцію до запланованого вилучення ооцита. Фармацевтичні композиції, що зазвичай використовуються для COS, включають рекомбінантний фолікулостимулювальний гормон (rFSH), включаючи REKOVELLE® та GONAL-F®, одержаний із сечі FSH, рекомбінантні препарати FSH + LH, одержаний із сечі менотропін, [менопаузальний гонадотропін людини (hMG)] та високоочищений менопаузальний гонадотропін людини (HP-hMG).

У разі надто високої відповіді яєчників COS може бути пов'язана з ризиком синдрому гіперстимуляції яєчників (OHSS), який у важких випадках може стати небезпечним для життя. Здатність прогнозувати потенціал відповіді яєчників жінки на COS може дати змогу розробити персоналізовані або індивідуалізовані протоколи COS. Такі індивідуалізовані протоколи можуть, наприклад, знизити ризик розвитку OHSS у жінок, у яких прогнозується надмірна відповідь яєчників на COS, та/або підвищити ймовірність вагітності у жінок, які класифікуються як ті, що погано відповідають. Рівні AMH безпосередньо корелюють із відповіддю яєчників на гонадотропіни під час COS. Таким чином, високі рівні AMH є добрим прогностичним фактором надмірної відповіді яєчників та індикатором ризику розвитку OHSS, тоді як низькі рівні AMH дають змогу передбачати погану відповідь яєчників на COS.

Клінічне дослідження в останні роки було зосереджено на розробці індивідуалізованих режимів дозування для COS, які проводяться від початку без використання AMH, але базуються на інших прогностичних факторах відповіді яєчників. Ці прогностичні фактори включають вік, індекс маси тіла (BMI), FSH та кількість антральних фолікулів (AFC).

Як указано вище, для стандартних протоколів COS необхідне щоденне введення FSH для індукції росту багатьох фолікулів для одержання достатньої кількості ооцитів для IVF. FSH являє собою природний гормон, який секретується передньою часткою гіпофіза. У здорових жінок FSH щомісячно індукує ріст одного домінуючого фолікула, який овулює під час кожного природного циклу. Очищений FSH із сечі жінок у постменопаузі протягом багатьох років використовувався для лікування безпліддя, як для стимуляції овуляції під час природного розмноження, так і для індукції росту багатьох фолікулів для одержання достатньої кількості ооцитів для ART.

Донедавна єдині схвалені продукти на основі rFSH для стимуляції яєчників, такі як фолітропін альфа (GONAL-F®, Merck Serono/EMD Serono) та фолітропін бета (PUREGON®/FOLLISTIM®, MSD/Schering-Plough), одержували з лінії клітин яєчника китайського хом'ячка (CHO). Авторами даного винаходу був розроблений rFSH, одержаний із лінії клітин людини, який є предметом міжнародної патентної заявки № PCT/GB2009/000978, опублікованої як WO2009/127826A. 13 грудня 2016 року Європейська комісія (EC) видала дозвіл на продаж REKOVELLE® (фолітропін дельта, також відомий як FE 999049), рекомбінантного фолікулостимулювального гормону, одержаного з лінії клітин людини (людський rFSH), для використання для контрольованої стимуляції яєчників для розвитку багатьох фолікулів у жінок, які піддаються допоміжним репродуктивним технологіям (ART), таким як цикл запліднення (IVF) in vitro. REKOVELLE® являє собою перший rFSH, одержаний із лінії клітин людини. Продукт REKOVELLE® (фолітропін дельта) одержують за допомогою способів, розкритих у міжнародній патентній заявці № PCT/GB2009/000978.

Дозування REKOVELLE® індивідуалізується для кожного пацієнта та спрямоване на одержання відповіді яєчників, яка пов'язана зі сприятливим профілем безпеки/ефективності, тобто спрямована на одержання адекватної кількості вилучених ооцитів і скорочення втручань для запобігання OHSS. REKOVELLE® дозується в мікрограмах (мкг). Для першого циклу лікування індивідуальна добова доза визначається на основі сироваткової концентрації AMH у жінки та, залежно від сироваткової концентрації AMH, її ваги тіла. Доза базується на недавньому визначенні AMH (тобто протягом останніх 12 місяців), виміряному за допомогою імуноаналізу ELECSYS® AMH Plus (Roche). Індивідуальна добова доза зберігається протягом усього періоду стимуляції. Для жінок з AMH < 15 пмоль/л добова доза REKOVELLE® становить

12 мкг незалежно від ваги тіла. Для жінок з AMH ≥ 15 пмоль/л добова доза REKOVELLE® є нижчою та перебуває в діапазоні, що становить від 0,19 мкг/кг до 0,10 мкг/кг, порівняно з концентраціями AMH, що становлять від 15 до ≥ 40 пмоль/л. Для подальших циклів лікування добова доза REKOVELLE® зберігається або змінюється згідно з відповіддю яєчників пацієнта в попередньому циклі. Якщо в попередньому циклі у пацієнта була адекватна відповідь яєчників без розвитку OHSS, використовується та сама добова доза. У разі недостатньої відповіді яєчників у попередньому циклі добова доза в подальшому циклі збільшується на 25 % або 50 % згідно зі ступенем спостережуваної відповіді. У разі надмірної відповіді яєчників у попередньому циклі добова доза в подальшому циклі зменшується на 20 % або 33 % згідно зі ступенем спостережуваної відповіді. У пацієнтів, у яких розвинувся OHSS або у яких був ризик розвитку OHSS у попередньому циклі, добова доза для подальшого циклу на 33 % є нижчою, ніж доза в циклі, в якому виник OHSS або ризик розвитку OHSS. Максимальна добова доза REKOVELLE® становить 24 мкг.

Однак існує потреба в протоколах COS, які забезпечують адекватну відповідь на стимуляцію та/або зниження ризику розвитку OHSS.

СТИСЛИЙ ОПИС

Згідно з деякими аспектами передбачені композиції, що містять рекомбінантний фолікулостимулювальний гормон (rFSH), для використання для лікування безпліддя у пацієнта у віці ≥ 35 років, де композиція призначена для введення в (наприклад, початковій) дозі, що становить 15 мкг rFSH на день, або (наприклад, початковій) дозі, еквівалентній цій дозі. Також передбачені композиції для використання для лікування безпліддя у пацієнтів у віці ≥ 35 років, де композиція містить (наприклад, початкову) дозу, що становить 15 мкг rFSH на день, або (наприклад, початкову) дозу, еквівалентну цій дозі. Композиція може бути призначена для введення в (наприклад, початковій) дозі, що становить 15 мкг rFSH на день.

Згідно з деякими аспектами передбачені композиції, що містять rFSH, для використання для лікування безпліддя у пацієнта у віці ≥ 35 років, де композиція призначена для введення в початковій дозі, що становить 15 мкг rFSH на день, де початкова доза вводиться в щонайменше день 1 лікування (переважно в щонайменше день 1 та день 2 лікування, більш переважно в кожен із днів 1-4 лікування), де необов'язково доза (i) збільшується завдяки першому покроковому збільшенню дози на 3 мкг рекомбінантного FSH в будь-який подальший день лікування та/або (ii) зменшується завдяки першому покроковому зменшенню дози на 3 мкг рекомбінантного FSH у будь-який подальший день лікування. Дозу можна підтримувати на рівні початкової дози протягом усього періоду лікування. Альтернативно перше покрокове збільшення дози на 3 мкг rFSH може бути (a) з подальшим щонайменше одним додатковим покроковим збільшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше два дні після попередньої покрокової зміни дози та/або (b) з подальшим щонайменше одним покроковим зменшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день після попередньої покрокової зміни дози. Додатково або альтернативно перше покрокове зменшення дози на 3 мкг rFSH може бути (a) з подальшим щонайменше одним покроковим збільшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше два дні після попередньої покрокової зміни дози та/або (b) з подальшим щонайменше одним додатковим покроковим зменшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день після попередньої зміни дози. Доза може бути збільшена до максимальної добової дози, що становить 24 мкг, або зменшена до мінімальної добової дози, що становить 6 мкг.

Згідно з деякими аспектами передбачені композиції, що містять rFSH, для використання для лікування безпліддя у пацієнта, ідентифікованого як такий, що перебуває у віці ≤ 34 роки, де композиція призначена для введення в (наприклад, початковій) дозі, що становить 12 мкг rFSH на день, або (наприклад, початковій) дозі, еквівалентній цій дозі.

Також передбачені композиції для використання для лікування безпліддя у пацієнта, ідентифікованого як такий, що перебуває у віці ≤ 34 роки, де композиція містить (наприклад, початкову) дозу, що становить 12 мкг rFSH на день, або дозу (наприклад, початкову), еквівалентну цій дозі. Композиція може бути призначена для введення в (наприклад, початковій) дозі, що становить 12 мкг rFSH на день.

Згідно з деякими аспектами передбачені композиції, що містять rFSH, для використання для лікування безпліддя у пацієнта у віці ≤ 34 роки, де композиція призначена для введення в початковій дозі, що становить 12 мкг rFSH на день, де початкова доза вводиться в щонайменше день 1 лікування (переважно в щонайменше день 1 та день 2 лікування, більш переважно в кожен із днів 1-4 лікування), де необов'язково доза (i) збільшується завдяки першому покроковому збільшенню дози на 3 мкг rFSH у будь-який подальший день лікування та/або (ii)

зменшується завдяки першому покроковому зменшенню дози на 3 мкг rFSH у будь-який подальший день лікування.

Дозу можна підтримувати на рівні початкової дози протягом усього періоду лікування.

5 Додатково або альтернативно перше покрокове збільшення дози на 3 мкг rFSH може бути (а) з подальшим щонайменше одним додатковим покроковим збільшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше два дні після попередньої покрокової зміни дози та/або (б) з подальшим щонайменше одним покроковим зменшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день після попередньої покрокової зміни дози. Додатково або альтернативно перше покрокове зменшення дози на 3 мкг rFSH може бути (а) з подальшим щонайменше одним покроковим збільшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше два дні після попередньої покрокової зміни дози та/або (б) з подальшим щонайменше одним додатковим покроковим зменшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день після попередньої зміни дози. Доза може бути збільшена до максимальної добової дози, що становить 24 мкг, або зменшена до мінімальної добової дози, що становить 6 мкг.

15 Згідно з деякими аспектами передбачені способи лікування безпліддя у пацієнта жіночої статі у віці ≥ 35 років, які включають уведення рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (rFSH) у дозі, що становить 15 мкг rFSH на день, або у дозі, еквівалентній цій дозі, починаючи з дня 1 лікування. rFSH можна вводити в дозі, що становить 15 мкг rFSH на день, починаючи з дня 1 лікування.

20 Згідно з деякими аспектами спосіб включає введення rFSH у початковій дозі, що становить 15 мкг на день протягом щонайменше 1-4 днів, та необов'язково в будь-який подальший день (i) збільшення дози rFSH завдяки покроковому збільшенню дози на 3 мкг rFSH або (ii) зменшення дози rFSH завдяки покроковому зменшенню дози на 3 мкг rFSH. Дозу rFSH можна підтримувати на рівні початкової дози, що становить 15 мкг на день, протягом усього курсу лікування. Додатково або альтернативно покрокове збільшення дози на 3 мкг rFSH може супроводжуватися (а) додатковим покроковим збільшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше два дні після попереднього покрокового збільшення дози або (б) покроковим зменшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день після попереднього покрокового збільшення дози. Додатково або альтернативно покрокове зменшення дози на 3 мкг rFSH може супроводжуватися (а) покроковим збільшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день або через щонайменше два дні після попереднього покрокового зменшення дози або (б) додатковим покроковим зменшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день після попереднього покрокового зменшення дози. Згідно з деякими аспектами протягом усього курсу лікування максимальна добова доза rFSH становить 24 мкг, а мінімальна добова доза становить 6 мкг.

35 Згідно з деякими аспектами передбачені способи лікування безпліддя у пацієнтів жіночої статі, ідентифікованих як такі, що перебувають у віці ≤ 34 роки, що включають уведення rFSH у дозі, що становить 12 мкг rFSH на день, або дозі, еквівалентній цій дозі, починаючи з дня 1 лікування. rFSH можна вводити в дозі, що становить 12 мкг rFSH на день, починаючи з дня 1 лікування.

40 Згідно з деякими аспектами спосіб включає введення rFSH у початковій дозі, що становить 12 мкг на день протягом щонайменше 1-4 днів, та необов'язково в будь-який подальший день (i) збільшення дози rFSH завдяки покроковому збільшенню дози на 3 мкг rFSH або (ii) зменшення дози rFSH завдяки покроковому зменшенню дози на 3 мкг rFSH. Дозу rFSH можна підтримувати на рівні початкової дози, що становить 12 мкг на день, протягом усього курсу лікування. Додатково або альтернативно покрокове збільшення дози на 3 мкг rFSH супроводжується (а) додатковим покроковим збільшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше два дні після попереднього покрокового збільшення дози або (б) покроковим зменшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день після попереднього покрокового збільшення дози. Додатково або альтернативно покрокове зменшення дози на 3 мкг rFSH супроводжується (а) покроковим збільшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день або через щонайменше два дні після попереднього покрокового зменшення дози або (б) додатковим покроковим зменшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день після попереднього покрокового зменшення дози. Згідно з деякими аспектами протягом усього курсу лікування максимальна добова доза rFSH становить 24 мкг, а мінімальна добова доза становить 6 мкг.

55 Згідно з деякими аспектами передбачені способи лікування безпліддя у пацієнта жіночої статі, що включають визначення віку пацієнта; якщо вік пацієнта ≥ 35 років, уведення рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (rFSH) у початковій дозі, яка становить 15 мкг rFSH на день протягом щонайменше 1-4 днів; якщо вік пацієнта ≤ 34 роки, уведення rFSH

у початковій дозі, що становить 12 мкг rFSH на день протягом щонайменше 1-4 днів; необов'язково в будь-який подальший день (i) збільшення дози

rFSH завдяки покроковому збільшенню дози на 3 мкг rFSH або (ii) зменшення дози rFSH завдяки покроковому зменшенню дози на 3 мкг rFSH, де протягом усього курсу лікування

5 максимальна добова доза rFSH становить 24 мкг, а мінімальна добова доза становить 6 мкг.

Згідно з будь-якими варіантами здійснення лікування безпліддя може включати стадію визначення віку пацієнта та стадію введення визначеної дози rFSH пацієнту визначеного віку. Згідно з будь-якими варіантами здійснення лікування безпліддя може включати визначення віку пацієнта та потім введення початкової дози rFSH, описаної в даному документі, згідно з віком

10 пацієнта.

Згідно з будь-якими варіантами здійснення лікування безпліддя додатково включає вилучення (наприклад, збирання) ооцита(ооцитів); запліднення (наприклад, інсемінацію) ооцита(ооцитів) та забезпечення заплідненим ооцитам розвитку до стадії бластоцисти.

Згідно з будь-якими варіантами здійснення лікування безпліддя додатково включає оцінку

15 якості бластоцист, одержаних після запліднення зібраних ооцитів.

Згідно з будь-якими варіантами здійснення лікування безпліддя включає стадію спостереження пацієнта щодо надмірної відповіді на лікування за допомогою ідентифікації під час лікування пацієнта з ≥ 20 фолікулами діаметром ≥ 12 мм та/або концентрацією естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл і необов'язково введення дози агоніста GnRH (наприклад, 4,0 мг)

20 пацієнту, під час лікування ідентифікованому як такий, що має ≥ 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм та/або концентрацію естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл.

Згідно з будь-якими варіантами здійснення пацієнт може бути старше 30 років та/або пацієнт раніше зазнав невдачі під час проходження щонайменше одного циклу лікування безпліддя.

Згідно з будь-якими варіантами здійснення rFSH може включати $\alpha 2,6$ -сіалювання та

25 $\alpha 2,3$ -сіалювання, де необов'язково 1-50 % загального сіалювання становить $\alpha 2,6$ -сіалювання, і 50-99 % загального сіалювання становить $\alpha 2,3$ -сіалювання, де необов'язково 5-20 % загального сіалювання становить $\alpha 2,6$ -сіалювання, і 80-95 % загального сіалювання становить 2,3-сіалювання, де необов'язково 50-80 % загального сіалювання становить $\alpha 2,6$ -сіалювання, і 20-50 % загального сіалювання становить 2,3-сіалювання.

Згідно з будь-якими варіантами здійснення лікування безпліддя призначене для розвитку багатьох фолікулів і вагітності після перенесення свіжих та/або кріоконсервованих ембріонів жінкам з овуляцією, які піддаються допоміжній репродуктивній технології (ART). Згідно з будь-якими варіантами здійснення лікування безпліддя призначене для оптимізації кумулятивної ефективності та/або зниження ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (OHSS).

35 Докладний опис

Автори даного винаходу розробили протокол дозування для максимального збільшення як виходу ооцитів, так і підсумкових значень частоти настання вагітності зі збереженням безпеки. Автори даного винаходу розробили протоколи COS, де для лікування пацієнтів застосовуються певні дози рекомбінантного FSH на основі їхнього віку, у такий спосіб підвищуючи ймовірність адекватної відповіді на стимуляцію (наприклад, у пацієнтів із низьким потенціалом відповіді) та/або знижуючи ризик розвитку OHSS (наприклад, у пацієнтів, класифікованих як пацієнти з високою або надлишковою відповіддю). Також передбачені протоколи та композиції для лікування пацієнтів із високою відповіддю яєчників шляхом застосування фактора запуску овуляції, що є агоністом GnRH, і циклів перенесення тільки кріоконсервованих ембріонів для

45 цих пацієнтів.

Щодо ефективності результуюча змінна, що визначає успіх ART, тепер виходить за рамки початкового перенесення свіжих ембріонів/бластоцисти. Кріоконсервація надлишкових ембріонів для потенційного застосування після циклу із застосуванням свіжих ембріонів на сьогодні є стандартною практикою для лікування із застосуванням ART та слугує для підвищення ймовірності завагітніти після одного циклу стимуляції.

Процент циклів перенесення із застосуванням кріоконсервованих ембріонів за останні роки стабільно росте. Таким чином, кумулятивні результати як циклу із застосуванням свіжих ембріонів, так і подальших циклів із застосуванням кріоконсервованих ембріонів забезпечують більш повне вимірювання клінічної ефективності одного циклу контрольованої стимуляції яєчників та відображають розвиток клінічного ведення безпліддя.

Щодо безпеки застосування фактора запуску овуляції, що є агоністом гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRH), підвищує безпеку пацієнта завдяки зниженню ризику розвитку раннього важкого синдрому гіперстимуляції яєчників (OHSS), що знижує ефективність під час застосування перенесення свіжих ембріонів, але не ставить під загрозу загальну ефективність

60 на основі кумулятивної частоти настання вагітності. Застосування запуску овуляції за

допомогою агоніста GnRH у пацієнтів із надмірною відповіддю для зниження ризику розвитку OHSS, а також застосування лише перенесення одиночних бластоцист для максимізації частоти одноплідних вагітностей і зниження ризику багатоплідної вагітності вирішують найбільш поширені проблеми безпеки.

5 Таким чином, у даному документі передбачені режими дозування, розроблені для встановлення високої кумулятивної частоти настання вагітності за допомогою безпечної високої дози із мінімізацією ризику розвитку OHSS, особливо помірного та важкого OHSS, наприклад, шляхом запуску овуляції за допомогою агоніста GnRH у разі надмірної відповіді.

Визначення

10 Технічні та наукові терміни, використовувані в даному документі, мають значення, зазвичай зрозумілі фахівцю в галузі допоміжної репродуктивної технології, до якої належить даний винахід, якщо не вказано інше. У даному документі наведені посилання на різні методології, відомі фахівцям у даній галузі техніки. Будь-які придатні матеріали та/або способи, відомі фахівцям у даній галузі техніки, можна застосовувати для здійснення даного винаходу. Однак
15 описані конкретні матеріали та способи. Матеріали, реагенти тощо, на які наводиться посилання в нижчевикладених описі та прикладах, одержують із комерційних джерел, якщо не вказано інше.

Слід розуміти, що будь-які визначення та терміни, визначені в даному документі, мають такі самі значення та мету в будь-якому з аспектів і варіантів здійснення даного винаходу, якщо явно не вказано інше.
20

Використовувані в даному документі форми однини означають як однину, так і множину, якщо явно не вказана тільки форма однини.

Використовуваний у даному документі термін "приблизно" означає, що число або діапазон не обмежені точним числом або установленим діапазоном, але охоплюються діапазони близько викладеного числа або діапазону, які будуть зрозумілі фахівцям у даній галузі техніки залежно від контексту, в якому число або діапазон використовуються. Якщо інше не очевидно з контексту або умовного позначення в даній галузі техніки, "приблизно" означає до плюс або мінус 10% конкретного значення.
25

У даному документі терміни "пацієнт" і "суб'єкт" використовуються взаємозамінно.

30 Суб'єкт може мати нормальний рівень FSH у сироватці крові, що становить 1-16 МО/л, наприклад, 1-15 МО/л, наприклад, 1-12 МО/л у ранній фолікулярній фазі. Таким чином, композиція або лікарський препарат, описані в даному документі, можуть бути призначені (використані) для лікування безпліддя (та/або для контрольованої стимуляції яєчників) у суб'єкта, який має нормальний рівень FSH у сироватці крові, що становить 1-16 МО/л,
35 наприклад, 1-15 МО/л, наприклад, 1-12 МО/л у ранній фолікулярній фазі.

Суб'єкт може характеризуватися BMI > 1 та BMI < 40 кг/м², наприклад, BMI > 17,5 та BMI < 38 кг/м², наприклад, BMI > 18 та BMI < 25 кг/м², наприклад, BMI > 20 та BMI < 25 кг/м². Таким чином, описаний у даному документі продукт може бути призначений (використаний) для лікування безпліддя (та/або для контрольованої стимуляції яєчників) у суб'єкта, який характеризується BMI > 1 та BMI < 40 кг/м², наприклад, суб'єкта, який характеризується BMI > 17,5 та BMI < 38 кг/м², наприклад, суб'єкта, який характеризується BMI > 18 та BMI < 25 кг/м², наприклад, суб'єкта, який характеризується BMI > 20 та BMI < 25 кг/м².
40

У даному документі термін "лікування безпліддя" включає лікування безпліддя за допомогою контрольованої стимуляції яєчників (COS) або способів, які включають стадію або етап контрольованої стимуляції яєчників (COS), наприклад, екстракорпорального запліднення (IVF) або інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів (ICSI). Термін "лікування безпліддя" включає лікування безпліддя у суб'єкта, який страждає на трубне безпліддя або безпліддя неясного генезу, включаючи лікування безпліддя у суб'єкта, який страждає на ендометріоз, наприклад, ендометріоз стадії I або стадії II, та/або у суб'єкта з партнером із чоловічим фактором безпліддя.
45
50

Композиція може бути призначена (використана) для лікування безпліддя (та/або для контрольованої стимуляції яєчників) у суб'єкта, який страждає на ендометріоз, наприклад, суб'єкта, який страждає на ендометріоз стадії I або II, як визначено в системі класифікації різних стадій ендометріозу Американським товариством репродуктивної медицини (ASRM) (стадія IV найбільш важка; стадія I найменш важка) [American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997; 67,817 821.].
55

У даному документі термін "агоніст GnRH" означає агоніст гонадотропін-релізінг-гормону. Агоністи GnRH являють собою клас лікарських препаратів, які діють як агоністи рецептора

гонадотропін-релізинг-гормону (рецептора GnRH), біологічної мішені гонадотропін-релізинг-гормону.

У даному документі термін "антагоніст GnRH" означає антагоніст гонадотропін-релізинг-гормону. Антагоністи GnRH являють собою клас лікарських препаратів, які виявляють антагонізм щодо рецептора гонадотропін-релізинг-гормону (рецептор GnRH) та, отже, дії гонадотропін-релізинг-гормону (GnRH).

Термін "фолікул" у даному документі означає фолікул яєчника, який являє собою заповнений рідиною мішечок, що містить незрілу яйцеклітину або ооцит.

Бластоциста утворюється на ранньому етапі розвитку людини (або іншого ссавця). У людей утворення бластоцисти починається приблизно через 5 днів після запліднення. Застосування бластоцист (IVF) зазвичай включає вилучення (збір) у жінки ряду ооцитів, одержаних у результаті циклу контрольованої стимуляції яєчників; запліднення (інсемінацію) одного або декількох ооцитів і культивування заплідненої яйцеклітини (ооцита) протягом п'яти днів до утворення бластоцисти (тобто забезпечення розвитку заплідненого ооцита до стадії бластоцисти); та імплантацію бластоцисти в матку.

Згідно з усіма аспектами, описаними в даному документі, переважно, щоб лікування безпліддя, описане в даному документі, являло собою або включало стадію COS. Причиною безпліддя може бути партнер жінки, який страждає на чоловіче безпліддя, хоча слід розуміти, що згідно з даним винаходом саме жінка (пацієнт жіночого роду) лікується за допомогою COS.

Лікування безпліддя, як описано у даному документі, може бути призначене та може бути ефективним для розвитку багатьох фолікулів і вагітності після перенесення свіжих та/або кріоконсервованих ембріонів жінкам з овуляцією, які піддаються допоміжній репродуктивній технології (ART).

Лікування безпліддя, як описано у даному документі, може бути призначене та може бути ефективним для стимуляції утворення бластоцист доброї якості (наприклад, бластоцист категорії 3BB або вище, наприклад, лікування безпліддя для збільшення кількості бластоцист категорії 3BB або вище у день 5 після вилучення ооцита) та/або для поліпшення імплантації ембріона. Лікування безпліддя може являти собою лікування безпліддя для збільшення кількості бластоцист категорії 3BB або вище у день 5 після вилучення ооцита (наприклад, порівняно з лікуванням за допомогою GONAL-F®).

Лікування безпліддя може являти собою лікування безпліддя для збільшення кількості запліднених (2PN) ооцитів (наприклад, порівняно з лікуванням за допомогою GONALF®).

Використовуваний у даному документі термін "день один лікування", що також називається "день один стимуляції", стосується першого дня, в який доза (наприклад, рекомбінантного) FSH вводиться пацієнту. День один лікування (стимуляції) може відбутися в день 1, 2 або 3, наприклад, у день 2 або день 3 менструального циклу пацієнта. Інакше кажучи, день один лікування (стимуляції) може становити один, два або три дні, наприклад, два або три дні після початку менструальної кровотечі у пацієнта, що відповідає використанню цього терміна в клінічній практиці з протоколами антагоністів GnRH або агоністів GnRH. Термін "під час лікування" означає день або дні, коли пацієнту вводиться FSH.

У способах лікування, описаних у даному документі, введення рекомбінантного FSH починають у день один лікування та можуть продовжувати від двох до двадцяти днів, наприклад, продовжувати протягом 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 або 20 днів. Доза, що вводиться в день 1, називається в даному документі "початковою дозою". Уведення рекомбінантного FSH починається в день один лікування та може продовжуватися від чотирьох до двадцяти днів, наприклад, від семи до тринадцяти днів, наприклад, від дев'яти до тринадцяти днів, наприклад, від 10 до 13 днів, наприклад, від 10 до 11 днів. Доза може бути однаковою кожний день. Однак зміна дози залежно від відповіді яєчників пацієнта (наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження) є більш імовірною.

Згідно з усіма аспектами, описаними в даному документі, рекомбінантний FSH може являти собою рекомбінантний FSH, одержаний із лінії клітин людини, як більш докладно описано нижче. В усіх аспектах рекомбінантний FSH може являти собою рекомбінантний FSH, який продається під торговельною маркою REKOVELLE® (фолітропін дельта) (Ferring B.V.). В усіх аспектах рекомбінантний FSH можна вводити шляхом ін'єкції, наприклад, підшкірної ін'єкції.

Згідно з усіма аспектами, описаними в даному документі, рекомбінантну композицію на основі FSH (наприклад, фармацевтичну композицію) або лікарський препарат можна вводити після попереднього лікування пацієнта (іншою) фармацевтичною композицією, що називається у даному документі "композицією А", яка пригнічує вироблення ендогенного гонадотропіну до дня один лікування за допомогою rFSH. Інакше кажучи, композицію (наприклад, фармацевтичну композицію) або лікарський препарат можна вводити після (попереднього) лікування суб'єкта

композицією А, де композиція А являє собою стероїд, агоніст GnRH, антагоніст GnRH тощо. У даному документі терміни "який піддавався попередньому лікуванню" або "попереднє лікування" стосуються введення фармацевтичної композиції, яка пригнічує вироблення ендогенного гонадотропіну до дня один лікування за допомогою rFSH (тобто до дня 1 лікування), згідно із застосуванням цього терміна в клінічній практиці з довгими протоколами агоністів GnRH.

Таким чином, композиція (наприклад, фармацевтична композиція) або лікарський препарат для використання, описані в даному документі, можуть бути призначені для введення через 12-16, наприклад, 13-15, наприклад, 14 днів після введення (наприклад, після початку введення, наприклад, після початку щоденного введення) агоніста GnRH (наприклад, SYNAREL®, LUPRON®, DECAPEPTYL®). Додатково або альтернативно композиція на основі рекомбінантного FSH для використання, описана у даному документі, може бути призначена для введення з агоністом GnRH.

Альтернативно композиція на основі рекомбінантного FSH (наприклад, фармацевтична композиція) або лікарський препарат можуть бути введені або можуть бути призначені для введення до введення антагоніста GnRH (наприклад, GANIRELIX®, CETRORELIX®), наприклад, для введення за п'ять або шість днів до введення антагоніста GnRH (тобто для введення таким чином, щоб день 1 стимуляції був за 5 або 6 днів до введення антагоніста GnRH). Додатково або альтернативно композиція на основі рекомбінантного FSH (наприклад, фармацевтична композиція) для використання, описана в даному документі, може бути призначена для введення з антагоністом GnRH.

Зазвичай згідно з усіма аспектами, описаними в даному документі, композиція на основі рекомбінантного FSH (наприклад, фармацевтична композиція) або лікарський препарат вводяться або призначені для введення до введення високої (овуляторної) дози людського хоріонічного гонадотропіну (hCG) (наприклад, 4000-11000 МО hCG, наприклад, 5000 МО hCG, 10000 МО hCG тощо; або 150-500 мкг рекомбінантного hCG, наприклад, 250 мкг рекомбінантного hCG) для індукції остаточного дозрівання фолікулів. Таким чином, у деяких варіантах здійснення способи, описані у даному документі, додатково включають уведення високої (овуляторної) дози людського хоріонічного гонадотропіну (hCG).

Згідно з усіма аспектами, описаними у даному документі, лікування безпліддя, описане в даному документі, може додатково включати вилучення (наприклад, збір) ооцита(ооцитів); запліднення (наприклад, інсемінацію) ооцита(ооцитів) і забезпечення заплідненим ооцитам розвитку до стадії бластоцисти. Запліднення (наприклад, інсемінація) може являти собою запліднення *in vitro*, необов'язково інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперматозоїдів (ICSI).

Згідно з усіма аспектами, описаними в даному документі, лікування безпліддя, описане в даному документі, може додатково включати оцінку якості бластоцист, одержаних після запліднення зібраних ооцитів [наприклад, для ідентифікації однієї або декількох бластоцист доброї якості (тобто ступеня ЗВВ або вище)]. Оцінка якості бластоцисти може здійснюватися в день 5 після вилучення ооцитів і може включати дослідження трьох параметрів: розширення бластоцисти та статус інкубації (ступінь 1-6), оцінки внутрішньої клітинної маси бластоцисти (ступінь A-D) та оцінки трофектодерми (ступінь A-D), як добре відомо з рівня техніки. Бластоцистам можна присвоювати числовий показник із застосуванням системи Gardner & Schoolcraft, як добре відомо з рівня техніки, із додаванням D-категорій для внутрішньої клітинної маси та трофектодерми.

Згідно з усіма аспектами, описаними у даному документі, лікування безпліддя, описане в даному документі, може додатково включати перенесення однієї або декількох бластоцист, ідентифікованих за допомогою оцінки якості бластоцист (наприклад, перенесення свіжих бластоцист). У конкретних варіантах здійснення переноситься одна бластоциста.

Згідно з усіма аспектами, описаними у даному документі, лікування безпліддя, описане в даному документі, може додатково включати заморожування однієї або декількох бластоцист, ідентифікованих за допомогою оцінки якості бластоцист (для подальшого перенесення).

Таким чином, згідно з усіма аспектами, описаними у даному документі, лікування безпліддя, описане в даному документі, може додатково включати — додатково до необов'язкового введення агоніста або антагоніста GnRH, уведення рекомбінантного FSH та введення овуляторної дози hCG, вилучення (наприклад, збору) ооцита(ооцитів); запліднення (наприклад, інсемінації) ооцита(ооцитів) — забезпечення заплідненим ооцитам розвитку до стадії бластоцисти та кріоконсервації однієї або декількох бластоцист (наприклад, бластоцист, ідентифікованих за допомогою оцінки якості бластоцист, наприклад, для подальшого перенесення).

Описане в даному документі лікування безпліддя може бути призначене та може бути ефективним для оптимізації кумулятивної ефективності (тобто максимізації ймовірності успішної вагітності пацієнта після циклу з використанням свіжих ембріонів або подальшого циклу з використанням кріоконсервованих ембріонів) та/або зниження ризику розвитку OHSS (тобто зниження ризику розвитку OHSS за допомогою, наприклад, спостереження та/або контролю надмірної відповіді на лікування).

Способи лікування, що знижують ризик розвитку OHSS

Згідно з усіма аспектами, описаними у даному документі, описане у даному документі лікування безпліддя може включати стадію спостереження пацієнта щодо надмірної відповіді на лікування. У даному документі "надмірна відповідь на лікування" визначається як відповідь пацієнта на лікування, що зумовлює утворення ≥ 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм та/або встановлення концентрації естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл у будь-який момент лікування. Ця стадія спостереження пацієнта щодо надмірної відповіді на лікування може включати ідентифікацію під час лікування пацієнта з ≥ 20 фолікулами діаметром ≥ 12 мм та/або концентрацією естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл.

Згідно з усіма аспектами, описаними у даному документі, лікування безпліддя, описане у даному документі, може додатково включати введення дози агоніста GnRH (наприклад, 4,0 мг) пацієнту, під час лікування ідентифікованому як такий, що має ≥ 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм та/або концентрацію естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл.

Згідно з усіма аспектами, описаними у даному документі, лікування безпліддя, описане у даному документі, де пацієнт ідентифікується під час лікування як такий, що має ≥ 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм та/або концентрацію естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл, може додатково включати вилучення (наприклад, збір) ооцита(ооцитів); запліднення (наприклад, інсемінацію) ооцита(ооцитів); забезпечення заплідненим ооцитам розвитку до стадії бластоцисти та кріоконсервацію однієї або декількох бластоцист (наприклад, бластоцист, ідентифікованих за допомогою оцінки якості бластоцист, наприклад, для подальшого перенесення). Таким чином, пацієнти, ідентифіковані як пацієнти із надмірною відповіддю (за їхньою надлишковою кількістю великих фолікулів та/або надлишковим рівнем естрадіолу в сироватці крові), можуть мати кріоконсервовану бластоцисту, розморожену та перенесену (цикл заморожування, цикл перенесення тільки кріоконсервованих ембріонів) після їх вилучення через надмірну відповідь.

Дози рекомбінантного FSH, перераховані в даному документі, можуть бути призначені для лікування безпліддя згідно із першим протоколом стимуляції пацієнта (суб'єкта) (перший "цикл" стимуляції) за допомогою способів і протоколів лікування, описаних у даному документі. Таким чином, композицію(композиції) можна використовувати для лікування безпліддя у пацієнта (суб'єкта), який раніше не проходив лікування безпліддя шляхом контрольованої стимуляції яєчників; для використання для лікування безпліддя у пацієнта (суб'єкта), який раніше не закінчив курс лікування безпліддя шляхом контрольованої стимуляції яєчників; або для використання для лікування безпліддя у пацієнта (суб'єкта), який не проходив курс лікування безпліддя шляхом контрольованої стимуляції яєчників у попередні шість місяців, більш переважно пацієнта (суб'єкта), який не проходив курс лікування безпліддя шляхом контрольованої стимуляції яєчників у попередні дванадцять місяців. Слід відзначити, що для подальших циклів стимуляції (тобто циклів лікування безпліддя шляхом контрольованої стимуляції яєчників) за допомогою способів і протоколів лікування, описаних у даному документі, дози можуть бути скореговані згідно із фактичною відповіддю яєчників у першому циклі за допомогою способів і протоколів лікування, описаних у даному документі.

Способи лікування для пацієнтів у віці ≥ 35 років

У деяких аспектах пацієнт є пацієнтом жіночої статі у віці ≥ 35 років, наприклад, у віці 35-42 років. Пацієнту може бути 35 років або більше від 35 років. Пацієнту може бути 36 або більше від 36 років, або 37 або більше від 37 років, або 38 або більше від 38 років, або 39 або більше від 39 років, або 40 або більше від 40 років, або 41 рік або більше від 41 року, або 42 роки.

Пацієнт міг раніше зазнати невдачі під час проходження щонайменше одного циклу лікування безпліддя (тобто пацієнт міг раніше закінчити курс лікування шляхом контрольованої стимуляції яєчників, але не завагітніти), наприклад, попереднього лікування безпліддя за іншим протоколом та/або із застосуванням інших терапевтичних засобів, таких як GONAL-F® замість rFSH.

У конкретних варіантах здійснення композиція призначена для лікування пацієнта, старшого від 35 років, пацієнта, який раніше зазнав невдачі під час проходження щонайменше одного циклу лікування безпліддя (наприклад, попереднього лікування безпліддя за іншим протоколом та/або із застосуванням інших терапевтичних засобів).

Пацієнт міг раніше зазнати невдачі під час проходження не більше від трьох циклів лікування безпліддя (наприклад, за іншим протоколом та/або із застосуванням інших терапевтичних засобів).

5 Лікування безпліддя може включати стадію визначення віку пацієнта та стадію введення дози рекомбінантного FSH, як описано у даному документі, пацієнту у віці ≥ 35 років. Стадію ідентифікації пацієнта (до лікування) на основі віку пацієнта можна здійснювати безпосередньо (наприклад, за 0-2 дні) до першого введення дози rFSH пацієнту (наприклад, перед початковою дозою вводиться rFSH).

10 У першому аспекті передбачена композиція (наприклад, фармацевтична композиція), яка містить рекомбінантний фолікулостимулювальний гормон (rFSH), для використання для лікування безпліддя у пацієнта (наприклад, ідентифікованого як пацієнт із безпліддям) у віці ≥ 35 років, де композиція призначена для введення в дозі, що становить 15 мкг рекомбінантного FSH на день, або дозі, еквівалентній цій дозі. Наприклад, композиція може бути призначена для введення в дозі, що становить 15 мкг рекомбінантного FSH на день. Дозу рекомбінантного FSH можна вводити в дозі, яка є еквівалентною добовим дозам, указаним вище. Наприклад, композиція може бути призначена для введення в дозі, що становить 15 мкг рекомбінантного FSH кожний день або, зазвичай рідше, в еквіваленті 45 мкг рекомбінантного FSH кожні три дні (наприклад, для введення в дні 1, 4, 7 тощо).

20 У додатковому аспекті передбачена композиція (наприклад, фармацевтична композиція) для використання для лікування безпліддя у пацієнта (наприклад, ідентифікованого як пацієнт із безпліддям) у віці ≥ 35 років, де композиція містить дозу, яка становить 15 мкг рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (FSH) на день, або дозу, еквівалентну цій дозі. Наприклад, композиція може бути призначена для введення в дозі, що становить 15 мкг рекомбінантного FSH на день.

25 Також передбачені способи лікування безпліддя у пацієнта, який потребує цього (наприклад, ідентифікованого як пацієнт із безпліддям), у віці ≥ 35 років, які включають уведення пацієнту рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (rFSH) у дозі, яка становить 15 мкг рекомбінантного FSH на день, або дозі, еквівалентній цій дозі. Як відзначено вище, уведення рекомбінантного FSH починається в перший день лікування та може тривати протягом від двох до двадцяти днів. Доза може бути однаковою кожний день. Однак зміна дози залежно від відповіді яєчників пацієнта (наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження) є більш імовірною.

35 Як відзначено вище, рекомбінантну композицію на основі FSH (наприклад, фармацевтичну композицію) або лікарський препарат можна вводити після попереднього лікування пацієнта (іншою) фармацевтичною композицією, що називається у даному документі "композицією А", яка пригнічує вироблення ендогенного гонадотропіну до дня один лікування за допомогою rFSH, такого як стероїд, агоніст GnRH, антагоніст GnRH тощо.

40 Як відзначено вище, зазвичай композиція на основі рекомбінантного FSH (наприклад, фармацевтична композиція) або лікарський препарат вводяться або призначені для введення до введення високої (овуляторної) дози людського хоріонічного гонадотропіну (hCG) (наприклад, 4000-11000 МО hCG, наприклад, 5000 МО hCG, 10000 МО hCG тощо; або 150-500 мкг рекомбінантного hCG, наприклад, 250 мкг рекомбінантного hCG) для індукції остаточного дозрівання фолікулів. У деяких варіантах здійснення, таким чином, способи, описані у даному документі, додатково включають уведення високої (овуляторної) дози людського хоріонічного гонадотропіну (hCG).

45 Як відзначено вище, лікування безпліддя може додатково включати вилучення (наприклад, збирання) ооцита(ооцитів); запліднення (наприклад, інсемінацію) ооцита(ооцитів) та забезпечення заплідненим ооцитам розвитку до стадії бластоцисти. Як відзначено вище, лікування безпліддя може додатково включати оцінку якості бластоцист і перенесення свіжої(свіжих) бластоцисти(бластоцист) або заморожування бластоцист для подальшого перенесення.

Як відзначено вище, лікування може додатково включати спостереження та/або контроль надмірної відповіді на лікування (наприклад, OHSS).

55 Згідно з додатковим аспектом передбачені способи лікування безпліддя у пацієнта у віці ≥ 35 років та композиція, яка містить рекомбінантний фолікулостимулювальний гормон (FSH), для використання для лікування безпліддя у пацієнта у віці ≥ 35 років, де способи включають уведення в початковій дозі, що становить 15 мкг, рекомбінантного FSH на день, або композиція призначена для введення в початковій дозі, що становить 15 мкг, рекомбінантного FSH на день, де початкову дозу вводять у щонайменше день 1 лікування (наприклад, щонайменше день 1 та день 2 лікування, наприклад, у кожний із днів 1-4 лікування), де необов'язково дозу (i)

збільшують завдяки першому покроковому збільшенню дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) у будь-який подальший день лікування та/або (ii) зменшують завдяки першому покроковому зменшенню дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) у будь-який подальший день лікування.

5 Дозу можна підтримувати на рівні початкової дози протягом усього періоду лікування. Доза може бути однаковою кожний день. Однак зміна дози, наприклад, залежно від відповіді яєчників пацієнта (наприклад, залежно від росту фолікулів, наприклад, як виміряно за допомогою

10 введення rFSH (наприклад, спостереження росту фолікулів, наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження). Спосіб лікування безпліддя може включати спостереження відповіді яєчників пацієнта на введення rFSH (наприклад, спостереження росту фолікулів, наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження) та, залежно від

15 Спосіб лікування безпліддя може включати спостереження відповіді яєчників пацієнта на введення rFSH (наприклад, спостереження росту фолікулів, наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження) в один або декілька днів протягом усього курсу лікування, наприклад, в один або більше з дня 5, дня 7, дня 9, дня 11, дня 13, дня 15, дня 17 та

20 дня 19 лікування. Спосіб лікування безпліддя може включати спостереження відповіді яєчників пацієнта на введення rFSH (наприклад, стадію спостереження росту фолікулів, наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження) в один або декілька днів протягом усього курсу лікування, наприклад, в один або більше з дня 5, дня 7, дня 9, дня 11, дня 13, дня 15, дня

25 17 та дня 19 лікування та, залежно від росту фолікулів, збільшення або зменшення дози на 2-4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH). Тобто дозу можна збільшувати або зменшувати залежно від росту фолікулів в один або декілька днів протягом усього курсу лікування, наприклад, в один або більше з дня 5, дня 7, дня 9, дня 11, дня 13, дня 15, дня 17 та дня 19 лікування.

Дозу можна збільшувати покроково під час лікування, покроково зменшувати під час лікування або змінювати під час лікування завдяки як покроковим збільшенням дози, так і покроковим зменшенням дози. Зазвичай збільшення дози здійснюються не частіше, ніж раз на 2

30 дні; тобто друге покрокове збільшення дози не здійснюється доти, доки не пройде щонайменше два дні після першого покрокового збільшення дози. Це покрокове збільшення являє собою безпечний підхід і дає змогу лікарю, що здійснює лікування, оцінювати відповідь яєчників на даний рівень дози перед можливим збільшенням дози. Наприклад, лікар, який здійснює лікування, може зменшувати дозу для суб'єктів із ростом фолікулів, указуючи на те, що

35 зниження дози буде придатним курсом дій.

Зменшення дози можна здійснювати кожний день. Доза може бути збільшена до максимальної добової дози, що становить 24 мкг rFSH, або зменшена до мінімальної добової дози, що становить 6 мкг rFSH.

Таким чином, перше покрокове збільшення дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) може бути (a) з подальшим додатковим покроковим збільшенням дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) через щонайменше два дні після попереднього покрокового збільшення дози та/або (b) з подальшим покроковим зменшенням дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) через щонайменше один день після попереднього покрокового збільшення дози. Перше покрокове зменшення дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) може бути (a) з подальшим покроковим збільшенням дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) через щонайменше один день або щонайменше два дні після попереднього покрокового зменшення дози та/або (b) з подальшим додатковим покроковим зменшенням дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) через щонайменше один день після попереднього покрокового зменшення дози.

50 Слід враховувати, що цей аспект передбачає, наприклад, дозу, що становить 15 мкг рекомбінантного FSH на день із дня 1 лікування до дня 4 лікування, при цьому доза збільшується в подальші дні лікування на щонайменше один крок, наприклад, із 3 мкг rFSH до 18 мкг rFSH (наприклад, у день 5 або 6). Дозу, що становить 18 мкг rFSH, можна продовжувати застосовувати до кінця лікування, або можуть бути наявні одне або два додаткових покрокових збільшення дози, наприклад, на від 3 мкг rFSH до 21 мкг rFSH або до 21 мкг rFSH, а потім до

55 максимальної дози, що становить 24 мкг rFSH, при цьому кожне покрокове збільшення дози здійснюється через щонайменше два дні після попереднього покрокового збільшення дози, або доза варіюється як завдяки покроковим збільшенням дози, так і завдяки покроковим зменшенням дози, при цьому кожне з відповідним інтервалом після попередньої покрокової

60 зміни дози, що може бути виправдано з урахуванням відповіді яєчників пацієнта, як

обговорюється вище. Подібно можна здійснювати зменшення початкової дози, наприклад, із 3 мкг rFSH до 12 мкг rFSH (наприклад, у день 5 або 6), і цю дозу можна продовжувати застосовувати до кінця лікування, або можуть бути наявні одне або два додаткових покровових зменшення дози, наприклад, на від 3 мкг rFSH до 9 мкг rFSH або до 9 мкг rFSH, а потім до мінімальної дози, яка становить 6 мкг rFSH, при цьому кожне зменшення здійснюється через щонайменше один день після попереднього покровового зменшення дози, або доза варіюється як завдяки покрововим підвищенням дози, так і покрововим зменшенням дози, при цьому кожне з відповідним інтервалом після попередньої покровової зміни дози, що може бути виправдано з урахуванням відповіді яєчників пацієнта, як обговорюється вище. Цей аспект забезпечує спосіб безпечної зміни дози FSH на основі відповіді пацієнта.

Як і в першому аспекті, розглянутому вище, лікування згідно з цим аспектом може додатково включати введення високої (овуляторної) дози людського хор іонічного гонадотропіну (hCG) та необов'язково вилучення (наприклад, збір) ооцита(ооцитів); запліднення (наприклад, інсемінацію) ооцита(ооцитів); забезпечуючи заплідненим ооцитам розвиток до стадії бластоцисти, додатково необов'язково оцінку якості бластоцист і перенесення свіжої(свіжих) бластоцисти(бластоцист) або заморожування бластоцист для подальшого перенесення. Додатково або альтернативно лікування може додатково включати спостереження та/або контроль надмірної відповіді на лікування (наприклад, OHSS).

Способи лікування пацієнтів у віці ≤ 34 роки У деяких аспектах пацієнт є пацієнтом жіночої статі у віці ≤ 34 роки, наприклад, у віці 18-34 роки. Пацієнту може бути 34 роки або менше від 34 роки, наприклад, 33 або менше від 33 років, наприклад, 30 або менше від 30 років, наприклад, 28 або менше від 28 років.

Пацієнт міг раніше зазнати невдачі під час проходження щонайменше одного циклу лікування безпліддя, наприклад, попереднього лікування безпліддя за іншим протоколом та/або із застосуванням інших терапевтичних засобів, як обговорюється вище. У конкретному прикладі композиція призначена для лікування пацієнта у віці ≤ 34 роки, пацієнта, який раніше зазнав невдачі під час проходження щонайменше одного циклу лікування безпліддя (наприклад, попереднього лікування безпліддя за іншим протоколом та/або із застосуванням інших терапевтичних засобів). У конкретному прикладі композиція призначена для лікування пацієнта у віці 30-34 роки, пацієнта, який раніше зазнав невдачі під час проходження щонайменше одного циклу лікування безпліддя (наприклад, попереднього лікування безпліддя за іншим протоколом та/або із застосуванням інших терапевтичних засобів). Пацієнт міг раніше зазнати невдачі під час проходження не більше від трьох циклів лікування безпліддя (наприклад, за іншим протоколом та/або із застосуванням інших терапевтичних засобів).

Лікування безпліддя може включати стадію визначення віку пацієнта та стадію введення дози рекомбінантного FSH пацієнту у віці ≤ 34 роки. Стадію ідентифікації пацієнта (до лікування) на основі віку пацієнта можна здійснювати безпосередньо (наприклад, за 0–2 дні) до першого введення дози rFSH пацієнту, наприклад, для визначення або підтвердження відповідної початкової дози rFSH.

У додатковому аспекті передбачена композиція (наприклад, фармацевтична композиція), яка містить рекомбінантний фолікулостимулювальний гормон (FSH) для використання для лікування безпліддя у пацієнта, ідентифікованого як такий, що перебуває у віці ≤ 34 роки, де композиція призначена для введення в дозі, що становить 12 мкг рекомбінантного FSH на день, або дозі, еквівалентній цій дозі. Наприклад, композиція призначена для введення в дозі, що становить 12 мкг рекомбінантного FSH на день.

У додатковому аспекті передбачена композиція (наприклад, фармацевтична композиція) для використання для лікування безпліддя у пацієнта, ідентифікованого як такий, що перебуває у віці ≤ 34 роки, де композиція містить дозу, яка становить 12 мкг рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (FSH) на день, або дозу, еквівалентну цій дозі. Наприклад, композиція може бути призначена для введення в дозах, що становлять 12 мкг рекомбінантного FSH кожний день або, зазвичай рідше, в еквіваленті 36 мкг рекомбінантного FSH кожні три дні (наприклад, для введення в дні 1, 4, 7 тощо). Наприклад, композиція призначена для введення в дозі, що становить 12 мкг рекомбінантного FSH на день.

Також передбачені способи лікування безпліддя у пацієнта, який потребує цього (наприклад, ідентифікованого як пацієнт із безпліддям), у віці ≤ 35 років, які включають уведення пацієнту рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (rFSH) у дозі, яка становить 12 мкг рекомбінантного FSH на день, або дозі, еквівалентній цій дозі.

Як відзначено вище, уведення рекомбінантного FSH починається в перший день лікування та може тривати протягом від двох до двадцяти днів. Як відзначено вище, доза може бути однаковою кожний день. Однак зміна дози, наприклад, залежно від відповіді яєчників пацієнта

(наприклад, залежно від росту фолікулів, наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження), є більш імовірною.

5 Як відзначено вище, рекомбінантну композицію на основі FSH (наприклад, фармацевтичну композицію) або лікарський препарат можна вводити після попереднього лікування пацієнта (іншою) фармацевтичною композицією, що називається у даному документі "композицією А", яка пригнічує вироблення ендogenous гонадотропіну до дня один лікування за допомогою FSH, такого як стероїд, агоніст GnRH, антагоніст GnRH тощо.

10 Як відзначено вище, зазвичай композиція на основі рекомбінантного FSH (наприклад, фармацевтична композиція) або лікарський препарат призначені для введення до введення високої (овуляторної) дози hCG (наприклад, 4000-11000 МО hCG, наприклад, 5000 МО hCG, 10000 МО hCG тощо; або 150-500 мкг рекомбінантного hCG, наприклад, 250 мкг рекомбінантного hCG) для індукції остаточного дозрівання фолікулів. У деяких варіантах здійснення способи, описані у даному документі, додатково включають уведення високої (овуляторної) дози людського хоріонічного гонадотропіну (hCG).

15 Як відзначено вище, лікування безпліддя може додатково включати вилучення (наприклад, збирання) ооцита(ооцитів); запліднення (наприклад, інсемінацію) ооцита(ооцитів) та забезпечення заплідненим ооцитам розвитку до стадії бластоцисти.

20 Як відзначено вище, лікування безпліддя може додатково включати оцінку якості бластоцист і перенесення свіжої(свіжих) бластоцисти(бластоцист) або заморожування бластоцист для подальшого перенесення. Як відзначено вище, лікування може додатково включати спостереження та/або контроль надмірної відповіді на лікування (наприклад, OHSS).

25 У додатковому аспекті передбачені способи лікування безпліддя у пацієнта у віці ≤ 34 роки та композиція, яка містить рекомбінантний фолікулостимулювальний гормон (FSH), для використання для лікування безпліддя у пацієнта у віці ≤ 34 роки, де способи включають уведення в початковій дозі, що становить 12 мкг, рекомбінантного FSH на день, і композиція призначена для введення в початковій дозі, що становить 12 мкг, рекомбінантного FSH на день, де початкову дозу вводять у щонайменше день 1 лікування (включаючи щонайменше день 1 та день 2 лікування, включаючи кожний із днів 1-4 лікування), де необов'язково дозу (i) збільшують завдяки першому покроковому збільшенню дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) у будь-який подальший день лікування та/або (ii) зменшують завдяки першому покроковому зменшенню дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) у будь-який подальший день лікування.

35 Дозу можна підтримувати на рівні початкової дози протягом усього періоду лікування. Однак зміна дози, наприклад, залежно від відповіді яєчників пацієнта (наприклад, залежно від росту фолікулів, наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження), є більш імовірною.

40 Спосіб лікування безпліддя може включати спостереження відповіді яєчників пацієнта на введення rFSH (наприклад, спостереження росту фолікулів, наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження). Спосіб лікування безпліддя може включати спостереження відповіді яєчників пацієнта на введення rFSH (наприклад, стадію спостереження росту фолікулів, наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження) та, залежно від росту фолікулів (наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження), збільшення або зменшення дози на 2-4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH). Спосіб лікування безпліддя може включати спостереження відповіді яєчників пацієнта на введення rFSH (наприклад, стадію спостереження росту фолікулів, наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження) в один або декілька днів протягом усього курсу лікування, наприклад, в один або більше з дня 5, дня 7, дня 9, дня 11, дня 13, дня 15, дня 17 та дня 19 лікування. Спосіб лікування безпліддя може включати спостереження відповіді яєчників пацієнта на введення rFSH (наприклад, спостереження росту фолікулів, наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження) в один або декілька днів протягом усього курсу лікування, наприклад, в один або більше з дня 5, дня 7, дня 9, дня 11, дня 13, дня 15, дня 17 та дня 19 лікування та, залежно від росту фолікулів (наприклад, як виміряно за допомогою ультразвукового дослідження), збільшення або зменшення дози на 2-4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH). Тобто дозу можна збільшувати або зменшувати залежно від росту фолікулів в один або декілька днів протягом усього курсу лікування, наприклад, в один або більше з дня 5, дня 7, дня 9, дня 11, дня 13, дня 15, дня 17 та дня 19 лікування.

60 Дозу можна збільшувати покроково під час лікування, покроково зменшувати під час лікування або змінювати під час лікування завдяки як покроковим збільшенням дози, так і покроковим зменшенням дози. Зазвичай збільшення дози здійснюються не частіше, ніж раз на 2 дні; тобто друге покрокове збільшення дози не здійснюється доти, доки не пройде щонайменше

два дні після першого покрокового збільшення дози. Це покрокове збільшення являє собою безпечний підхід і дає змогу лікарю, що здійснює лікування, оцінювати відповідь яєчників на даний рівень дози перед можливим збільшенням дози. Зменшення дози можна здійснювати кожний день. Наприклад, лікар, який здійснює лікування, може зменшувати дозу для суб'єктів із
 5 ростом фолікулів, указуючи на те, що зниження дози буде придатним курсом дій. Доза може бути збільшена до максимальної добової дози, що становить 24 мкг rFSH, або зменшена до мінімальної добової дози, що становить 6 мкг rFSH.

Таким чином, перше покрокове збільшення дози на від 2 до 4 мкг FSH (включаючи 3 мкг rFSH) може бути (а) з подальшим додатковим покроковим збільшенням дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) через щонайменше два дні після попереднього покрокового збільшення дози та/або (б) з подальшим щонайменше одним покроковим зменшенням дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг FSH) через щонайменше один день після попереднього покрокового збільшення дози. Перше покрокове зменшення дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) може бути (а) з подальшим покроковим збільшенням дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) через щонайменше один день або щонайменше два дні після попереднього покрокового зменшення дози та/або (б) з подальшим додатковим покроковим зменшенням дози на від 2 до 4 мкг rFSH (включаючи 3 мкг rFSH) через щонайменше один день після попереднього зменшення дози.

Слід враховувати, що цей аспект передбачає, наприклад, початкову дозу, що становить
 20 12 мкг рекомбінантного FSH на день із дня 1 лікування до дня 4 лікування, при цьому доза збільшується в подальші дні лікування на щонайменше один крок, наприклад, із 3 мкг rFSH до 15 мкг rFSH (наприклад, у день 5 або 6). Дозу, що становить 15 мкг rFSH, можна продовжувати застосовувати до кінця лікування, або можуть бути наявні 1-3 додаткових покрокових збільшення дози, наприклад, на від 3 мкг rFSH (наприклад, до 18 мкг; до 18 мкг і потім до 21 мкг rFSH; або до 18 мкг, до 21 мкг і потім до максимальної дози, що становить 24 мкг rFSH), при цьому кожне покрокове збільшення дози здійснюється через щонайменше два дні після попереднього покрокового збільшення дози, або доза варіюється як завдяки покроковим збільшенням дози, так і завдяки покроковим зменшенням дози, при цьому кожне з відповідним інтервалом після попередньої покрокової зміни дози, що може бути виправдано з урахуванням відповіді яєчників пацієнта, як обговорюється вище. Подібно зниження початкової дози, наприклад, на від 3 мкг rFSH до 9 мкг rFSH (наприклад, у день 5 або 6), можна продовжувати до кінця лікування, або може бути наявне одне додаткове покрокове зменшення дози, наприклад, на 3 мкг FSH (наприклад, до мінімальної дози, що становить 6 мкг rFSH), при цьому кожне покрокове зменшення дози здійснюється через щонайменше один день після попереднього покрокового зменшення дози, або доза варіюється як завдяки покроковим збільшенням дози, так і покроковим зменшенням дози, при цьому кожне з відповідним інтервалом після попередньої покрокової зміни дози, що може бути виправдано з урахуванням відповіді яєчників пацієнта, як обговорюється вище. Цей аспект даного винаходу забезпечує спосіб безпечної зміни дози FSH на основі відповіді пацієнта.

Як і в першому аспекті, розглянутому вище, лікування згідно з цим аспектом може додатково включати введення високої (овуляторної) дози людського хор іонічного гонадотропіну (hCG) та необов'язково вилучення (наприклад, збір) ооцита(ооцитів); запліднення (наприклад, інсемінацію) ооцита(ооцитів); забезпечуючи заплідненим ооцитам розвиток до стадії бластоцисти, додатково необов'язково оцінку якості бластоцист і перенесення свіжої(свіжих) бластоцисти(бластоцист) або заморожування бластоцист для подальшого перенесення. Додатково або альтернативно лікування може додатково включати спостереження та/або контроль надмірної відповіді на лікування (наприклад, OHSS).

Композиції на основі рекомбінантних FSH і rFSH Як відзначено вище, в описаних у даному документі способах і композиціях використовується рекомбінантний FSH (rFSH). FSH містить альфа-субодиницю, яка складається з 92 амінокислот, яка також є спільною для інших глікопротеїнових гормонів, таких як LH і хоріонічний гонадотропін (CG), і бета-субодиницю, яка складається зі 111 амінокислот, унікальну для FSH, яка надає біологічну специфічність гормону (Pierce and Parsons, 1981). Кожна субодиниця посттрансляційно модифікується шляхом додавання залишків складних вуглеводів. Обидві субодиниці несуть 2 сайти приєднання N-зв'язаного глікану, альфа-субодиницю, що простягається в межах амінокислот 52 та 78, і бета-субодиницю, що простягається в межах амінокислотних залишків 7 та 24 (Rathnam and Saxena, 1975, Saxena and Rathnam, 1976). Таким чином, FSH глікозилюється до приблизно 30 % за масою (Dias and Van Roey, 2001. Fox et al. 2001).

Глікозилювання продуктів rFSH відображає ряд глікозилтрансфераз, наявних у лінії клітин-хазяїв. Комерційно доступні продукти на основі rFSH, одержані зі сконструйованих клітин CHO,

мають більш обмежений діапазон модифікацій гліканів, ніж продукти на основі rFSH, які зустрічаються в натуральних продуктах. Приклади зниженої гетерогенності гліканів, виявленої у rFSH, одержаному із клітин CHO, включають відсутність дихотомічно розгалуженого глюкозаміну і знижений уміст фукозилування ядра та подовжень ацетиллактозаміну (Hard et al., 1990). Крім того, клітини CHO здатні додавати сіалову кислоту лише із застосуванням α 2,3-зв'язку (Kagawa et al, 1988, Takeuchi et al, 1988, Svensson et al., 1990); при цьому rFSH, одержаний із клітин CHO, містить лише α 2,3-зв'язану сіалову кислоту та не містить α 2,6-зв'язану сіалову кислоту. Таким чином, rFSH, одержаний із клітин CHO, відрізняється від FSH, що природно продукується (наприклад, людського FSH із гіпофіза/сироватки/сечі), який містить глікани із сумішшю α 2,3- та α 2,6-зв'язаних сіалових кислот із переважанням першої.

Як відзначено вище, авторами даного винаходу був розроблений rFSH, одержаний із лінії клітин людини, який є предметом міжнародної патентної заявки № PCT/GB2009/000978, опублікованої як WO2009/127826A, а також є схваленим ЄС як REVOKELLE® (фолітропін дельта, також відомий як FE 999049). Рекombінантний FSH із сумішшю як α 2,3-, так і α 2,6-зв'язаних сіалових кислот був одержаний шляхом конструювання лінії клітин людини для експресії як rFSH, так і α 2,3-сіалілтрансферази. Амінокислотна послідовність рекombінантного FSH, одержаного з лінії клітин людини, яка є предметом міжнародної патентної заявки № PCT/GB2009/000978, опублікованої як WO2009/127826A (наприклад, FE 999049), є нативною послідовністю людського FSH, але продукт характеризується іншим патерном глікозилування. Продукт, який експресується, виявляє сильні кислотні властивості та містить суміш як α 2,3-, так і α 2,6-зв'язаних сіалових кислот; останні утворюються завдяки ендогенній сіалілтрансферазній активності. Було виявлено, що тип зв'язку сіалової кислоти, α 2,3- або α 2,6-, може мати сильний вплив на біологічний кліренс FSH. Таким чином, REVOKELLE® (наприклад, FE 999049) може бути більш біологічно придатним порівняно з рекombінантними продуктами, одержаними з клітин CHO, які містять тільки α 2,3-зв'язану сіалову кислоту (Kagawa et al, 1988, Takeuchi et al, 1988, Svensson et al., 1990) і характеризуються зниженим умістом сіалової кислоти (Ulloa-Aguirre et al. 1995., Andersen et al. 2004).

Таким чином, рекombінантний FSH, використовуваний згідно зі способами та композиціями, описаними у даному документі, можна одержувати або експресувати в лінії клітин людини, такий як лінія клітин PER.C6®. Рекombінантний FSH можна одержувати або експресувати в лінії клітин PER.C6®, одержаний із лінії клітин PER.C6®, або в модифікованій лінії клітин PER.C6®. Рекombінантний FSH, який продукується або експресується в лінії клітин PER.C6®, буде містити деякі α 2,6-зв'язані сіалові кислоти (α 2,6-сіалювання), що утворюються завдяки ендогенній сіалілтрансферазній активності (лінії клітин), і буде містити деяку кількість α 2,3-зв'язаних сіалових кислот (α 2,3-сіалювання), що утворюються завдяки ендогенній сіалілтрансферазній активності. Лінію клітин можна модифікувати із застосуванням α 2,3-сіалілтрансферази. Лінію клітин можна модифікувати із застосуванням α 2,6-сіалілтрансферази. Додатково або альтернативно рекombінантний FSH може містити α 2,6-зв'язані сіалові кислоти (α 2,6-сіалювання), що утворюються завдяки ендогенній сіалілтрансферазній активності (лінії клітин). У даному документі термін "рекомбинантний FSH людського походження" означає рекombінантний FSH, який продукується або експресується в лінії клітин людини (наприклад, рекombінантний FSH, одержаний шляхом конструювання лінії клітин людини).

Рекombінантний FSH, використовуваний в описаних у даному документі способах та композиціях, може включати α 2,3- та α 2,6-сіалювання. Рекombінантний FSH для використання за даним винаходом може включати 1-99% α 2,3-сіалювання від загального сіалювання. Рекombінантний FSH для використання за даним винаходом може включати 1-99% α 2,6-сіалювання від загального сіалювання. Рекombінантний FSH може включати 1-50% від загального сіалювання у вигляді α 2,6-сіалювання та 50-99% від загального сіалювання у вигляді 2,3-сіалювання. Наприклад, 80-95%, наприклад, 80-90%, наприклад, 82-89%, наприклад, 85-89% від загального сіалювання може становити α 2,3-сіалювання. Наприклад, 5-20%, наприклад, 10-20%, наприклад, 11-18%, наприклад, 11-15% від загального сіалювання може становити α 2,6-сіалювання. В одному прикладі рекombінантний FSH включає 5-20% від загального сіалювання у вигляді α 2,6-сіалювання та 80-95% загального сіалювання у вигляді 2,3-сіалювання. В іншому прикладі рекombінантний FSH включає 50-80% від загального сіалювання у вигляді α 2,6-сіалювання та 20-50% від загального сіалювання у вигляді 2,3-сіалювання.

У даному документі під "сіалюванням" передбачається кількість сіалових залишків, наявних у вуглеводних структурах рекombінантного FSH. Згідно з використанням у даній галузі техніки α 2,3-сіалювання означає сіалювання в положенні 2,3, а α 2,6-сіалювання означає сіалювання в положенні 2,6. Таким чином, вираз "% від загального сіалювання" може становити

α 2,3-сіалювання" стосується % від загального числа залишків сілової кислоти, наявних у FSH (або hCG), які сіалювані в положенні 2,3. Термін "% від загального сіалювання становить α 2,6-сіалювання" стосується % від загального числа залишків сілової кислоти, наявних у FSH (або hCG), які сіалювані в положенні 2,6.

5 У всіх аспектах rFSH може бути наявний у вигляді окремої ізоформи або у вигляді суміші ізоформ.

Композиція може бути фармацевтичною композицією. Фармацевтична композиція призначена для лікування безпліддя. Лікування безпліддя може включати використання COS перед використанням ART. Фармацевтична композиція може використовуватися, наприклад, за
10 медичними показаннями, де використовуються відомі препарати на основі FSH, згідно з розкритими в даному документі способами та протоколами лікування.

Рекомбінантний FSH, композиція або фармацевтична композиція можуть бути складені у вигляді широко відомих композицій для будь-якого шляху введення лікарського засобу, наприклад перорального, ректального, парентерального, трансдермального (наприклад, технологія пластиру), внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного (наприклад, для
15 підшкірної ін'єкції), інтрацистерального, інтравагінального, внутрішньоочеревинного, місцевого (порошки, мазі або краплі) або у вигляді спрею для трансбукального або назального введення. Типова композиція містить фармацевтично прийнятний носій, такий як водний розчин, нетоксичні допоміжні речовини, включаючи солі та консерванти, буфери тощо, як описано в
20 п'ятнадцятому виданні Remington's Pharmaceutical Sciences (Matt Publishing Company, 1975) на сторінках 1405-1412 та 1461-87 та, між іншим, у чотирнадцятому виданні національного формуляра XIV (Американська фармацевтична асоціація, 1975) Наприклад, рекомбінантний FSH, композиція або фармацевтична композиція можуть бути складені для введення шляхом ін'єкції, наприклад, для введення шляхом підшкірної ін'єкції.

25 Приклади придатних водних і неводних фармацевтичних носіїв, розріджувачів, розчинників або середовищ-носіїв включають воду, етанол, поліоли (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь тощо), карбоксиметилцелюлозу та їх придатні суміші, рослинні олії (такі як оливкова олія) та органічні естери для введення шляхом ін'єкції, такі як етилолеат.

Композиції за даним винаходом можуть також містити добавки, такі як без обмеження консерванти, змочувальні засоби, емульгувальні засоби, поверхнево-активні речовини та диспергувальні засоби. Антибактеріальні та протигрибкові засоби можуть бути включені для запобігання росту мікроорганізмів і включають, наприклад, м-крезол, бензиловий спирт, парабен, хлорбутанол, фенол, сорбінову кислоту тощо. Якщо включений консервант, то бензиловий спирт, фенол та/або м-крезол є переважними; однак консервант жодним чином не
35 обмежується цими прикладами. До того ж може потребуватися включення ізотонічних засобів, таких як цукри, хлорид натрію, амінокислоти тощо.

Наприклад, композиція або лікарський препарат можуть містити рекомбінантний FSH та один або декілька з полісорбату 20, L-метіоніну, фенолу та гідрохлориду аргініну. Така композиція може бути складена для введення шляхом ін'єкції, наприклад, для введення шляхом
40 підшкірної ін'єкції. Наприклад, композиція або лікарський препарат можуть являти собою склад REKOVELLE® (rFSH із допоміжними речовинами, що являють собою фенол, полісорбат 20, L-метіонін, декагідрат сульфату натрію, додекагідрат динатрію фосфату, фосфорну кислоту [концентровану, для доведення pH], гідроксид натрію [для доведення pH] і воду для ін'єкцій).

Склади для введення шляхом ін'єкції можна стерилізувати, наприклад, шляхом фільтрації
45 через фільтр, який затримує бактерії, або шляхом включення стерилізувальних засобів у формі стерильних твердих композицій, які можна розчиняти або диспергувати в стерильній воді або іншому стерильному середовищі для введення шляхом ін'єкції безпосередньо перед використанням. Склади для введення шляхом ін'єкції можуть постачатися в будь-якому придатному контейнері, наприклад, флаконі, попередньо заповненому шприці, картриджах для
50 ін'єкцій тощо.

Рекомбінантний FSH, композиція або лікарський препарат можуть бути складені для однократного використання або для багатократного використання (багатократна доза). Якщо рекомбінантний FSH, композиція або лікарський препарат складені для багатократного використання, зазвичай включається один або декілька консервантів. Якщо включений
55 консервант, то бензиловий спирт, фенол або м-крезол є переважними; однак консервант жодним чином не обмежується цими прикладами. Композиція або лікарський препарат, складені для однократного або багатократного використання, можуть додатково містити амінокислоту або комбінацію амінокислот. Зазвичай амінокислота являє собою аргінін, наприклад, доданий у вигляді аргініну або більш типово гідрохлориду аргініну.

Рекомбінантний FSH, композиція або лікарський препарат можуть бути включені в контейнер, такий як флакон, попередньо заповнений картридж (наприклад, для однократного введення або багатократного використання) або пристрій для ін'єкцій, такий як "ручка", наприклад, для введення декількох доз.

5 Рекомбінантний FSH, композиція або фармацевтична композиція можуть являти собою склад (наприклад, склад для введення шляхом ін'єкції), що містить rFSH.

Рекомбінантний FSH, композиція або лікарський препарат можуть постачатися в будь-якій придатній упаковці. Наприклад, композиція або лікарський препарат можуть містити низку контейнерів (наприклад, попередньо заповнених шприців або флаконів), що містять FSH. Шприци або флакони можуть бути упаковані в блістерну упаковку або інші засоби для підтримки стерильності. Будь-яка композиція або лікарський препарат можуть необов'язково містити інструкції із застосування складу на основі FSH. Значення PH та точна концентрація різних компонентів фармацевтичної композиції регулюються згідно зі звичайною практикою в цій галузі техніки. Див. GOODMAN and GILMAN's THE PHARMACOLOGICAL BASIS FOR THERAPEUTICES, 7th ed. У типовому варіанті здійснення рекомбінантний FSH, композиція або лікарський препарат постачаються у вигляді композицій для парентерального введення. Загальні методи одержання складів для парентерального введення відомі з рівня техніки та описані в REMINGTON; THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, вище, на сторінках 780-820. Композиції для парентерального введення можуть постачатися в рідкому складі або у вигляді твердої речовини, які будуть змішані зі стерильним середовищем для введення шляхом ін'єкції безпосередньо перед введенням. Композиції для парентерального введення можуть постачатися в стандартній лікарській формі для простоти введення та однорідності дозування.

У додатковому аспекті передбачається використання рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (FSH) у виготовленні лікарського препарату для використання для лікування безпліддя у пацієнта (наприклад, ідентифікованого як пацієнт із безпліддям) у віці ≥ 35 років, як описано у даному документі.

У додатковому аспекті передбачається використання рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (FSH) у виготовленні лікарського препарату для використання для лікування безпліддя у пацієнта, ідентифікованого як такий, що перебуває у віці ≤ 34 роки, як описано у даному документі.

Додаткові аспекти проілюстровані в наступних прикладах, які жодним чином не обмежуються.

Приклади

35 Приклад 1. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багато центрове дослідження з паралельними групами для вивчення ефективності та безпечності FE 999049 (Rekovel®) під час контрольованої стимуляції яєчників у жінок у віці

35-42 років, які піддаються допоміжній репродуктивній технології.

Вибір дози

40 Вибір дози базувався на попередньому клінічному дослідженні, проведеному авторами даного винаходу, які не розглядали вік як фактор для вибору дози. Зокрема, фазу 2 дослідження залежності "доза-відповідь" для FE 999049 проводили у 265 пацієнтів із IVF/ICSI у віці до 37 років. Оцінювали відповідь яєчників на п'ять різних доз FE 999049 (5,2, 6,9, 8,6, 10,3 та 12,1 мкг; фіксована доза) разом із 150 МО GONAL-F, який включали як еталонне лікування. Первинною кінцевою точкою була кількість вилучених ооцитів. Статистично значуща ($p < 0,001$) залежність доза-відповідь була встановлена для FE 999049 щодо кількості ооцитів, вилучених для тестованого діапазону доз, що становить 5,2-12,1 мкг. Відношення доза-відповідь також спостерігали для об'єму фолікулів, естрадіолу, інгібіну B та інгібіну A в кінці стимуляції (всі значення $p < 0,001$). На рівні суб'єктів частка жінок із ≥ 15 вилученими ооцитами збільшувалася зі збільшенням дози FE 999049. Рівень дози FE 999049, що становить 12,1 мкг FE 999049, зумовлював одержання найбільшої середньої кількості ооцитів, частки жінок із ≥ 15 вилученими ооцитами, найменшої частки пацієнтів із < 3 вилученими ооцитами та найбільшої кількості запліднених ооцитів.

55 Моделювання ризику розвитку OHSS було неможливе на основі даних фази 2 через порівняно низьку частоту подій. Однак частота OHSS корелює зі ступенем відповіді яєчників і, таким чином, опосередковано розглядається в цих аналізах. У дослідженні фази 2 ранній помірний OHSS проявлявся тільки за доз, що становлять 10,3 та 12,1 мкг FE 999049 (один суб'єкт у кожній групі). Стосовно інших аспектів безпечності загальна частота небажаних явищ за дози, що становить 12,1 мкг FE 999049, була не вищою, ніж спостережувана за дози, що становить 10,3 мкг, у фазі 2 дослідження.

На основі вищевикладеного обґрунтування авторами даного винаходу пропонується початкова доза, що становить 12 мкг FE 999049, для вікової групи пацієнтів <35 років (наприклад, вік ≤34 роки), що піддаються ART, наприклад, пацієнтів із IVF/ICSI (див. приклад 2 нижче).

5 На основі ретроспективного внутрішнього аналізу неопублікованих даних для суб'єктів у віці ≥35 років, у яких після стимуляції за допомогою 12 мкг FE 999049 у дослідженні, описаному вище, було вилучено 4-7 ооцитів, цим суб'єктам у другому циклі дослідження призначали збільшення дози на 25%. Як показано в таблиці нижче, збільшення дози на від 12 мкг до 15 мкг FE 999049 було пов'язане із середнім підвищенням на 1,2 ооцита та 1,2 заплідненого ооцита без супутнього підвищення частоти розвитку помірного/важкого OHSS. Ці дані дають змогу авторам даного винаходу припустити, що деяким жінкам у віці ≥35 років може бути корисний прийом 15 мкг замість 12 мкг FE 999049 без будь-яких проблем щодо безпечності. У цих старших жінок, які проходили лікування із застосуванням помірно високої початкової дози, що становить 15 мкг, надмірну відповідь можна контролювати шляхом запуску овуляції за допомогою агоніста GnRH без зниження кумулятивної ефективності.

Відповідь яєчників у суб'єктів у віці ≥35 років

Пацієнти, які проходили лікування за допомогою 12 мкг FE 999049 у циклі 1 та 15 мкг FE 999049 у циклі 2

Цикл 1	Цикл 2	
12 мкг FE 999049	15 мкг FE 999049	
Кількість вилучених ооцитів	5,5(1,0)	6,7(4,0)
Кількість запліднених ооцитів	2,6(1,3)	3,8(2,5)
Помірний/важкий OHSS 0 %	0 %	

Дані представлені у вигляді середнього значення (SD) або у вигляді відсотків. N=34

20

Наостанок перше дослідження, обговорюване вище, дає змогу авторам даного винаходу встановити, що безпечна та ефективна початкова доза становить 12 мкг FE 999049 для жінок у віці <35 років (наприклад, у віці ≤34 роки), і ретроспективний аналіз, обговорюваний вище, дає змогу авторам даного винаходу припустити, що безпечна та ефективна початкова доза становить 15 мкг FE 999049 для старших жінок, наприклад, у віці 35-42 років.

25

Під час курсу лікування жінок у віці ≥35 років, описаного в даному документі, збільшення дози здійснюються послідовно, при цьому початкова доза, яку фіксують на перші чотири дні, становить 15 мкг, а надалі доза збільшується не частіше, ніж один раз на кожні 2 дні. Це послідовне збільшення являє собою безпечний підхід, за якого дослідник оцінює відповідь яєчників на рівень дози перед можливим збільшенням дози.

30

Зменшення добової дози FE 999049 протягом періоду стимуляції будуть здійснюватися за рішенням дослідника, наприклад, для суб'єктів із ростом фолікулів, що вказує на те, що зменшення дози буде придатним курсом дій.

35

Автори даного винаходу очікують, що дослідження продемонструє, що протокол дозування максимізує як вихід ооцитів, так і підсумкові значення кумулятивної частоти настання вагітності зі збереженням безпечності.

Протокол також передбачає композицію для лікування пацієнтів із високою відповіддю завдяки застосуванню фактора запуску овуляції, що є агоністом GnRH, і циклів перенесення тільки криоконсервованих ембріонів для цих пацієнтів.

40

МЕТОДОЛОГІЯ

Це буде рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багато центрове дослідження з паралельними групами для оцінки ефективності та безпечності одержання препарату FE 999049 на основі рекомбінантного FSH у суб'єктів у віці 35-42 років, що піддаються контрольованій стимуляції яєчників для IVF/ICSI за протоколом з антагоністом гонадотропін-релізинг-гормону (GnRH). Первинною кінцевою точкою є кумулятивна частота настання вагітності після циклу із застосуванням свіжих ембріонів і циклів із застосуванням криоконсервованих ембріонів, які розпочали протягом 12 місяців від початку контрольованої стимуляції яєчників. Таким чином, дослідження призначене для більш повного визначення клінічної ефективності одного циклу контрольованої стимуляції яєчників шляхом відстеження результатів як циклу із застосуванням свіжих ембріонів, так і подальших циклів із застосуванням криоконсервованих ембріонів. Вторинні кінцеві точки включають фармакодинамічні параметри дії FSH, а також параметри ефективності та безпечності, пов'язані з контрольованою

50

стимуляцією яєчників із циклу із застосуванням свіжих ембріонів і подальших циклів із застосуванням кріоконсервованих ембріонів.

Контрольована стимуляція яєчників і цикл із застосуванням свіжих ембріонів

5 Суб'єкти будуть піддані скринінгу протягом 90 днів до рандомізації щодо відповідності критеріям включення та виключення (див. нижче). На 2-3 день менструального циклу суб'єкти будуть рандомізовані у співвідношенні 10:1 до FE 999049 або плацебо, і буде розпочата контрольована стимуляція яєчників. FE 999049 і плацебо будуть вводитися самостійно підшкірно із застосуванням попередньо заповненої ручки для ін'єкцій.

10 Суб'єкти, яким призначено лікування за допомогою FE 999049, будуть одержувати початкову дозу, що становить 15 мкг на день, яку фіксують протягом перших чотирьох днів стимуляції. На основі відповіді яєчників доза може бути скорегована на 3 мкг, при цьому збільшення дози здійснюються не частіше, ніж один раз на 2 дні, та/або зменшення дози здійснюються за рішенням дослідника. Мінімальна добова доза становить 6 мкг, а максимальна добова доза становить 24 мкг. У суб'єктів, яким призначено плацебо, на ручці для ін'єкцій буде встановлено таке саме значення (доза), як якби вводився FE 999049. Суб'єктів можна лікувати за допомогою FE 999049 або плацебо протягом максимум 20 днів. Відстрочення стимуляції овуляції, застосування агоніста дофаміну або будь-якого іншого лікарського засобу для запобігання ранньому синдрому гіперстимуляції яєчників (OHSS), за винятком агоніста GnRH для запуску остаточного дозрівання фолікулів, не допускаються.

20 Під час стимуляції суб'єкти будуть контролюватися шляхом транс вагінального ультразвукового дослідження в дні стимуляції 1 та 5, а потім щонайменше кожний другий день. Коли провідний фолікул досягає діаметра ≥ 14 мм, транс вагінальне ультразвукове дослідження буде виконуватися щоденно. Для запобігання передчасному викиду лютеїнізуючого гормону (LH) застосування 250 мкг антагоніста GnRH (ганірелікс ацетат, GANIRELIX®, Merck Sharp & Dohme) буде розпочато в день 5 стимуляції для суб'єктів із ≥ 3 фолікулами діаметром ≥ 10 мм. Суб'єкти, які не відповідають цьому критерію антагоніста GnRH у день 5 стимуляції, будуть продовжувати спостережуватися щонайменше кожний другий день, і застосування антагоніста GnRH буде розпочато, коли/якщо критерій задовольняється. Застосування антагоніста GnRH буде продовжуватися протягом усього періоду стимуляції. Запуск остаточного дозрівання фолікулів буде здійснений, як тільки буде виявлено ≥ 2 фолікулів діаметром ≥ 17 мм. Якщо наявні < 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм, буде введено 10000 МО людського хоріонічного гонадотропіну (hCG; NOVAREL®, Ferring Pharmaceuticals). Якщо наявні ≥ 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм, або концентрація естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл (аналіз крові, добре відомий у даній галузі), то буде введено 4,0 мг агоніста GnRH (ацетат лейпроліді, LEUPROLIDE ACETATE®, Sandoz) та перенесення свіжої бластоцисти буде скасовано. Якщо після 8 днів стимуляції дослідник вирішить, що критерій запуску навряд чи буде досягнутий до дня 20, цикл буде скасований. Якщо критерій запуску не буде дотриманий після 20 днів стимуляції, цикл буде скасований.

40 Вилучення ооцитів буде здійснено через 36 год (± 2 год) після запуску остаточного дозрівання фолікулів, а ооцити будуть запліднені за допомогою IVF або ICSI через 4 год (± 1 год) після вилучення. Рятувальна ICSI (інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів) не допускається. Будуть оцінюватися запліднення та розвиток ембріона. Для суб'єктів, які піддаються запуску остаточного дозрівання фолікулів за допомогою hCG та у яких вилучено < 20 ооцитів, перенесення буде здійснено в день 5 (стадія бластоцисти) після вилучення ооцитів. 45 Оцінка якості бластоцисти в день 5 після вилучення ооцитів буде здійснена за трьома параметрами: розширення бластоцисти та статус інкубації (ступінь 1-6), оцінка внутрішньої клітинної маси бластоцисти (ступінь A-D) та оцінка трофектодерми (ступінь A-D), як добре відомо з рівня техніки. Бластоцистам буде присвоєний числовий показник із застосуванням системи Gardner & Schoolcraft, як добре відомо з рівня техніки, із додаванням D-категорій для внутрішньої клітинної маси та трофектодерми. Суб'єктам буде перенесена одна бластоциста, якщо доступна щонайменше одна бластоциста доброї якості (тобто рівня ЗВВ або вище), або будуть перенесені одна або дві бластоцисти, якщо бластоциста доброї якості недоступна. Решта бластоцист будуть кріоконсервовані шляхом вітрифікації. Для суб'єктів із ≥ 20 ооцитами, вилученими після введення hCG, та для суб'єктів, які піддаються запуску остаточного дозрівання фолікулів за допомогою агоніста GnRH, перенесення не будуть здійснювати в циклі 55 із застосуванням свіжого ембріона, і замість цього бластоцисти будуть кріоконсервовані.

Суб'єкту, який зазнає невдачі в досягненні критерію запуску через погану відповідь яєчників або в якого вилучили ≤ 3 ооцита, будуть запропоновані медикаментозне лікування та фінансова підтримка для циклу ART зі схваленим препаратом гонадотропіну поза дослідженням.

Вагінальні вставки з прогестероном (прогестерон, ENDOMETRIN®, Ferring Pharmaceuticals) у дозі, що становить 100 мг три рази на день (TID), будуть передбачені для підтримки лютеїнової фази з дня після вилучення ооцитів та будуть продовжуватися до менструацій, відсутності виявленого людського хоріонічного гонадотропіну β (тест для виявлення β hCG),
5 викидня або доти, доки поточна вагітність не підтверджена документально.

Через 10-14 днів після перенесення буде проведений тест для виявлення β hCG у сироватці крові, клінічна та вітальна вагітність буде підтверджена за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження через 5-6 тижнів після перенесення, і поточна вагітність буде підтверджена за допомогою трансвагінального або абдомінального ультразвукового
10 дослідження через 8-9 тижнів після перенесення.

Цикли із застосуванням кріоконсервованих ембріонів

Дослідження охоплює цикли із застосуванням кріоконсервованих ембріонів, розпочаті протягом 12 місяців після початку контрольованої стимуляції яєчників. Для будь-якого циклу із застосуванням кріоконсервованих ембріонів можна вибрати програмований або природний
15 цикл.

Будь-який програмований цикл із застосуванням кріоконсервованих ембріонів буде розпочатий протягом 3 днів після початку менструацій з уведенням естрадіолу (ESTRADIOL Tablets USP, Teva Pharmaceuticals USA, Inc.) у дозі, що становить 2 мг TID або 3 мг два рази на день (BID) (або 3 мг TID на розсуд дослідника, якщо було продемонстровано, що добова доза,
20 яка становить 6 мг, була недостатньою в попередньому циклі). Якщо після 10-12 днів лікування естрадіолом товщина ендометрія становить ≥ 8 мм, суб'єкт буде розпочинати щоденні внутрішньом'язові (IM) ін'єкції 50 мг прогестерону (PROGESTERONE Injection USP, West-ward Pharmaceutical Corp або Watson Pharma, Inc.) протягом наступних 5 днів у поєднанні з лікуванням естрадіолом. Ультразвукове дослідження можна повторити протягом 7 днів, якщо критерій товщини ендометрія не дотримується. У програмованих циклах із застосуванням кріоконсервованих ембріонів перенесення однієї або двох бластоцист буде здійснюватися в день 6 від початку прийому прогестерону після нагрівання та оцінки виживаності та повторного збільшення бластоцист. Суб'єктам буде перенесена одна бластоциста, якщо доступна щонайменше одна бластоциста доброї якості (тобто рівня ЗВВ або вище), або будуть перенесені одна або дві бластоцисти, якщо бластоцисти доброї якості недоступна. Підтримка лютеїнової фази (естрадіол і IM прогестерон) буде продовжуватися до менструацій, негативного результату тесту щодо β hCG, викидня або доти, доки поточна вагітність не підтверджена документально.

Будь-який природний цикл із застосуванням кріоконсервованих ембріонів буде розпочатий через 7 днів після початку менструацій із щоденним спостереженням рівня LH у сечі суб'єктом. Наступного дня після підтвердження викиду LH шляхом виявлення LH у сироватці крові (місцева лабораторія) та товщини ендометрія ≥ 8 мм суб'єкт розпочне підтримку лютеїнової фази за допомогою вагінальних вставок із прогестероном (прогестерон, ENDOMETRIN®, Ferring Pharmaceuticals) у дозі, що становить 100 мг TID. У природному циклі із застосуванням кріоконсервованих ембріонів перенесення однієї або двох бластоцист буде здійснюватися в день викиду LH +7 після нагрівання та оцінки виживаності та повторного збільшення бластоцист.

Суб'єктам буде перенесена одна бластоциста, якщо доступна щонайменше одна бластоциста доброї якості (тобто рівня ЗВВ або вище), або будуть перенесені одна або дві бластоцисти, якщо бластоциста доброї якості недоступна. Підтримка лютеїнової фази (вагінальний прогестерон) буде продовжуватися до менструацій, негативного результату тесту щодо β hCG, викидня або доти, доки поточна вагітність не підтверджена документально.

Нездатність до досягнення товщини ендометрія ≥ 8 мм у першому циклі із застосуванням кріоконсервованих ембріонів зумовить скасування циклу, та в програмованих циклах уведення 100 мг прогестерону IM (PROGESTERONE Injection USP, West-ward Pharmaceutical Corp або Watson Pharma, Inc.) для індукції кровотечі скасування. У подальших циклах із застосуванням кріоконсервованих ембріонів перенесення бластоцисти можна здійснювати незалежно від товщини ендометрія на розсуд дослідника.

Як у програмованих, так і в природних циклах із застосуванням кріоконсервованих ембріонів через 10-14 днів після перенесення здійснюється тест для виявлення β hCG у сироватці крові, клінічна та вітальна вагітність буде підтверджена за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження через 5-6 тижнів після перенесення, і поточна вагітність буде підтверджена за допомогою трансвагінального або абдомінального ультразвукового дослідження через 8-9 тижнів після перенесення.

Після завершення дослідження суб'єкту дозволяється застосовувати кріоконсервовані бластоцисти згідно з місцевими рекомендаціями та/або інструкціями.

Усі суб'єкти з поточною вагітністю, яка настала в циклі із застосуванням свіжих ембріонів або в циклах із застосуванням кріоконсервованих ембріонів, розпочатих протягом 12 місяців від початку контрольованої стимуляції яєчників, будуть спостережуватися до розродження для збору інформації про частоту живонароджень. До того ж будуть зібрані дані про неонатальне здоров'я, включаючи незначні/значні вроджені аномалії, під час народження, через 4 тижні та 1 рік після народження.

Критерії включення

1. Документи про інформовану згоду, підписані до початку будь-якої процедури, пов'язаної з дослідженням.

2. У доброму фізичному та психічному стані за рішенням дослідника.

3. Жінки в передменопаузі у віці 35-42 роки. Суб'єктам має бути не менше ніж 35 років (включаючи 35-й день народження) на момент підписання інформованої згоди та не більше ніж 42 роки (до 43-го дня народження) на момент рандомізації.

4. Індекс маси тіла (BMI) становить 17,5-38,0 кг/м² (обидва включно) під час скринінгу.

5. Безплідні жінки з діагнозом трубне безпліддя, безпліддя неясного генезу, ендометріоз стадії I/II, або з партнерами з чоловічим фактором безпліддя, придатні для екстракорпорального запліднення (IVF) та/або інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїдів (ICSI) із застосуванням свіжої або замороженої еякульованої сперми від партнера чоловічої статі або донора сперми.

6. Задokumentований анамнез безпліддя протягом щонайменше 6 місяців до рандомізації (не є застосовним у разі трубного безпліддя або важкого чоловічого фактора безпліддя, або якщо показано застосування донорської сперми).

7. Регулярні менструальні цикли, що становлять 24-35 днів (обидва включно).

8. Гістеросальпінгографія, гістероскопія або сонографія з інфузією фізіологічного розчину, документування того, що матка відповідає очікуваному нормальному функціонуванню (наприклад, відсутність доказів клінічного втручання у фіброму матки, визначену як підслизові фіброми будь-якого розміру або інтрамуральні фіброми діаметром більше ніж 3 см, відсутність поліпів і відсутність вроджених структурних аномалій, які асоційовані зі зниженою ймовірністю вагітності) під час скринінгу або протягом 1 року до скринінгу.

9. Трансвагінальне ультразвукове документування наявності обох яєчників та їх адекватна візуалізація без доказів значних відхилень від норми (наприклад, збільшені яєчники, за яких було би протипоказано застосування гонадотропінів) і нормальні суміжні органи (наприклад, відсутність гідросальпінксу) під час скринінгу. Обидва яєчники мають бути доступні для вилучення ооцитів.

10. Рівні фолікулостимулювального гормону (FSH) у сироватці крові у ранній фолікулярній фазі (день циклу 2-4) становлять 1-15 МО/л (результати одержані протягом 3 місяців до рандомізації).

11. Негативні результати тестів щодо наявності в сироватці крові антитіла до поверхневого антигену вірусу гепатиту В (HBsAg), вірусу гепатиту С (HCV) та вірусу імунодефіциту людини (HIV) під час скринінгу або протягом 6 місяців до скринінгу.

12. Готовність прийняти політику перенесення бластоцисти для циклу із застосуванням свіжих ембріонів і циклів із застосуванням кріоконсервованих ембріонів, розпочатих протягом 12 місяців від початку контрольованої стимуляції яєчників із застосуванням бластоцист, одержаних у цьому дослідженні, тобто перенесення однієї бластоцисти (якщо доступна бластоциста доброї якості) або перенесення однієї або двох бластоцист (якщо бластоциста доброї якості недоступна).

13. Готовність та здатність дотримуватися процедур дослідження, включаючи заповнення щоденника та здійснення запланованих візитів, а також надання даних про неонатальне здоров'я протягом 1 року після народження.

Критерії виключення

1. Більше від одного попереднього циклу контрольованої стимуляції яєчників для IVF/ICSI.

2. Відомий ендометріоз стадії III-IV (визначений за переглянутою класифікацією Американського товариства репродуктивної медицини (ASRM), 2012 р.).

3. Відомий анамнез ановуляції.

4. Один або декілька фолікулів розміром ≥ 10 мм (включаючи кісти), спостережувані під час трансвагінального ультразвукового дослідження до рандомізації в день 1 стимуляції.

5. Відомий анамнез самовільного переривання вагітності (визначений як три послідовних викидні після ультразвукового підтвердження вагітності [крім позаматкової вагітності] та до 24 тижня вагітності).

6. Відомий аномальний каріотип суб'єкта або його партнера/донора сперми у відповідних випадках залежно від джерела сперми, використаної для запліднення в цьому дослідженні. У разі якщо буде використовуватися сперма партнера та вироблення сперми серйозно порушене (концентрація < 1 мільйона/мл), необхідно документально підтвердити нормальний каріотип, включаючи відсутність мікрodelеції в Y-хромосомі.

7. Будь-яке відоме клінічно значуще системне захворювання (наприклад, інсулінозалежний діабет).

8. Відома спадкова або набута тромбофілія.

9. Активна артеріальна або венозна тромбоемболія, або важкий тромбофлебіт, або анамнез цих подій.

10. Будь-які відомі ендокринні або метаболічні відхилення від норми (гіпофіз, наднирники, підшлункова залоза, печінка або нирки), за винятком фармакологічно контрольованого субклінічного гіпотиреозу.

11. Відомі пухлини яєчників, молочної залози, матки, наднирників, гіпофіза або гіпоталамуса, за яких було би протипоказано застосування гонадотропінів.

12. Відоме помірне або важке порушення функції нирок або печінки.

13. Будь-яке відхилення від норми в клінічній хімії, гематології, рівнях тиреотропного гормону (TSH) або пролактину або показників життєво важливих функцій під час скринінгу, яке дослідник вважає клінічно значущим.

14. Поточне годування грудьми.

15. Невстановлений діагноз вагінальної кровотечі.

16. Відома патологічна цитологія шийки матки, яка має клінічне значення, спостережувана протягом трьох років до рандомізації (поки клінічне значення не встановлене).

17. Результати гінекологічного огляду під час скринінгу, які виключають стимуляцію гонадотропінами або асоційовані зі зниженням імовірності вагітності, наприклад, вроджені аномалії матки або внутрішньоматковий пристрій, що залишився.

18. Вагітність (негативні результати тестів сечі щодо вагітності мають бути задокументовані під час скринінгу та до рандомізації) або протипоказання до вагітності.

19. Відоме поточне активне запальне захворювання органів малого таза.

20. Застосування модифікаторів фертильності під час останнього менструального циклу перед рандомізацією, включаючи дегідроепіандростерон (ДГЕА), метформін або програмування циклу за допомогою пероральних контрацептивів, прогестогену або препаратів на основі естрогену.

21. Застосування гормональних препаратів (за винятком лікарських препаратів для щитоподібної залози) під час останнього менструального циклу перед рандомізацією.

22. Відомий анамнез хіміотерапії (за винятком гестаційних умов) або променевої терапії.

23. Поточне або минуле (за 1 рік до рандомізації) зловживання алкоголем або наркотиками.

24. Поточне (минулий місяць) вживання більше від 14 одиниць алкоголю на тиждень (одна одиниця еквівалентна 12 рідким унціям звичайного пива (5 % алкоголю), 5 рідким унціям вина (12 % алкоголю) або 1,5 рідким унціям 80-градусного міцного спиртного напою (40% алкоголю)).

25. Поточна або минула (за 3 місяці до рандомізації) звичка палити більше від 10 сигарет на день.

26. Відома гіперчутливість щодо будь-якого активного інгредієнта або допоміжних речовин у продуктах медичного призначення, застосовуваних у цьому дослідженні.

27. Будь-який відомий клінічний стан, який буде перешкоджати застосуванню сполук на основі естрогену або прогестину.

28. Попередня участь у цьому дослідженні.

29. Застосування будь-яких незареєстрованих досліджуваних лікарських засобів протягом останніх 3 місяців до рандомізації.

50. Приклад 2. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багато центрове дослідження з паралельними групами для вивчення ефективності та безпечності FE 999049 під час контрольованої стимуляції яєчників у жінок у віці 18-34 роки, які піддаються допоміжній репродуктивній технології.

Вибір дози

55. Обґрунтування вибору 12 мкг FSH для цієї групи пацієнтів пояснюється в розділі "Вибір дози" прикладу 1. Автори даного винаходу очікують, що дослідження продемонструє, що протокол дозування максимізує як вихід ооцитів, так і підсумкові значення кумулятивної частоти настання вагітності зі збереженням безпечності. Протокол також передбачає композицію для лікування пацієнтів із високою відповіддю завдяки застосуванню фактора запуску овуляції, що є агоністом GnRH, і циклів перенесення тільки кріоконсервованих ембріонів для цих пацієнтів.

МЕТОДОЛОГІЯ

Це буде рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване багато центрове дослідження з паралельними групами для оцінки ефективності та безпечності одержання препарату FE 999049 на основі rFSH у суб'єктів у віці 18-34 роки, що піддаються контрольованій стимуляції яєчників для IVF/ICSI за протоколом з антагоністом гонадотропін-релізінг-гормону (GnRH). Первинною кінцевою точкою є кумулятивна частота настання вагітності після циклу із застосуванням свіжих ембріонів і циклів із застосуванням кріоконсервованих ембріонів, які розпочали протягом 12 місяців від початку контрольованої стимуляції яєчників. Таким чином, дослідження призначене для більш повного визначення клінічної ефективності одного циклу контрольованої стимуляції яєчників шляхом відстеження результатів як циклу із застосуванням свіжих ембріонів, так і подальших циклів із застосуванням кріоконсервованих ембріонів. Вторинні кінцеві точки включають фармакодинамічні параметри дії FSH, а також параметри ефективності та безпечності, пов'язані з контрольованою стимуляцією яєчників із циклу із застосуванням свіжих ембріонів і подальших циклів із застосуванням кріоконсервованих ембріонів.

Контрольована стимуляція яєчників і цикл із застосуванням свіжих ембріонів

Суб'єкти будуть піддані скринінгу протягом 90 днів до рандомізації щодо відповідності критеріям включення та виключення. Ці критерії аналогічні критеріям у прикладі 1, за винятком критерію включення 3: у цьому дослідженні в прикладі 2 пацієнтами є жінки в передменопаузі у віці 18-34 роки. Суб'єктам має бути не менше ніж 18 років (включаючи 18-й день народження) на момент підписання інформованої згоди та не більше ніж 34 роки (до 35-го дня народження) на момент рандомізації. На 2-3 день менструального циклу суб'єкти будуть рандомізовані у співвідношенні 10:1 до FE 999049 або плацебо, і буде розпочата контрольована стимуляція яєчників. FE 999049 і плацебо будуть вводитися самостійно підшкірно із застосуванням попередньо заповненої ручки для ін'єкцій.

Суб'єкти, яким призначено лікування за допомогою FE 999049, будуть одержувати початкову дозу, що становить 12 мкг на день, яку фіксують протягом перших чотирьох днів стимуляції. На основі відповіді яєчників доза може бути скорегована на 3 мкг, при цьому збільшення дози здійснюються не частіше, ніж один раз на 2 дні, та/або зменшення дози здійснюються за рішенням дослідника. Мінімальна добова доза становить 6 мкг, а максимальна добова доза становить 24 мкг. У суб'єктів, яким призначено плацебо, на ручці для ін'єкцій буде встановлено таке саме значення (доза), як якби вводився FE 999049. Суб'єктів можна лікувати за допомогою FE 999049 або плацебо протягом максимум 20 днів. Відстрочення стимуляції овуляції, застосування агоніста дофаміну або будь-якого іншого лікарського засобу для запобігання ранньому синдрому гіперстимуляції яєчників (OHSS), за винятком агоніста GnRH для запуску остаточного дозрівання фолікулів, не допускаються.

Під час стимуляції суб'єкти будуть контролюватися шляхом транс вагінального ультразвукового дослідження в дні стимуляції 1 та 5, а потім щонайменше кожний другий день. Коли провідний фолікул досягає діаметра ≥ 14 мм, транс вагінальне ультразвукове дослідження буде виконуватися щоденно. Для запобігання передчасному викиду лютеїнізуючого гормону (LH) застосування 250 мкг антагоніста GnRH (ганірелікс ацетат, GANIRELIX®, Merck Sharp & Dohme) буде розпочато в день 5 стимуляції для суб'єктів із ≥ 3 фолікулами діаметром ≥ 10 мм. Суб'єкти, які не відповідають цьому критерію антагоніста GnRH у день 5 стимуляції, будуть продовжувати спостережуватися щонайменше кожний другий день, і застосування антагоніста GnRH буде розпочато, коли/якщо критерій задовольняється. Застосування антагоніста GnRH буде продовжуватися протягом усього періоду стимуляції. Запуск остаточного дозрівання фолікулів буде здійснений, як тільки буде виявлено ≥ 2 фолікулів діаметром ≥ 17 мм. Якщо наявні < 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм, буде введено 10000 МО людського хоріонічного гонадотропіну (hCG; NOVAREL®, Ferring Pharmaceuticals). Якщо наявні ≥ 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм, або концентрація естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл (місцева лабораторія), то буде введено 4,0 мг агоніста GnRH (ацетат лейпролід, LEUPROLIDE ACETATE, Sandoz) та перенесення свіжої бластоцисти буде скасовано. Якщо після 8 днів стимуляції дослідник вирішить, що критерій запуску навряд чи буде досягнутий до дня 20, цикл буде скасований. Якщо критерій запуску не буде дотриманий після 20 днів стимуляції, цикл буде скасований.

Вилучення ооцитів буде здійснено через 36 год (± 2 год) після запуску остаточного дозрівання фолікулів, а ооцити будуть інсеміновані за допомогою IVF або ICSI через 4 год (± 1 год) після вилучення. Рятувальна ICSI не допускається. Будуть оцінюватися запліднення та розвиток ембріона. Для суб'єктів, які піддаються запуску остаточного дозрівання фолікулів за допомогою hCG та у яких вилучено < 20 ооцитів, перенесення буде здійснено в день 5 (стадія бластоцисти) після вилучення ооцитів. Усім суб'єктам буде перенесена одна бластоциста

найвищої якості з доступних, а решта бластоцисти будуть кріоконсервовані шляхом вітрифікації. Для суб'єктів із ≥ 20 ооцитами, вилученими після введення hCG, та для суб'єктів, які піддаються запуску остаточного дозрівання фолікулів за допомогою агоніста GnRH, перенесення не будуть здійснювати в циклі із застосуванням свіжого ембріона, і замість цього бластоцисти будуть

5

кріоконсервовані. Суб'єкту, який зазнає невдачі в досягненні критерію запуску через погану відповідь яєчників або в якого вилучили ≤ 3 ооцита, будуть запропоновані медикаментозне лікування та фінансова підтримка для циклу ART зі схваленим препаратом гонадотропіну поза дослідженням.

10

Вагінальні вставки з прогестероном (прогестерон, ENDOMETRIN®, Ferring Pharmaceuticals) у дозі, що становить 100 мг три рази на день (TID), будуть передбачені для підтримки лютеїнової фази з дня після вилучення ооцитів та будуть продовжуватися до менструацій, відсутності виявленого людського хоріонічного гонадотропіну β (тест для виявлення β hCG), викидня або доти, доки поточна вагітність не підтверджена документально.

15

Через 10-14 днів після перенесення буде проведений тест для виявлення β hCG у сироватці крові, клінічна та вітальна вагітність буде підтверджена за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження через 5-6 тижнів після перенесення, і поточна вагітність буде підтверджена за допомогою трансвагінального або абдомінального ультразвукового дослідження через 8-9 тижнів після перенесення.

20

Цикли із застосуванням кріоконсервованих ембріонів

Дослідження охоплює цикли із застосуванням кріоконсервованих ембріонів, розпочаті протягом 12 місяців після початку контрольованої стимуляції яєчників. Для будь-якого циклу із застосуванням кріоконсервованих ембріонів можна вибрати програмований або природний цикл.

25

Будь-який програмований цикл із застосуванням кріоконсервованих ембріонів буде розпочатий протягом 3 днів після початку менструацій з уведенням естрадіолу (ESTRADIOL Tablets USP, Teva Pharmaceuticals USA, Inc.) у дозі, що становить 2 мг TID або 3 мг два рази на день (BID) (або 3 мг TID на розсуд дослідника, якщо було продемонстровано, що добова доза, яка становить 6 мг, була недостатньою в попередньому циклі). Якщо після 10-12 днів лікування естрадіолом товщина ендометрія становить ≥ 8 мм, суб'єкт буде розпочинати щоденні внутрішньом'язові (IM) ін'єкції 50 мг прогестерону (PROGESTERONE Injection USP, West-ward Pharmaceutical Corp або Watson Pharma, Inc.) протягом наступних 5 днів у поєднанні з лікуванням естрадіолом. Ультразвукове дослідження можна повторити протягом 7 днів, якщо критерій товщини ендометрія не дотримується. У програмованих циклах із застосуванням кріоконсервованих ембріонів перенесення однієї бластоцисти найвищої якості з доступних буде здійснюватися в день 6 від початку прийому прогестерону після нагрівання та оцінки виживаності та повторного збільшення бластоцист. Підтримка лютеїнової фази (естрадіол і IM прогестерон) буде продовжуватися до менструацій, негативного результату тесту щодо β hCG, викидня або доти, доки поточна вагітність не підтверджена документально.

30

35

40

Будь-який природний цикл із застосуванням кріоконсервованих ембріонів буде розпочатий через 7 днів після початку менструацій із щоденним спостереженням рівня LH у сечі суб'єктом. Наступного дня після підтвердження викиду LH шляхом виявлення LH у сироватці крові (місцева лабораторія) та товщини ендометрія ≥ 8 мм суб'єкт розпочне підтримку лютеїнової фази за допомогою вагінальних вставок із прогестероном (прогестерон, ENDOMETRIN, Ferring Pharmaceuticals) у дозі, що становить 100 мг TID. У природному циклі із застосуванням кріоконсервованих ембріонів перенесення однієї бластоцисти найвищої якості з доступних буде здійснюватися в день викиду LH +7 після нагрівання та оцінки виживаності та повторного збільшення бластоцист. Підтримка лютеїнової фази (вагінальний прогестерон) буде продовжуватися до менструацій, негативного результату тесту щодо β hCG, викидня або доти, доки поточна вагітність не підтверджена документально.

45

50

Нездатність до досягнення товщини ендометрія ≥ 8 мм у першому циклі із застосуванням кріоконсервованих ембріонів зумовить скасування циклу, та в програмованих циклах уведення 100 мг прогестерону IM (PROGESTERONE Injection USP, West-ward Pharmaceutical Corp або Watson Pharma, Inc.) для індукції кровотечі скасування. У подальших циклах із застосуванням кріоконсервованих ембріонів перенесення бластоцисти можна здійснювати незалежно від товщини ендометрія на розсуд дослідника.

55

Як у програмованих, так і в природних циклах із застосуванням кріоконсервованих ембріонів через 10-14 днів після перенесення здійснюється тест для виявлення β hCG у сироватці крові, клінічна та вітальна вагітність буде підтверджена за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження через 5-6 тижнів після перенесення, і поточна вагітність буде

підтверджена за допомогою трансвагінального або абдомінального ультразвукового дослідження через 8-9 тижнів після перенесення.

Після завершення дослідження суб'єкту дозволяється застосовувати кріоконсервовані бластоцисти згідно з місцевими рекомендаціями та/або інструкціями.

Усі суб'єкти з поточною вагітністю, яка настала в циклі із застосуванням свіжих ембріонів або в циклах із застосуванням кріоконсервованих ембріонів, розпочатих протягом 12 місяців від початку контрольованої стимуляції яєчників, будуть спостережуватися до розродження для збору інформації про частоту живонароджень. До того ж будуть зібрані дані про неонатальне здоров'я, включаючи незначні/значні вроджені аномалії, під час народження, через 4 тижні та 1 рік після народження.

ПРИКЛАД 3 – REKOVELLE®

REKOVELLE® являє собою рекомбінантний FSH, що експресується в лінії клітин PER.C6®, сконструйованій за допомогою способів, розкритих у WO2013/020996 та WO2009/127826A. Власником реєстраційного дозволу для REKOVELLE® є компанія Ferring Pharmaceuticals A/S, розташована в Kay Fiskers Plads 11, 2300 Копенгаген S, Данія, та він доступний у Великій Британії в компанії Ferring Pharmaceuticals, розташованій у Drayton Hall, Church Road, Західний Дрейтон, UB7 7PS, Велика Британія. Активною речовиною в REKOVELLE® є фолітропін дельта (FE999049). REKOVELLE® сильно сіалюваний та включає α 2,3- та α 2,6-сіалювання, при цьому приблизно 85-90% від загального сіалювання становить α 2,3-сіалювання, та приблизно 10-15% від загального сіалювання становить α 2,6-сіалювання. REKOVELLE® являє собою прозорий і безбарвний розчин для ін'єкцій. Один мілілітр розчину містить 33,3 мікрограма фолітропіну дельта в кожному мілілітрі розчину. Іншими інгредієнтами є фенол, полісорбат 20, L-метіонін, декагідрат сульфату натрію, додекагідрат динатрію фосфату, концентрована фосфорна кислота, гідроксид натрію та вода для ін'єкцій.

Посилання

[Baenziger JU and Green ED. (1988). Pituitary glycoprotein hormone oligosaccharides: structure, synthesis and function of the asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin and thyrotropin. *Biochim Biophys Acta.* 947(2), 287-306.

Dalpathado DS, Irunge J, Go EP, Butnev VY, Norton K, Bousfield GR, and Desaire H. (2006). Comparative glycomics of the glycoprotein follicle stimulating hormone: glycopeptide analysis of isolates from two mammalian species. *Biochemistry.* 45(28), 8665-8673.

Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, Griesinger G, Kelsey TW, La Marca A, Lambalk C et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 2014;20:370-385.

Dias JA, Van Roey P. (2001). Structural biology of human follitropin and its receptor. *Arch Med Res.* 32(6), 510-519

Fox KM, Dias JA, and Van Roey P. (2001). Three-dimensional structure of human folliclestimulating hormone. *Mol Endocrinol.* 15(3), 378-89

Kagawa Y, Takasaki S, Utsumi J, Hosoi K, Shimizu H, Kochibe N, and Kobata A. (1988). Comparative study of the asparagine-linked sugar chains of natural human interferon-beta 1 and recombinant human interferon-beta 1 produced by three different mammalian cells. *J Biol Chem.* 263(33), 17508-17515.

Olivennes F, Howles CM, Borini A, Germond M, Trew G, Wikland M, Zegers-Hochschild F, Saunders H (2009) Individualizing FSH dose for assisted reproduction using a novel algorithm: the CONSORT study. *Reprod Biomed Online.* 2009 Feb;18(2):195-204.

Pierce JG, and Parsons TF (1981) Glycoprotein hormones: structure and function *Annu Rev Biochem.* 50, 465-495.

Rathnam P, and Saxena BB. (1975). Primary amino acid sequence of follicle-stimulating hormone from human pituitary glands. I. alpha subunit. *J Biol Chem.*;250(17):6735-6746.

Ryan RJ, Keutmann HT, Charlesworth MC, McCormick DJ, Milius RP, Calvo FO and Vutyavanich T. (1987). Structure-function relationships of gonadotropins. *Recent Prog Horm Res.*;43,:383-429.

Saxena BB and Rathnam P. (1976) Amino acid sequence of the beta subunit of folliclestimulating hormone from human pituitary glands. *J Biol Chem.* 251(4), 993-1005

Takeuchi M, Takasaki S, Miyazaki H, Kato T, Hoshi S, Kochibe N, and Kobata A (1988). Comparative study of the asparagine-linked sugar chains of human erythropoietins purified from urine and the culture medium of recombinant Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem.* 263(8), 3657-3663.

Ulloa-Aguirre A, Midgley AR Jr, Beitins IZ, and Padmanabhan V. (1995). Follicle-stimulating isohormones: characterization and physiological relevance. *Endocr Rev.*16(6), 765-787.

Wide L, Naessén T, Sundström-Poromaa I, Eriksson K. (2007) Sulfonation and sialylation of gonadotropins in women during the menstrual cycle, after menopause, and with polycystic ovarian syndrome and in men. *J Clin Endocrinol Metab.*;92(11), 4410-4417.

5 Yding Andersen C, Westergaard LG, and van Wely M. (2004). FSH isoform composition of commercial gonadotrophin preparations: a neglected aspect? *Reprod Biomed Online.* 9(2), 231-236].

Вище в даному документі були розкриті композиції, композиції для використання, способи використання та способи (наприклад, способи лікування), визначені в наступних пронумерованих абзацах:

10 1. Композиція, яка містить рекомбінантний фолікулостимулювальний гормон (FSH), для використання для лікування безпліддя у пацієнта у віці ≥ 35 років, де композиція призначена для введення в (наприклад, початковій) дозі, яка становить 15 мкг рекомбінантного FSH на день, або (наприклад, початковій) дозі, еквівалентній цій дозі.

15 2. Композиція для застосування для лікування безпліддя у пацієнта у віці ≥ 35 років, де композиція містить (наприклад, початкову) дозу, яка становить 15 мкг рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (FSH) на день, або (наприклад, початкову) дозу, еквівалентну цій дозі.

3. Композиція для застосування за абзацом 1 або абзацом 2, де композиція призначена для введення в (наприклад, початковій) дозі, яка становить 15 мкг рекомбінантного FSH на день.

20 4. Композиція, яка містить рекомбінантний фолікулостимулювальний гормон (FSH), для використання для лікування безпліддя у пацієнта у віці ≥ 35 років, де композиція призначена для введення в початковій дозі, що становить 15 мкг рекомбінантного FSH на день, де початкова доза вводиться в щонайменше день 1 лікування (переважно в щонайменше день 1 та день 2 лікування, більш переважно в кожний із днів 1-4 лікування), де необов'язково доза (i) збільшується завдяки першому покроковому збільшенню дози на 3 мкг рекомбінантного FSH у
25 будь-який подальший день лікування та/або (ii) зменшується завдяки першому покроковому зменшенню дози на 3 мкг рекомбінантного FSH у будь-який подальший день лікування.

5. Композиція для застосування за абзацом 4, де доза зберігається на рівні початкової дози протягом усього періоду лікування.

30 6. Композиція для застосування за абзацом 4, де перше покрокове збільшення дози на 3 мкг рекомбінантного FSH здійснюється (a) з наступним щонайменше одним додатковим покроковим збільшенням дози на 3 мкг рекомбінантного FSH через щонайменше два дні після попередньої покрокової зміни дози та/або (b) з подальшим щонайменше одним покроковим зменшенням дози на 3 мкг рекомбінантного FSH через щонайменше один день після попередньої покрокової зміни дози.

35 7. Композиція для застосування за абзацом 4, де перше покрокове зменшення дози на 3 мкг рекомбінантного FSH здійснюється (a) з подальшим щонайменше одним покроковим збільшенням дози на 3 мкг рекомбінантного FSH через щонайменше два дні після попередньої покрокової зміни дози та/або (b) з подальшим щонайменше одним додатковим покроковим зменшенням дози на 3 мкг рекомбінантного FSH через щонайменше один день після
40 попередньої зміни дози.

8. Композиція для застосування за абзацами 4, 6 або абзацом 7, де доза збільшується до максимальної добової дози, що становить 24 мкг, або знижується до мінімальної добової дози, що становить 6 мкг.

45 9. Композиція, яка містить рекомбінантний фолікулостимулювальний гормон (FSH), для використання для лікування безпліддя у пацієнта, ідентифікованого як такий, що перебуває у віці ≤ 34 роки, де композиція призначена для введення в (наприклад, початковій) дозі, яка становить 12 мкг рекомбінантного FSH на день, або (наприклад, початковій) дозі, еквівалентній цій дозі.

50 10. Композиція для застосування для лікування безпліддя у пацієнта, ідентифікованого як такий, що перебуває у віці ≤ 34 роки, де композиція містить (наприклад, початкову) дозу, яка становить 12 мкг рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (FSH) на день, або (наприклад, початкову) дозу, еквівалентну цій дозі.

55 11. Композиція для застосування за абзацом 9 або абзацом 10, де композиція призначена для введення в (наприклад, початковій) дозі, яка становить 12 мкг рекомбінантного FSH на день.

60 12. Композиція, яка містить рекомбінантний фолікулостимулювальний гормон (FSH), для використання для лікування безпліддя у пацієнта у віці ≤ 34 роки, де композиція призначена для введення в початковій дозі, що становить 12 мкг рекомбінантного FSH на день, де початкова доза вводиться в щонайменше день 1 лікування (переважно в щонайменше день 1 та день 2 лікування, більш переважно в кожний із днів 1-4 лікування), де необов'язково доза

(i) збільшується завдяки першому покроковому збільшенню дози на 3 мкг рекомбінантного FSH у будь-який подальший день лікування та/або

(ii) зменшується завдяки першому покроковому зменшенню дози на 3 мкг рекомбінантного FSH у будь-який подальший день лікування.

5 13. Композиція для застосування за абзацом 12, де доза зберігається на рівні початкової дози протягом усього періоду лікування.

14. Композиція для застосування за абзацом 12, де перше покрокове збільшення дози на 3 мкг рекомбінантного FSH здійснюється (а) з подальшим щонайменше одним додатковим покрововим збільшенням дози на 3 мкг рекомбінантного FSH через щонайменше два дні після попередньої покрокової зміни дози та/або (б) з подальшим щонайменше одним покрововим зменшенням дози на 3 мкг рекомбінантного FSH через щонайменше один день після попередньої покрокової зміни дози.

15 15. Композиція для застосування за абзацом 12, де перше покровове зменшення дози на 3 мкг рекомбінантного FSH здійснюється (а) з подальшим щонайменше одним покрововим збільшенням дози на 3 мкг рекомбінантного FSH через щонайменше два дні після попередньої покрокової зміни дози та/або (б) з подальшим щонайменше одним додатковим покрововим зменшенням дози на 3 мкг рекомбінантного FSH через щонайменше один день після попередньої зміни дози.

20 16. Композиція для застосування за абзацами 12, 14 або абзацом 15, де доза збільшується до максимальної добової дози, що становить 24 мкг, або знижується до мінімальної добової дози, що становить 6 мкг.

17. Композиція для застосування за будь-яким із абзаців 1-16, де лікування безпліддя включає стадію визначення віку пацієнта та стадію введення визначеної дози рекомбінантного FSH пацієнту визначеного віку.

25 18. Композиція для застосування за будь-яким із попередніх абзаців, де рекомбінантний FSH включає $\alpha 2,6$ -сіалювання та $\alpha 2,3$ -сіалювання, де необов'язково 1-50 % від загального сіалювання становить $\alpha 2,6$ -сіалювання, та 50-99 % від загального сіалювання становить $\alpha 2,3$ -сіалювання.

30 19. Композиція для застосування за будь-яким із попередніх абзаців, де пацієнт є старшим за 30 років та/або раніше зазнав невдачі під час проходження щонайменше одного циклу лікування безпліддя.

35 20. Композиція для застосування за будь-яким із попередніх абзаців, де лікування безпліддя додатково включає вилучення (наприклад, збір) ооцита(ооцитів); запліднення (наприклад, інсемінацію) ооцита(ооцитів) і забезпечення заплідненим ооцитам розвитку до стадії бластоцисти.

21. Композиція для застосування за абзацом 20, де лікування безпліддя додатково включає оцінку якості бластоцист, одержаних після запліднення зібраних ооцитів.

40 22. Композиція для застосування за будь-яким із попередніх абзаців, де лікування включає стадію спостереження пацієнта щодо надмірної відповіді на лікування за допомогою ідентифікації під час лікування пацієнта з ≥ 20 фолікулами діаметром ≥ 12 мм та/або концентрацією естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл і необов'язково введення дози агоніста GnRH (наприклад, 4,0 мг) пацієнту, під час лікування ідентифікованому як такий, що має ≥ 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм та/або концентрацію естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл.

45 23. Композиція для застосування за будь-яким із попередніх абзаців, де лікування безпліддя призначене для розвитку багатьох фолікулів і вагітності після перенесення свіжих та/або кріоконсервованих ембріонів жінкам з овуляцією, які піддаються допоміжній репродуктивній технології (ART).

50 24. Композиція для застосування за будь-яким із попередніх абзаців, де лікування безпліддя призначене для оптимізації кумулятивної ефективності та/або зниження ризику синдрому гіперстимуляції яєчників (OHSS).

25. Спосіб лікування безпліддя у пацієнта жіночої статі у віці ≥ 35 років, який включає введення рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (rFSH) у дозі, що становить 15 мкг rFSH на день, або дозі, еквівалентній цій дозі, починаючи з дня 1 лікування.

55 26. Спосіб за абзацом 25, де rFSH вводять у дозі, що становить 15 мкг rFSH на день, починаючи з дня 1 лікування.

27. Спосіб за абзацом 25, де спосіб включає:

введення rFSH в початковій дозі, що становить 15 мкг на день, протягом щонайменше 1-4 днів, необов'язково в будь-який подальший день (i) збільшення дози rFSH завдяки покрововому збільшенню дози на 3 мкг rFSH або (ii) зменшення дози rFSH завдяки покрововому зменшенню дози на 3 мкг rFSH.

60

28. Спосіб за абзацом 27, де дозу rFSH підтримують на рівні початкової дози, що становить 15 мкг на день, протягом усього курсу лікування.

29. Спосіб за абзацом 27, де покрокове збільшення дози на 3 мкг rFSH супроводжується (а) додатковим покроковим збільшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше два дні після попереднього покрокового збільшення дози або (б) покроковим зменшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день після попереднього покрокового збільшення дози.

30. Спосіб за абзацом 27, де покрокове зменшення дози на 3 мкг rFSH супроводжується (а) покроковим збільшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше два дні після попереднього покрокового зменшення дози або (б) додатковим покроковим зменшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день після попереднього покрокового зменшення дози.

31. Спосіб за абзацом 27, де протягом усього курсу лікування максимальна добова доза rFSH становить 24 мкг, а мінімальна добова доза становить 6 мкг.

32. Спосіб за абзацом 25, де rFSH включає α 2,6-сіалювання та α 2,3-сіалювання.

33. Спосіб за абзацом 32, де 1-50 % від загального сіалювання становить α 2,6-сіалювання, та 50-99 % від загального сіалювання становить α 2,3-сіалювання.

34. Спосіб за абзацом 32, де 5-20 % від загального сіалювання становить α 2,6-сіалювання, та 80-95 % від загального сіалювання становить 2,3-сіалювання.

35. Спосіб за абзацом 32, де 50-80 % від загального сіалювання становить α 2,6-сіалювання, та 20-50 % від загального сіалювання становить 2,3-сіалювання.

36. Спосіб за абзацом 25, який додатково включає визначення віку пацієнта перед уведенням rFSH.

37. Спосіб за абзацом 25, який додатково включає вилучення ооцита(ооцитів); запліднення ооцита(ооцитів); забезпечення розвитку заплідненого(запліднених) ооцита(ооцитів) до стадії бластоцисти та необов'язково оцінку якості бластоцисти(бластоцист).

38. Спосіб за абзацом 25, який додатково включає спостереження пацієнта щодо надмірної відповіді на лікування та необов'язково введення дози агоніста GnRH пацієнту, ідентифікованому як такий, що має ≥ 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм та/або концентрацію естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл.

39. Спосіб за абзацом 25, де пацієнт раніше зазнав невдачі під час проходження щонайменше одного циклу лікування безпліддя.

40. Спосіб за абзацом 25, де спосіб ефективний для оптимізації кумулятивної ефективності та/або зниження ризику розвитку OHSS.

41. Спосіб за абзацом 25, де лікування безпліддя призначене для розвитку багатьох фолікулів і вагітності після перенесення свіжих та/або криоконсервованих ембріонів жінкам з овуляцією, які піддаються допоміжній репродуктивній технології (ART).

42. Спосіб лікування безпліддя у пацієнта жіночої статі, ідентифікованого як такий, що перебуває у віці ≤ 34 роки, який включає введення рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (rFSH) у дозі, що становить 12 мкг rFSH на день, або дозі, еквівалентній цій дозі, починаючи з дня 1 лікування.

43. Спосіб за абзацом 42, де rFSH вводять у дозі, що становить 12 мкг rFSH на день, починаючи з дня 1 лікування.

44. Спосіб за абзацом 42, де спосіб включає:

уведення rFSH в початковій дозі, що становить 12 мкг на день, протягом щонайменше 1-4 днів, необов'язково в будь-який подальший день (i) збільшення дози rFSH завдяки покроковому збільшенню дози на 3 мкг rFSH або (ii) зменшення дози rFSH завдяки покроковому зменшенню дози на 3 мкг rFSH.

45. Спосіб за абзацом 44, де дозу rFSH підтримують на рівні початкової дози, що становить 12 мкг на день, протягом усього курсу лікування.

46. Спосіб за абзацом 44, де покрокове збільшення дози на 3 мкг rFSH супроводжується (а) додатковим покроковим збільшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше два дні після попереднього покрокового збільшення дози або (б) покроковим зменшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день після попереднього покрокового збільшення дози.

47. Спосіб за абзацом 44, де покрокове зменшення дози на 3 мкг rFSH супроводжується (а) покроковим збільшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше два дні після попереднього покрокового зменшення дози або (б) додатковим покроковим зменшенням дози на 3 мкг rFSH через щонайменше один день після попереднього покрокового зменшення дози.

48. Спосіб за абзацом 44, де протягом усього курсу лікування максимальна добова доза rFSH становить 24 мкг, а мінімальна добова доза становить 6 мкг.

49. Спосіб за абзацом 42, де rFSH включає α 2,6-сіалювання та α 2,3-сіалювання.

50. Спосіб за абзацом 49, де rFSH включає α 2,6-сіалювання та α 2,3-сіалювання, де 1-50 % від загального сіалювання становить α 2,6-сіалювання та 50-99 % від загального сіалювання становить α 2,3-сіалювання.

51. Спосіб за абзацом 49, де 5-20 % від загального сіалювання становить α 2,6-сіалювання, та 80-95 % від загального сіалювання становить 2,3-сіалювання.

52. Спосіб за абзацом 49, де 50-80 % від загального сіалювання становить α 2,6-сіалювання, та 20-50 % від загального сіалювання становить 2,3-сіалювання.

53. Спосіб за абзацом 42, який додатково включає визначення віку пацієнта перед уведенням rFSH.

54. Спосіб за абзацом 42, який додатково включає вилучення ооцита(ооцитів); запліднення ооцита(ооцитів); забезпечення розвитку заплідненого(запліднених) ооцита(ооцитів) до стадії бластоцисти та необов'язково оцінку якості бластоцисти(бластоцист).

55. Спосіб за абзацом 42, який додатково включає спостереження пацієнта щодо надмірної відповіді на лікування та необов'язково введення дози агоніста GnRH пацієнту, ідентифікованому як такий, що має ≥ 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм та/або концентрацію естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл.

56. Спосіб за абзацом 42, де пацієнт є старшим за 30 років та/або раніше зазнав невдачі під час проходження щонайменше одного циклу лікування безпліддя.

57. Спосіб за абзацом 42, де спосіб ефективний для оптимізації кумулятивної ефективності та/або зниження ризику розвитку OHSS.

58. Спосіб за абзацом 42, де лікування безпліддя призначене для розвитку багатьох фолікулів і вагітності після перенесення свіжих та/або кріоконсервованих ембріонів жінкам з овуляцією, які піддаються допоміжній репродуктивній технології (ART).

59. Спосіб лікування безпліддя у пацієнта жіночої статі, який включає:
визначення віку пацієнта;

якщо вік пацієнта ≥ 35 років, введення рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (rFSH) у початковій дозі, що становить 15 мкг rFSH на день, протягом щонайменше 1-4 днів;

якщо вік пацієнта ≤ 34 роки, введення рекомбінантного фолікулостимулювального гормону (rFSH) у початковій дозі, що становить 12 мкг rFSH на день, протягом щонайменше 1-4 днів;

необов'язково в будь-який подальший день (i) збільшення дози rFSH завдяки покроковому збільшенню дози на 3 мкг rFSH або (ii) зменшення дози rFSH завдяки покроковому зменшенню дози на 3 мкг rFSH,

де протягом усього курсу лікування максимальна добова доза rFSH становить 24 мкг, а мінімальна добова доза становить 6 мкг.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування композиції, яка містить 15 мкг рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону (rFSH), для щоденного прийому в лікуванні безпліддя у пацієнтки віком ≥ 35 років, де rFSH включає α -2,6-сіаліювання та α -2,3-сіаліювання, де від 1 до 50 % від загального сіаліювання є α -2,6-сіаліювання та від 50 до 99 % від загального сіаліювання є α -2,3-сіаліювання.

2. Застосування композиції, яка містить 15 мкг рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону (rFSH), для щоденного прийому в лікуванні безпліддя у пацієнтки віком ≥ 35 років, де rFSH включає α -2,6-сіаліювання та α -2,3-сіаліювання, де від 50 до 80 % від загального сіаліювання є α -2,6-сіаліювання та від 20 до 50 % від загального сіаліювання є α -2,3-сіаліювання.

3. Застосування за будь-яким попереднім пунктом, де rFSH є єдиним активним фармацевтичним інгредієнтом в композиції.

4. Застосування за будь-яким попереднім пунктом, де лікування безпліддя включає стадію визначення віку пацієнтки та стадію введення визначеної дози rFSH пацієнтки визначеного віку.

5. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де пацієнтка раніше зазнала невдачі під час проходження щонайменше одного циклу лікування безпліддя; та/або де лікування безпліддя додатково включає вилучення ооцита (ооцитів); запліднення ооцита (ооцитів) і забезпечення розвитку запліднених ооцитів до стадії бластоцисти, та/або де лікування безпліддя додатково включає оцінку якості бластоцист, одержаних після запліднення зібраних ооцитів.

6. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів, де лікування включає стадію спостереження пацієнтки щодо надмірної відповіді на лікування шляхом ідентифікації під час лікування пацієнтки з ≥ 20 фолікулами діаметром ≥ 12 мм та/або концентрацією естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл та/або введення дози агоніста GnRH (наприклад 4,0 мг) пацієнтці, під час лікування ідентифікованому як такий, що має ≥ 20 фолікулів діаметром ≥ 12 мм та/або

концентрацію естрадіолу в сироватці крові ≥ 3000 пг/мл; та/або де лікування безпліддя призначене для розвитку багатьох фолікулів і вагітності після перенесення свіжих та/або криоконсервованих ембріонів жінкам з овуляцією, які піддаються допоміжній репродуктивній технології (ART); та/або де лікування безпліддя призначене для оптимізації кумулятивної ефективності та/або зниження ризику розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників (OHSS).

5

7. Застосування за будь-яким із попередніх пунктів для використання для лікування безпліддя у пацієнтки, яка раніше не проходила лікування безпліддя шляхом контрольованої стимуляції яєчників; для використання для лікування безпліддя у пацієнтки, яка раніше не закінчила курс лікування безпліддя шляхом контрольованої стимуляції яєчників; або для використання для лікування безпліддя у пацієнтки, яка не проходила лікування безпліддя шляхом контрольованої стимуляції яєчників протягом попередніх шести місяців.

10