



BEYOND: рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности и безопасности фоллитропина дельта в индивидуально подобранной дозе в рамках протоколов с назначением агониста или антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона в первом цикле стимуляции яичников

Rita Lobo^{1,†}, Terje Soerdal^{2,†}, Erling Ekerhovd³, Ben Cohlen⁴, Eleonora Porcu⁵, Michael Schenk⁶, Yoel Shufaro^{7,8}, Jesper Smeenk⁹, Moritz B. Suerdieck¹⁰, Philippe Pinton¹, Anja Pinborg¹¹
от имени исследователей, проводивших исследование BEYOND[‡]

¹ Компания «Ферринг Фармасетикалз А/С», Каструп, Дания;

² Компания «Медикус АС», Трондхейм, Норвегия;

³ Больница «Телемарк», Порсгрунн, Норвегия;

⁴ Центр по лечению бесплодия «Изаала», Зволле, Нидерланды;

⁵ Исследовательская клиника Болонского университета, Болонья, Италия;

⁶ Институт «Das Kinderwunsch», Добль, Австрия;

⁷ Больница Бейлинсон, Медицинский центр им. Рабина, Петах-Тиква, Израиль;

⁸ Тель-Авивский университет, Тель-Авив, Израиль;

⁹ Клиника «Elisabeth TweeSteden Ziekenhuis», Тильбург, Нидерланды;

¹⁰ Компания Гуп-А.Р.Т. АГ, Цюрих, Швейцария;

¹¹ Национальная королевская больница, клиника Копенгагенского университета, Копенгаген, Дания

✉ ritaataidelo@yaho.com.br; ORCID: 0009-0004-1578-9793

[†] Эти авторы в равной степени принимали участие в работе.

[‡] Ведущие исследователи BEYOND в каждом центре исследования упомянуты в разделе «Благодарности».

Аннотация

Вопрос, поставленный в исследовании. Как протокол с использованием агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) по сравнению с протоколом с использованием антагониста ГнРГ влияет на ответ яичников при назначении для стимуляции яичников индивидуально подобранной фиксированной ежедневной дозы фоллитропина дельта?

Краткий ответ. Данные исследования BEYOND демонстрируют эффективность индивидуально подобранной фиксированной дозы фоллитропина дельта при использовании в рамках протокола с агонистом ГнРГ по сравнению с протоколом, использующим антагонист ГнРГ, у женщин с уровнем антимюллера гормона (АМГ) ≤ 35 пмоль/л и без повышенного риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ).

Что уже известно. Эффективность и безопасность индивидуально подобранной (на основании массы тела и уровня АМГ) фиксированной ежедневной дозы фоллитропина дельта продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях протокола с использованием антагониста ГнРГ. Предварительные данные указывают на то, что фоллитропин дельта в индивидуально подобранной дозе эффективен также в рамках протокола с использованием агониста ГнРГ (исследование RAINBOW, NCT03564509). Прспективных сравнительных данных по использованию индивидуально подобранной дозы фоллитропина дельта для стимуляции яичников в рамках протокола с использованием агониста ГнРГ и антагониста ГнРГ не имеется.

Дизайн, размер выборки, продолжительность исследования. Это первое рандомизированное контролируемое открытое многоцентровое исследование, в котором сравниваются эффективность и безопасность индивидуально подобранной дозы фоллитропина дельта в протоколах с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ у участниц, которым проводится первый цикл стимуляции яичников для экстракорпорального оплодотворения/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. В общей сложности 437 участниц прошли централизованную рандомизацию и были стратифицированы по центру проведения исследования и возрасту. Первичной конечной точкой было количество отобранных ооцитов. Вторичные конечные точки включали в себя частоту развивающейся беременности, нежелательные лекарственные реакции (включая СГЯ), количество рожденных живыми детей и исходы у новорожденных.

Материалы и методы. Участниц (возраст 18–40 лет; уровень АМГ ≤ 35 пмоль/л) набирали в исследование в специализированных клиниках репродуктивного здоровья в Австрии, Дании, Израиле, Италии, Нидерландах, Норвегии и Швейцарии. Сравнивали среднее количество взятых ооцитов для протоколов с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ, используя модель отрицательной бинаomialной регрессии с возрастом и уровнем АМГ при скрининге в качестве факторов. Анализы основывались на данных всех рандомизированных участниц с использованием метода множественных подстановок данных для участниц, выбывших из исследования до начала стимуляции.

Основные результаты и роль случайности. Из 437 рандомизированных участниц 221 была отнесена в группу протокола с агонистом ГнРГ и 216 – в группу протокола с антагонистом ГнРГ. Средний возраст участниц составил $32,3 \pm 4,3$ года, а средний уровень АМГ в сыворотке крови – $16,6 \pm 7,8$ пмоль/л. В общей сложности 202 и 204 участницы соответственно начали стимуляцию яичников фоллитропином дельта в группах агониста и антагониста ГнРГ. Среднее количество полученных ооцитов было статистически значимо выше в группе агониста ($11,1 \pm 5,9$) по сравнению с группой антагониста ($9,6 \pm 5,5$) рассчитанная средняя разность, составила 1,31 ооцита (95% доверительный интервал – ДИ 0,22–2,40, $p=0,0185$). На различие в количестве полученных ооцитов влияли возраст и овариальный резерв пациенток, с более выраженным различием у пациенток моложе 35 лет и у пациенток с высоким овариальным резервом (уровень АМГ > 15 пмоль/л). В обеих группах отмечалась сходная частота отмен цикла стимуляции [2,0% (4/202) и 3,4% (7/204) соответственно] и отмен переноса свежих бластоцист [13,4% (27/202) и 14,7% (30/204)]. Частота развивающейся беременности на один начатый цикл была численно выше в группе агониста ГнРГ [36,9% по сравнению с 29,1%, различие 7,74% (95% ДИ -1,49–16,97, $p=0,1002$)]. Самые частые нежелательные явления ($\geq 1\%$ в любой из групп: головная боль, СГЯ, тошнота, боль в области таза или неприятные ощущения и боль в животе) в обеих группах имели сходную частоту. Частота раннего умеренного/тяжелого СГЯ была низкой (1,5% в группе агониста и 2,5% в группе антагониста ГнРГ). Частота родов живым ребенком на начатый цикл составляла 35,8% и 28,7% в группах агониста и антагониста ГнРГ соответственно (различия между группами лечения 7,15%; 95% ДИ -2,02–16,31; $p=0,1265$). Две группы лечения были сопоставимы по показателям здоровья новорожденных для одноплодных беременностей и беременностей близнецами и по частоте врожденных пороков развития (2,7% и 3,3% для групп агониста ГнРГ и антагониста ГнРГ соответственно).

Ограничения, причины проявлять осторожность. У всех участниц уровень АМГ составлял ≤ 35 пмоль/л, а возраст ≤ 40 лет. Врачи должны проявлять осторожность, используя протокол с агонистом ГнРГ у пациенток с уровнем АМГ > 35 пмоль/л (т.е. у пациенток с повышенным риском СГЯ). Частота развития СГЯ в группе антагониста ГнРГ может быть ниже, если допускается использование агониста ГнРГ для индукции окончательного созревания ооцитов. За результатами переноса криоконсервированных blastocysts наблюдения не вели, поэтому совокупная частота родов живым ребенком и исходы для новорожденных после переноса таких blastocysts неизвестны.

Значение результатов исследования в более широком контексте. У женщин с уровнем АМГ ≤ 35 пмоль/л фоллитропин дельта в индивидуально подобранной фиксированной ежедневной дозе приводил к статистически значимо большему количеству отбираемых ооцитов при использовании в рамках протокола с агонистом ГнРГ по сравнению с антагонистом ГнРГ, без дополнительных сообщений по безопасности и без дополнительного риска СГЯ. Частота родов живым ребенком после стимуляции яичников фоллитропином дельта в индивидуально подобранной дозе статистически значимо для двух протоколов не отличалась; однако исследование не обладало достаточной статистической мощностью для оценки этой конечной точки. Проблем, связанных с безопасностью, в отношении здоровья новорожденных после стимуляции яичников фоллитропином дельта ни для одного, ни для другого протокола не наблюдалось.

Финансирование исследования/конкурирующие интересы. Исследование финансировалось компанией «Ферринг Фармацевтикалз». Erling Ekerhovd, Eleonora Porcu и Michael Schenk не имеют конкурирующих интересов. Anja Pinborg получала финансовую поддержку исследований от компаний «Ферринг» и «Гедеон Рихтер» и гонорары или оплату консультации от компаний «Преглем», «Ново Нордик», «Ферринг», «Гедеон Рихтер», «Крайос», «Мерк А/С». Ben Cohlen получал гонорары за консультации от компаний «Ферринг» и «Мерк», а его отдел получил от компании «Ферринг» средства на возмещение расходов, связанных с набором пациенток в исследование. Moritz B. Suerdieck получал финансирование для посещения конференций и/или оплату транспортных расходов от компании «Ферринг» и был членом совета директоров компании «ФертиПРОТЕКТ э. В.» до 2023 г. Jesper Smeenk получал гонорары или оплату консультаций от компаний «Ферринг» и «Мерк» и финансирование для посещения конференций и/или оплату транспортных расходов от компаний «Ферринг», «Мерк» и «ГудЛайф». Terje Soerdal получал средства на оплату транспортных расходов от компании «Ферринг» за посещение конгресса и был членом экспертного совета компании «Мерк». Yoel Shufaro получал гранты/средства на поддержку исследований от компании «Ферринг» и финансирование на посещение конгресса профессионального общества от компании «Мерк». Rita Lobo и Philippe Pinton являются сотрудниками компании «Ферринг Фармацевтикалз». Philippe Pinton является членом совета директоров компании «ФармаБиом» и владеет акциями компании «Такеда Фармасьютикалс».

Регистрационные данные исследования. Идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov NCT03809429; идентификационный номер в базе данных EudraCT 2017-002783-40.

Дата регистрации исследования: 7 апреля 2019 г.

Дата включения в исследование первой пациентки: 2 мая 2019 г.

Ключевые слова: фоллитропин дельта, стимуляция яичников, протокол с использованием агониста ГнРГ, протокол с использованием антагониста ГнРГ, беременности, рандомизированное контролируемое исследование, роды живым ребенком.

Для цитирования: Lobo R., Soerdal T., Ekerhovd E., Cohlen B., Porcu E., Schenk M., Shufaro Y., Suerdieck M.B., Pinton Ph., Pinborg A. BEYOND: рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности и безопасности фоллитропина дельта в индивидуально подобранной дозе в рамках протоколов с назначением агониста или антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона в первом цикле стимуляции яичников. *Клинический разбор в общей медицине.* 2025; 6 (2): 47–65. DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00570

BEYOND: a randomized controlled trial comparing efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus antagonist protocol during the first ovarian stimulation cycle

Rita Lobo^{1,†}, Terje Soerdal^{2,†}, Erling Ekerhovd³, Ben Cohlen⁴, Eleonora Porcu⁵, Michael Schenk⁶, Yoel Shufaro^{7,8}, Jesper Smeenk⁹, Moritz B. Suerdieck¹⁰, Philippe Pinton¹, Anja Pinborg¹¹; on behalf of the BEYOND Investigators[‡]

¹ Clinical and Translational Sciences, Ferring Pharmaceuticals A/S, Kastrup, Denmark;

² Medicus AS, Trondheim, Norway;

³ Fertility Department, Telemark Hospital, Porsgrunn, Norway;

⁴ Isala Fertility Center, Zwolle, The Netherlands;

⁵ Infertility and IVF Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero, University of Bologna, Bologna, Italy;

⁶ Das Kinderwunsch Institut, Dobl, Austria;

⁷ Infertility and IVF Unit, Beilinson Hospital, Rabin Medical Center, Petach-Tikva, Israel;

⁸ Department of Obstetrics and Gynecology, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel;

⁹ Elisabeth TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg, The Netherlands;

¹⁰ Gyn-A.R.T. AG, Zurich, Switzerland;

¹¹ Fertility Department Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

✉ ritaataidelobo@yahoo.com.br; ORCID: 0009-0004-1578-9793

[†] These authors contributed equally to this work.

[‡] BEYOND trial lead investigators at each site are mentioned in the Acknowledgements section.

Abstract

Study question. How does a gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist versus a GnRH antagonist protocol affect ovarian response when using an individualized fixed daily dose of follitropin delta for ovarian stimulation?

Summary answer. The BEYOND trial data demonstrate that individualized fixed-dose follitropin delta is effective when used in a GnRH agonist protocol, compared with a GnRH antagonist protocol, in women with anti-Mullerian hormone (AMH) ≤ 35 pmol/l and no increased risk of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS).

What is known already. The efficacy and safety of an individualized fixed daily dose of follitropin delta (based on body weight and AMH) have been established in randomized controlled trials (RCTs) using a GnRH antagonist protocol. Preliminary study data indicate that individualized follitropin delta is also efficacious in a GnRH agonist protocol (RAINBOW trial, NCT03564509). There are no prospective comparative data using individualized follitropin delta for ovarian stimulation in a GnRH agonist versus a GnRH antagonist protocol.

Study design, size, duration. This is the first randomized, controlled, open-label, multi-centre trial exploring efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus a GnRH antagonist protocol in participants undergoing their first ovarian stimulation

cycle for IVF/ICSI. A total of 437 participants were randomized centrally and stratified by centre and age. The primary endpoint was the number of oocytes retrieved. Secondary endpoints included ongoing pregnancy rates, adverse drug reactions (including OHSS), live births, and neonatal outcomes.

Participants/materials, setting, methods. Participants (18–40 years; AMH ≤ 35 pmol/l) were enrolled at specialist reproductive health clinics in Austria, Denmark, Israel, Italy, the Netherlands, Norway, and Switzerland. The mean number of oocytes retrieved was compared between the GnRH agonist and antagonist protocols using a negative binomial regression model with age and AMH at screening as factors. Analyses were based on all randomized subjects, using a multiple imputation method for randomized subjects withdrawing before the start of stimulation.

Main results and the role of chance. Of the 437 randomized subjects, 221 were randomized to the GnRH agonist, and 216 were randomized to the GnRH antagonist protocol. The participants had a mean age of 32.3 ± 4.3 years and a mean serum AMH of 16.6 ± 7.8 pmol/l. A total of 202 and 204 participants started ovarian stimulation with follitropin delta in the GnRH agonist and antagonist groups, respectively. The mean number of oocytes retrieved was statistically significantly higher in the agonist group (11.1 ± 5.9) versus the antagonist group (9.6 ± 5.5), with an estimated mean difference of 1.31 oocytes (95% CI 0.22–2.40, $p=0.0185$). The difference in number of oocytes retrieved was influenced by the patients' age and ovarian reserve, with a greater difference observed in patients aged <35 years and in patients with high ovarian reserve (AMH >15 pmol/l). Both the GnRH agonist and antagonist groups had a similar proportion of cycle cancellations [2.0% (4/202) versus 3.4% (7/204)] and fresh blastocyst transfer cancellations [13.4% (27/202) versus 14.7% (30/204)]. The estimated ongoing pregnancy rate per started cycle was numerically higher in the GnRH agonist group [36.9% versus 29.1%; difference: 7.74% (95% CI -1.49–16.97, $p=0.1002$)]. The most commonly reported adverse events ($\geq 1\%$ in either group; headache, OHSS, nausea, pelvic pain, or discomfort and abdominal pain) were similar in both groups. The incidence of early moderate/severe OHSS was low (1.5% for the agonist group versus 2.5% for antagonist groups). Estimated live birth rates per started cycle were 35.8% and 28.7% in the GnRH agonist and antagonist groups, respectively (treatment difference 7.15%; 95% CI -2.02–16.31; $p=0.1265$). The two treatment groups were comparable with respect to neonatal health data for singletons and twins and for incidence of congenital malformations (2.7% and 3.3% for the GnRH agonist versus antagonist groups, respectively).

Limitations, reasons for caution. All participants had AMH ≤ 35 pmol/l and were ≤ 40 years old. Clinicians should remain cautious when using a GnRH agonist protocol in patients with AMH >35 pmol/l (i.e. those with an increased OHSS risk). The incidence of OHSS in the GnRH antagonist group may have been lower if a GnRH agonist trigger had been allowed. Outcomes of transfers with cryopreserved blastocysts were not followed up, therefore the cumulative live birth rates and neonatal outcomes after cryotransfer are unknown.

Wider implications of the findings. In women with AMH ≤ 35 pmol/l, an individualized fixed daily dose of follitropin delta resulted in a significantly higher number of oocytes retrieved when used in a GnRH agonist protocol compared with a GnRH antagonist protocol, with no additional safety signals observed and no additional risk of OHSS. Live birth rates following ovarian stimulation with individualized follitropin delta were not statistically different between the GnRH protocols; however, the trial was not powered to assess this endpoint. There were no safety concerns with respect to neonatal health after ovarian stimulation with follitropin delta in either protocol.

Study funding/competing interest(s). The trial was funded by Ferring Pharmaceuticals. E.E., E.P., and M.B.S. have no competing interests. A.P. has received research support from Ferring, and Gedeon Richter, and honoraria or consultation fees from Pregel, Novo Nordisk, Ferring, Gedeon Richter, Cryos, Merck A/S. B.C. has received consulting fees from Ferring and Merck, and his department received fees from Ferring to cover the costs of patient enrolment. M.B.S. has received support to attend meetings and/or travel from Ferring, and was a board member for FertiPROTEKT e. V until 2023. J.S. has received honoraria or consultation fees from Ferring and Merck, and support for attending meetings and/or travel from Ferring, Merck, and GoodLife. T.S. has received support/travel expenses from Ferring for attending a congress meeting, and participated in an advisory board for Merck. Y.S. has received grants/research support from Ferring and support to attend a professional society congress meeting from Merck. R.L. and P.P. are employees of Ferring Pharmaceuticals. P.P. is a BOD member of PharmaBiome and owns stocks of Takeda Pharmaceuticals..

Trial registration number: ClinicalTrials.gov identifier NCT03809429; EudraCT Number 2017-002783-40.

Trial registration date: 7 April 2019.

Date of first patient's enrolment: 2 May 2019.

Keywords: follitropin delta, ovarian stimulation, GnRH agonist protocol, GnRH antagonist protocol, pregnancies, RCT, live births.

For citation: Lobo R., Soerdal T., Ekerhovd E., Cohlen B., Porcu E., Schenk M., Shufaro Y., Smeenk J., Suerdieck M.B., Pinton Ph., Pinborg A. BEYOND: a randomized controlled trial comparing efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus antagonist protocol during the first ovarian stimulation cycle. *Clinical review for general practice*. 2025; 6 (2): 47–65 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2025.6.2.00570

ВВЕДЕНИЕ

Агонисты и антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) используются в качестве сопутствующего лечения в ходе стимуляции яичников с целью предотвращения преждевременной лютеинизации и овуляции. Они обладают несколькими общими ключевыми чертами, такими как подавление выбросов лютеинизирующего гормона в ходе стимуляции яичников, и дают сопоставимые клинические результаты, включая количество отбираемых ооцитов и частоту родов живым ребенком (Н. Al-Inany и соавт., 2016; С. Lambalk и соавт., 2017; М. Toftager и соавт., 2017). В клинической практике протоколы с использованием агонистов ГнРГ продолжают быть предпочтительными, если необходимо запланировать начало лечения и индукцию овуляции на определенный день, чтобы избежать забора ооцитов в выходной день (А. Schultze-Mosgau и соавт., 2005; К. Tremellen, М. Lane, 2010; М. Feichtinger и соавт., 2017). ESHRE выпустило международные рекомендации, в которых использование протоколов, основанных на применении антагонистов ГнРГ, указывается как предпочти-

тельное по сравнению с протоколами, основанными на применении агонистов ГнРГ, учитывая их сопоставимую эффективность и лучший профиль безопасности (The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation, 2020). Эта рекомендация особенно важна для женщин с потенциально нормальным и высоким ответом на стимуляцию яичников из-за риска синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), в то время как для женщин с низким ответом в равной степени рекомендуется использование обоих протоколов. Уровень антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови является одним из предпочтительных биомаркеров ответа яичников на гонадотропины. Хорошо известно, что существует связь между уровнем АМГ в кровотоке и количеством фолликулов у женщин с нормальной овуляцией (Р. Pigny и соавт., 2003; J. Laven и соавт., 2004). Женщины с потенциально высоким уровнем АМГ в сыворотке крови могут иметь овуляторный или ановуляторный цикл с наличием или отсутствием поликистозных яичников (D. Dewailly и соавт., 2011). Их можно определить как женщин с уровнем АМГ >35 пмоль/л (Н. Višňová и соавт., 2021).

Фоллитропин дельта – это коммерческий доступный рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (рФСГ), получаемый на линии клеток человека для стимуляции яичников у пациенток с бесплодием, которым проводится экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) или интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection – ИКСИ). Он был разработан вместе с алгоритмом, основанным на массе тела и уровне АМГ в сыворотке крови, исходя из которых определяется индивидуальная фиксированная ежедневная доза гормона (J. Arce и соавт., 2014; Follitropin Delta SmPC, 2021). Алгоритм подбора дозы нацелен на снижение риска гипо- и гиперответа яичников с достижением при этом частоты развивающейся беременности, сопоставимой с частотой при стандартной тактике назначения ФСГ (J. Arce и соавт., 2014; H. Olsson и соавт., 2014, 2015; E. Bosch и соавт., 2015, 2019; T. Rose и соавт., 2016; A. Nyboe Andersen и соавт., 2017; S. Nelson и соавт., 2019; J. Havelock и соавт., 2021; O. Ishihara и соавт., 2021; J. Qiao и соавт., 2021).

Эффективность и безопасность индивидуально подобранной фиксированной ежедневной дозы фоллитропина дельта доказаны в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) с использованием протокола на основе антагониста ГнРГ (A. Nyboe Andersen и соавт., 2017; O. Ishihara и соавт., 2021; J. Qiao и соавт., 2021). Эти регистрационные исследования III фазы включали 2685 участниц, которым проводился первый цикл стимуляции яичников в рамках процедуры ЭКО/ИКСИ, и проходили в Европе, Северной и Южной Америке, Японии, материковом Китае, Южной Корее, Тайване и Вьетнаме. В силу этого в исследования были включены женщины с различным этническим происхождением, с широким диапазоном массы тела и уровня АМГ. Предварительные данные исследования II фазы показывают, что фоллитропин дельта в индивидуально подобранной дозе может быть эффективен даже при использовании в рамках протокола на основе агониста ГнРГ (исследование RAINBOW; M. Fernández Sánchez и соавт., 2022, 2023). Однако данных сравнительных РКИ по эффективности и безопасности фоллитропина дельта в индивидуально подобранной дозе в протоколах с использованием агониста ГнРГ и с использованием антагониста ГнРГ нет. Поэтому целью поискового исследования BEYOND была оценка влияния индивидуально подобранной фиксированной дозы фоллитропина дельта на яичниковый ответ и исходы беременности в рамках протокола с использованием агониста ГнРГ по сравнению с протоколом с использованием антагониста ГнРГ, включая период последующего наблюдения 4 нед после родов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование BEYOND представляло собой открытое многоцентровое РКИ в параллельных группах, в котором сравнивали эффективность и безопасность фоллитропина дельта в индивидуально подобранной дозе у паци-

енток в возрасте 18–40 лет, которым проводился первый цикл стимуляции яичников для ЭКО/ИКСИ в рамках либо длинного протокола назначения агониста ГнРГ, либо протокола назначения антагониста ГнРГ. Исследование было спланировано так, чтобы описать потенциальные различия в среднем количестве полученных в двух протоколах с использованием аналогов ГнРГ ооцитов. Исследование охватывало один цикл стимуляции яичников, а действия после исследования включали последующее наблюдение за ходом беременности до родов живым ребенком и в первые 4 нед после родов.

Исследование BEYOND проводилось в соответствии с руководством Международного стандарта этических норм и качества научных исследований (GCP). Этические комитеты каждого центра исследования одобрили протокол исследования и все использовавшиеся в нем материалы. Участницы предоставили письменное информированное согласие. Все исследователи и эмбриологи должны были пройти подготовку в области этических норм и качества научных исследований, получить соответствующий сертификат, а также пройти аккредитацию перед началом исследования.

Участницы исследования

Участниц (возраст 18–40 лет, уровень АМГ ≤ 35 пмоль/л, индекс массы тела – ИМТ 17,5–32,0 кг/м²) набирали в исследование в специализированных клиниках репродуктивного здоровья в Австрии, Дании, Израиле, Италии, Нидерландах, Норвегии и Швейцарии; им проводили первый цикл ЭКО/ИКСИ. Основными критериями для участия в исследовании были: хорошее физическое и психическое здоровье; трубное бесплодие, необъяснимое бесплодие, эндометриоз стадий I/II или наличие партнера с мужским фактором бесплодия; бесплодие в течение не менее 1 года для участниц < 38 лет и по крайней мере 6 мес для участниц ≥ 38 лет; наличие регулярного менструального цикла – МЦ (24–35 дней); отсутствие выраженных предпочтений в пользу одного из протоколов использования аналогов ГнРГ. В этом исследовании женщины с потенциально высоким ответом определялись как женщины с уровнем АМГ > 35 пмоль/л (R. Vembu, N. Reddy, 2017; H. Višňová и соавт., 2021). Пациенток не включали в исследование в следующих случаях: уровень АМГ > 35 пмоль/л (женщины с потенциально высоким ответом); наличие эндометриоза стадий III–IV (определялось по пересмотренной классификации Американского общества репродуктивной медицины); привычное невынашивание беременности. Все критерии включения и исключения приведены в дополнительной таблице S1.

Конечные точки исследования

Первичной конечной точкой было количество ооточенных ооцитов. Основными вторичными конечными точками и конечными точками безопасности были: общая доза фоллитропина дельта и количество дней стимуляции; доля участниц с отменой цикла стимуляции вследствие низкого или избыточного яичникового от-

вета; количество и качество blastocист в день 5 после забора ооцитов; доля участниц с отменой переноса blastocист вследствие риска СГЯ; частота наступления беременности; частота и интенсивность нежелательных явлений (НЯ); доля участниц с ранним или поздним СГЯ умеренной/тяжелой степени (А. Golan и соавт., 1989); доля участниц с поздним СГЯ (включая умеренной степени/тяжелый СГЯ). Заранее выбранные конечные точки после исследования включали частоту родов живым ребенком и показатели здоровья новорожденных, включая малые и большие пороки развития, при рождении и 4 нед спустя.

Рандомизация и лечение

Участниц в соотношении 1:1 рандомизировали в группы стимуляции яичников фоллитропином дельта (Рековель® [FE 999049], «Ферринг Фармасетикалз А/С», Каструп, Дания) либо в рамках протокола с использованием агониста ГнРГ, либо в рамках протокола с использованием антагониста ГнРГ. Рандомизация проводилась централизованно посредством электронных индивидуальных регистрационных карт (ЭИРК) со стратификацией по центру исследования и возрасту (<35, 35–37 и 38–40 лет) посредством сгенерированного компьютером перечня рандомизации, блоками для каждого центра исследования. Размер блока, равный четырем, исследователям не раскрывался. Фоллитропин дельта вводили в виде ежедневной подкожной инъекции в складку живота в фиксированной дозе на протяжении всего периода стимуляции. У участниц с низким уровнем АМГ (<15 пмоль/л) ежедневная доза фоллитропина дельта составляла 12 мкг независимо от массы тела. У участниц с высоким уровнем АМГ (15–35 пмоль/л) ежедневная доза фоллитропина дельта подбиралась по непрерывной шкале от 0,19 до 0,10 мкг/кг по мере возрастания уровня АМГ, т.е. в зависимости от уровня АМГ и массы тела участницы.

Процедуры в рамках исследования

Группе агониста ГнРГ выполнялся длинный протокол введения ГнРГ, заключающийся в подкожном введении трипторелина ацетата в дозе 0,1 мг (Гонапептил®/Декапептил®, «Ферринг Фармасетикалз», Каструп, Дания) один раз в сутки начиная с середины лютеиновой фазы МЦ участницы (т.е. дни 21–24) и в течение всего периода стимуляции яичников фоллитропином дельта. Группа антагониста ГнРГ получала подкожно цетрореликса ацетат в дозе 0,25 мг (Сетротайд®, «Мерк», Дармштадт, Германия) один раз в сутки, начиная с 6-го дня стимуляции (т.е. протокол с фиксированным днем начала введения антагониста ГнРГ) и в течение всего периода стимуляции яичников фоллитропином дельта.

Одну дозу (250 мг) хорионического гонадотропина человека (ХГЧ)-α (Овитрель®, «Мерк», Дармштадт, Германия) вводили подкожно, как только у участницы выполнялся критерий индукции окончательного созревания фолликулов (≥ 3 фолликулов диаметром ≥ 17 мм; если исследователь полагал, что достичь наличия ≥ 3 фолликулов ≥ 17 мм невозможно, но наблюдал наличие

одного или двух фолликулов ≥ 17 мм, цикл мог быть отменен вследствие недостаточного развития фолликулов или же могла быть проведена индукция окончательного созревания фолликулов). Индукция агонистом ГнРГ у пациенток, отнесенных в группу антагониста ГнРГ, не допускалась, чтобы можно было провести сравнение для первичной конечной точки, количества взятых ооцитов.

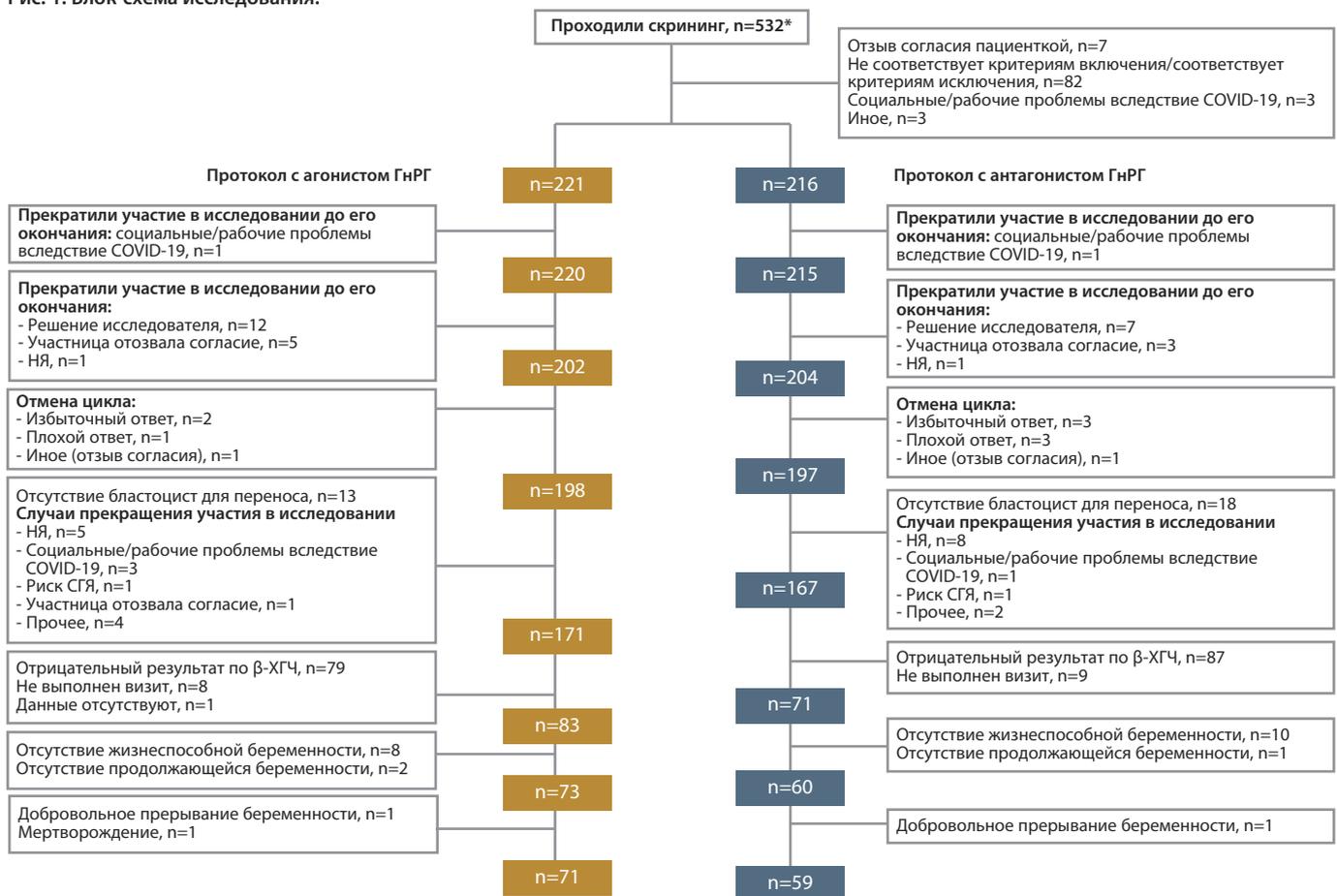
Протокол для обеих групп лечения предусматривал обязательную отмену цикла стимуляции яичников, если у участницы наблюдалось ≥ 25 фолликулов размером ≥ 12 мм в конце периода стимуляции, вследствие повышенного риска развития СГЯ. Это пороговое значение было выбрано на основании данных предшествующих исследований фоллитропина дельта (А. Nyboe Andersen и соавт., 2017; О. Ishihara и соавт., 2021; J. Qiao и соавт., 2021). Тем не менее исследователь мог отменить цикл при количестве фолликулов размером ≥ 12 мм менее 25, если полагал, что имеется риск СГЯ. Пациенткам, которым была проведена индукция ХГЧ, у которых развился СГЯ, или у которых, по мнению исследователя, имелся риск СГЯ мог быть проведен перенос blastocист или же перенос blastocист мог быть отменен с заморозкой всех blastocист.

Участницам в возрасте <38 лет на момент рандомизации выполняли перенос одной blastocисты. Участницам ≥ 38 лет выполняли перенос одной blastocисты при наличии blastocист хорошего качества (степени 3ВВ или выше) либо двойной перенос, если имелись две blastocисты. Все остальные blastocисты могли быть подвергнуты криоконсервации и использованы участницей после завершения исследования в соответствии с местными руководствами и/или нормативно-правовыми требованиями. Все процедуры и оценки, связанные с циклами переноса криоконсервированных blastocист, происходили вне рамок данного исследования. Прогестерон, вагинальные таблетки 100 мг (Лютинус®, «Ферринг Фармасетикалз», Каструп, Дания), использовали три раза в сутки начиная с дня после забора ооцитов и продолжали введение по крайней мере до дня исследования на β-ХГЧ. В случае отсутствия переноса blastocисты, менструации, отрицательного результата исследования на β-ХГЧ или выкидыша прогестерон отменяли раньше.

Биоанализ

Образцы крови брали при скрининге, перед стимуляцией и после нее; анализ проводился в центральной лаборатории с измерением уровня гормонов в сыворотке крови и гематологических показателей, за исключением β-ХГЧ и образцов крови для измерения уровня эстрадиола (при необходимости) – эти анализы проводились на местах, в лаборатории клиники или больницы. При скрининге оценивали уровни АМГ, ФСГ и эндокринные показатели, и результаты должны были быть известны до рандомизации. Измерение уровня АМГ проводили, используя как набор для иммуноанализа Elecsys® АМН Plus, так и набор Elecsys® АМН

Рис. 1. Блок-схема исследования.



*После перерыва в исследовании, связанного с COVID-19, 10 из 532 участниц прошли скрининг повторно.

**Относится к участницам, рандомизированным независимо от того, начали они стимуляцию фоллитропином дельта или нет, за исключением участниц, прекративших участие в исследовании до начала стимуляции фоллитропином дельта вследствие пандемии COVID-19 (например, вследствие проблем, связанных с закрытием клиники или с социальными ограничениями).

(«Рош Дайагностик», Базель, Швейцария). Состояние эндометрия оценивали в ходе стимуляции яичников и при заборе ооцитов.

Обеспечение качества данных и мониторинг проведения исследования

Для сбора данных использовалась система ЭИРК, предоставленная независимой сторонней контрактной исследовательской организацией (Target Health LLC, Карлштадт, Нью-Джерси, США). Ошибки в ЭИРК исправлялись в электронном виде и автоматически прослеживались по документальному следу, содержащему дату, время и причину исправления, а также имя и фамилию лица, внесшего исправление.

Спонсор на протяжении всего исследования и на протяжении периода последующего наблюдения проводил проверки общего качества и систематичности данных, а также медицинский мониторинг в соответствии с заранее составленным централизованным планом мониторинга.

Статистический анализ

Расчет объема выборки для исследования основывался на достижении разумной точности оценки разли-

чий в среднем количестве ооцитов, полученных при стимуляции фоллитропином дельта в рамках протоколов с использованием агониста ГнРГ и с использованием антагониста ГнРГ для стимуляции яичников. В исследовании ESTHER-1 стандартное отклонение (SD) для количества полученных ооцитов составляло 5,8 в группе фоллитропина дельта (A. Nyboe Andersen и соавт., 2017). Поскольку в рамках протокола с агонистом можно было получить больше ооцитов, размер выборки определяли, используя большее значение SD. При допущении SD, равного 7,0, объем выборки 400 участниц (по 200 участниц на группу) даст 95% ДИ -1,4–1,4 наблюдаемого среднего различия.

Это поисковое исследование было описательным, и никакой формальной гипотезы не проверялось. В качестве первичной конечной точки было выбрано среднее количество взятых ооцитов в обеих сопоставимых по возрасту и уровню АМГ исследуемых группах, но с разными протоколами терапии (на фоне терапии агонистами или антагонистами ГнРГ). Для анализа использовались модели отрицательной биномиальной регрессии. Среднее количество полученных ооцитов приводится для участниц, получавших фоллитропин дельта (популяция для анализа безопасности, фактически по-

Таблица 1. Демографические данные и исходные характеристики (популяция для полного анализа)

	Протокол с агонистом ГнРГ (n=220)	Протокол с антагонистом ГнРГ (n=215)
Возраст, лет	32,3±4,4	32,4±4,2
<i>Возрастная категория</i>		
<35 лет	143 (65,0)	141 (65,6)
35–37 лет	47 (21,4)	48 (22,3)
38–40 лет	30 (13,6)	26 (12,1)
<i>Расовая принадлежность</i>		
Американские индейцы или коренные жительницы Аляски	0	2 (0,9)
Монголоидная	9 (4,1)	8 (3,7)
Негроидная или афроамериканки	3 (1,4)	2 (0,9)
Уроженки Гавайских островов/других островов Тихого океана	0	1 (0,5)
Европеоидная	208 (94,5)	202 (94,0)
Масса тела, кг	68,7±11,6	68,6±11,6
ИМТ, кг/м ²	24,4±3,5	24,4±3,6
<i>Основная причина бесплодия</i>		
Необъяснимое бесплодие	113 (51,4)	108 (50,2)
Трубный фактор	20 (9,1)	26 (12,1)
Мужской фактор	84 (38,2)	80 (37,2)
Эндометриоз стадии I/II	2 (0,9)	1 (0,5)
Другие	1 (0,5)	0
Первичное бесплодие	141 (64,1)	152 (70,7)
Длительность бесплодия, мес	31,2±25,0	29,5±21,1
Толщина эндометрия, мм	2,7±1,0	3,5±1,5
Объем яичников, см ³	5,1±3,4	5,7±2,7
Количество антральных фолликулов	16,1±6,6	15,0±5,8
АМГ при скрининге, пмоль/л	16,9±7,5	16,3±8,1
<i>Категория по уровню АМГ</i>		
<15 пмоль/л	92 (41,8)	102 (47,4)
≥15–35 пмоль/л	128 (58,2)	113 (52,6)
≥25–35 пмоль/л	36 (16,4)	39 (18,1)
Уровень ФСГ при скрининге, МЕ/л	8,1±2,0	8,1±2,0
<i>Эндокринные показатели в день 1 стимуляции^a</i>	n=202	n=204
ФСГ, МЕ/л	4,1 (3,2–5,2)	8,0 (6,8–9,5)
ЛГ, МЕ/л	2,2 (1,6–3,4)	4,8 (6,8–9,5)
Эстрадиол, пмоль/л	34,9 (34,9–89,6)	155,6 (121,3–198,9)
Прогестерон, нмоль/л	0,8 (0,8–2,0)	1,9 (0,8–2,9)
Ингибин В, пг/мл	13,0 (5,0–25,0)	84,4 (58,0–113,0)
^a Эндокринные показатели оценивались у всех участниц, которые начали стимуляцию яичников, перед первой дозой фоллитропина дельта; у участниц в группе агониста ГнРГ проводилось подавление синтеза гонадотропных гормонов. Участницы в группе антагониста ГнРГ начинали лечение агонистом в ГнРГ в дни 21–24 МЦ, и введение препарата продолжалось на протяжении всего периода стимуляции. Данные представляют собой среднее значение ±SD, медиану (межквартильный диапазон) или n (%).		

лученные данные). Приводится также расчетная разность между группами агониста и антагониста ГнРГ, для оценки которой использовали метод множественной подстановки для всех рандомизированных участниц, прекративших участие в исследовании до начала стимуляции яичников, но без включения участниц, прекративших участие вследствие закрытия клиник и социальных ограничений в период пандемии COVID-19 (набор данных для полного анализа), чтобы учесть любую потенциальную систематическую ошибку, связанную с выбыванием, в случае несбалансированного выбывания из двух групп лечения до начала стимуляции

яичников. Для анализа первичной конечной точки и частоты родов живым ребенком (конечная точка после завершения исследования) с множественными подстановками данных данные участниц, которые прекратили участие в исследовании после рандомизации, но до начала стимуляции фоллитропином дельта, представляли из данных участниц, которые начали стимуляцию фоллитропином дельта по тому же протоколу. Подстановка данных не проводилась для участниц, прекративших участие в исследовании после начала стимуляции. Для этих участниц использовались фактические данные, которые не рассматривались как пропу-

Таблица 2. Стимуляция яичников, оплодотворение и перенос бластоцисты (популяция для анализа безопасности)			
	Протокол с агонистом ГнРГ (на основании фактических данных, n=202)	Протокол с антагонистом ГнРГ (на основании фактических данных, n=204)	Рассчитанное различие (95% ДИ) и значение <i>p</i>
<i>Введение фоллитропина дельта</i>			
Продолжительность, дней	10,4±1,9	8,8±1,8	–
Суточная доза, мг	10,8±1,7	10,9±1,8	–
Суммарная доза, мг	112,2±28,9	96,5±26,0	–
Количество взятых ооцитов (первичная конечная точка)	11,1±5,9	9,6±5,5	1,31 (0,22; 2,40); <i>p</i>=0,0185^a
<i>Ответ яичников, стратифицированный по уровню АМГ</i>			
Участницы с уровнем АМГ <15 пмоль/л (группа риска недостаточного ответа)	n=84	n=97	–
Количество взятых ооцитов	8,8±5,0	8,0±4,9	0,88 (-0,53; 2,28); <i>p</i> =0,2217 ^b
<4 ооцитов	9 (10,7)	15 (15,5)	–
<8 ооцитов	38 (45,2)	52 (53,6)	–
Участницы с уровнем АМГ 15–35 пмоль/л (группа риска избыточного ответа)	n=118	n=107	–
Количество взятых ооцитов	12,8±6,0	11,0±5,7	1,73 (0,09; 3,36); <i>p</i>=0,0383^b
≥15 ооцитов	47 (36,7)	30 (26,5)	–
≥20 ооцитов	13 (11,0)	9 (8,4)	–
Отмена цикла	4 (2,0)	7 (3,4)	–
Избыточный ответ	2 (1,0)	3 (1,5)	–
Плохой ответ	1 (0,5)	3 (1,5)	–
Другие причины	1 (0,5)	1 (0,5)	–
<i>Способ оплодотворения</i>			
ИКСИ	96 (47,5)	99 (48,5)	–
ЭКО	85 (42,1)	89 (43,6)	–
ИКСИ и ЭКО	14 (6,9)	7 (3,4)	–
Без оплодотворения	7 (3,5)	9 (4,4)	–
Ооциты в метафазе II ^c	9,2±4,9	7,9±4,7	1,11 (-0,20; 2,41); <i>p</i> =0,0962 ^c
Оплодотворенные ооциты	5,9±4,0	5,2±3,9	0,48 (-0,30; 1,25); <i>p</i> =0,2282 ^a
<i>Бластоцисты в день 5 после оплодотворения</i>			
Бластоцисты	3,8±3,1	3,3±2,9	0,37 (-0,20; 0,94); <i>p</i> =0,202 ^a
Бластоцисты хорошего качества ^d	2,3±2,3	2,1±2,2	0,12 (-0,31; 0,54); <i>p</i> =0,5946 ^a
Перенос бластоцисты	171 (84,7)	167 (81,9)	–
Отмена переноса бластоцисты	27 (13,4)	30 (14,7) 13 (6,4)	–
<i>Основная причина отмены переноса</i>			
Отсутствие бластоцист	13 (6,4)	13 (6,4)	–
НЯ	5 (2,5)	8 (3,9)	–
COVID-19	3 (1,5)	1 (0,5)	–
Риск СГЯ	1 (0,5)	1 (0,5)	–
Другие причины	5 (2,5)	2 (1,0)	–
<p>Данные представлены в виде средних значений ±SD, медианы (межквартильный диапазон) или <i>n</i> (%), если не указано иное. Значения <i>p</i>, выделенные жирным шрифтом, меньше 0,05 (т.е. указывают на статистическую значимость).</p> <p>^a Сравнительный анализ конечных точек проводился на данных всех рандомизированных участниц, за исключением прекративших участие в исследовании до начала стимуляции вследствие социальных ограничений, вызванных пандемией COVID-19, с множественными подстановками данных и использованием отрицательной биномиальной модели, скорректированной на страты по возрасту и группе исходного уровня АМГ (популяция для полного анализа; группа агониста ГнРГ: n=220; группа антагониста ГнРГ: n=215).</p> <p>^b Сравнительные анализы групп лечения по подгруппам проводились на данных всех рандомизированных участниц с использованием метода множественной подстановки данных для участниц, прекративших участие в исследовании до начала стимуляции яичников (группа агониста ГнРГ: уровень АМГ <15 пмоль/л, n=92; уровень АМГ 15–35 пмоль/л, n=128; группа антагониста ГнРГ: АМГ <15 пмоль/л, n=102; АМГ 15–35 пмоль/л, n=113).</p> <p>^c Количество ооцитов в метафазе оценивались у участниц, у которых все ооциты были оплодотворены посредством ИКСИ (группа агониста ГнРГ: n=96; группа антагониста ГнРГ: n=99).</p> <p>^d Бластоциста хорошего качества определялась как бластоциста категории 3BB или выше.</p>			

щенные. Поэтому количество взятых ооцитов принималось равным нулю, а исходы беременности учитывались как отрицательные. Для участниц, прекративших участие в исследовании после рандомизации, но до начала стимуляции фоллитропином дельта, подробное описание метода множественного вменения приведено в файле дополнительных данных S1. Распределение по количеству полученных ооцитов описывалось с использованием эмпирического распределения и аппроксимировалось посредством ядерных оценок. Для описания развития фолликулов (размер и количество) использовалась описательная статистика.

Анализ конечных точек по беременности и родам живым ребенком были переработаны после перерыва в исследовании из-за пандемии COVID, с исключением участниц с отменой переноса бластоцист из-за закрытия клиник и социальных ограничений, связанных с пандемией, чтобы получить более точную оценку частоты беременности в нормальных условиях (т.е. в отсутствие пандемии). Для рандомизированных участниц, прекративших участие в исследовании до начала стимуляции яичников, использовалась множественная подстановка данных. Различия и ДИ рассчитывались с использованием Дельта-метода. Частоты родов живым ребенком сравнивали, используя модель логистической регрессии с уровнем АМГ и возрастом в качестве факторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациенток и исходные характеристики

В период со 2 мая 2019 г. по 16 февраля 2022 г. 532 участницы прошли скрининг и 437 из них были рандомизированы: 221 участница – в группу протокола с использованием агониста ГнРГ и 216 – в группу протокола с использованием антагониста ГнРГ. В исследовании участвовали 16 центров в Австрии, Дании, Израиле, Италии, Норвегии и Швейцарии. В группах агониста ГнРГ и антагониста ГнРГ 202 и 204 участницы соответственно получали фоллитропин дельта (рис. 1). В общей сложности 50 участниц не завершили исследование по причинам, отличным от отмены цикла стимуляции, включая 31 участницу, которые были рандомизированы, но не начали стимуляцию яичников. Причины прекращения участия включали в себя отзыв согласия (группа агониста ГнРГ – n=7; группа антагониста ГнРГ – n=3), НЯ (группа агониста ГнРГ – n=6; группа антагониста ГнРГ – n=9), социальные ограничения, связанные с пандемией COVID-19 (группа агониста ГнРГ – n=4; группа антагониста ГнРГ – n=2), или решение исследователя [группа агониста ГнРГ – n=12 (спонтанная беременность до подавления МЦ или в ходе него, n=6; появление кисты яичников в ходе подавления МЦ, n=3; подавление МЦ не достигнуто; n=2; обнаружено, что участница не соответствовала критериям включения или соответствовала критериям исключения, n=1); группа антагониста ГнРГ – n=7 (спонтанная беременность, n=4; обнаружено, что участница не соот-

ветствовала критериям включения или соответствовала критериям исключения, n=3)].

Две группы лечения были сопоставимы по своим демографическим и исходным характеристикам.

Средний возраст в популяции исследования составлял $32,3 \pm 4,3$ года, масса тела – $68,8 \pm 11,6$ кг, а исходный уровень АМГ – $16,6 \pm 7,8$ пмоль/л (табл. 1). Обе группы были сходными также в отношении причин бесплодия и репродуктивного анамнеза, длительности МЦ, анамнеза, исходного уровня АМГ в сыворотке крови, толщины эндометрия, количества антральных фолликулов и объема яичников. Эндокринные показатели в день 1 стимуляции перед первой дозой фоллитропина дельта отражали подавление функции гипофиза в группе агониста ГнРГ. Примерно у половины участниц имелось необъяснимое бесплодие.

Применение неэкспериментальных препаратов

Агонист ГнРГ вводили в течение в среднем (\pm SD) $25,3 \pm 2,8$ дня, начиная в дни 21–24 МЦ участницы, и продолжали введение на протяжении всего периода стимуляции. Антагонист ГнРГ вводили в течение $4,2 \pm 1,7$ дня, начиная с дня стимуляции 6, и продолжали введение на протяжении всего периода стимуляции.

Индукция окончательного созревания фолликулов была проведена у 198 и 197 участниц в группах агониста и антагониста соответственно. Среди участниц, которым была проведена стимуляция созревания фолликулов в группе агониста ГнРГ, 194 соответствовали критерию стимуляции, у трех имелись один или два фолликула диаметром ≥ 17 мм и у одной имелось 25 фолликулов ≥ 12 мм, им была проведена стимуляция, несмотря на то что они соответствовали критериям отмены цикла. Среди участниц, которым была проведена индукция созревания фолликулов в группе антагониста ГнРГ, 191 соответствовала критерию стимуляции и у шести имелись один или два фолликула диаметром ≥ 17 мм.

В целом участницы использовали сходные типы сопутствующих лекарственных препаратов в обеих группах лечения. Самыми часто используемыми сопутствующими лекарственными препаратами были препараты для анестезии [377/435 (86,7%)], анальгетики [344/435 (79,1%)], транквилизаторы [259/435 (59,5%)], противовоспалительные и противоревматические препараты [217/435 (49,9%)] и препараты для лечения анемии [162/435 (37,2%)], использование которых было в основном связано с процедурами забора ооцитов и переноса бластоцист.

Стимуляция яичников

Данные по введению фоллитропина дельта для стимуляции яичников приведены в табл. 2. У участниц в группе агониста ГнРГ средняя продолжительность стимуляции была выше, а общая средняя доза – больше. В обеих группах введения аналогов ГнРГ средняя фиксированная ежедневная доза была сходной. Коррекция дозы в ходе стимуляции не допускалась.

Ответ яичников

Среднее количество полученных ооцитов у участниц, у которых была начата стимуляция яичников, составляло 11,1 и 9,6 в группах агониста и антагониста ГнРГ соответственно (табл. 2, рис. 2). Для первичного анализа с использованием множественных подстановок для участниц, у которых не была начата стимуляция яичников, рассчитанное различие составляло 1,31 (95% ДИ 0,22–2,40; $p=0,0185$). Сопоставимые результаты были получены при повторении анализа только для данных участниц, которым была проведена стимуляция яичников, без использования множественных подстановок (фактические данные наблюдения; результаты не приведены).

Самым частым яичниковым ответом и в группе агониста, и в группе антагониста в целом, а также во всех подгруппах по уровню АМГ и возрасту была категория 8–14 ооцитов (рис. 3).

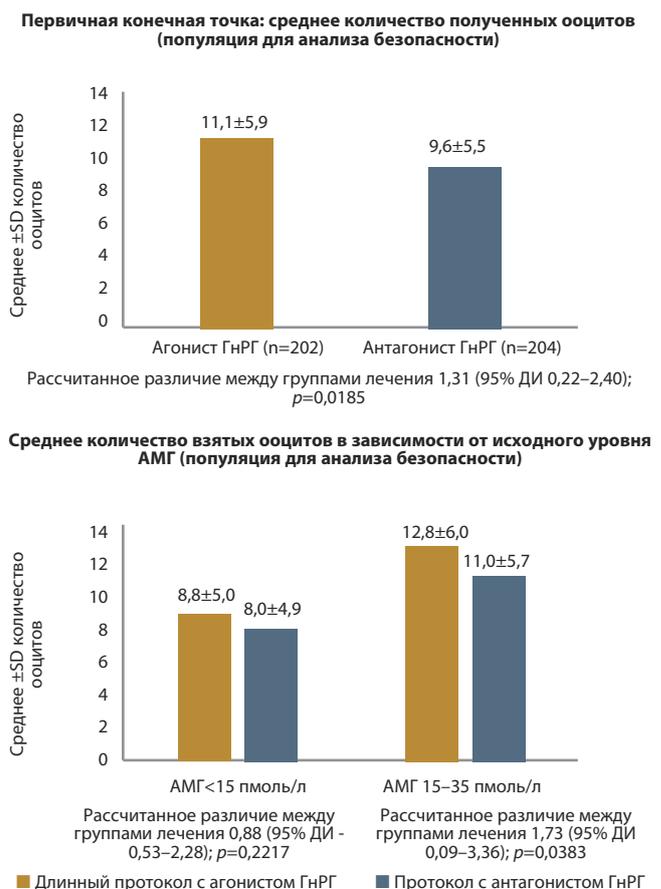
При анализе по подгруппам уровня АМГ среднее количество полученных ооцитов было ниже у участниц с более низким уровнем АМГ (<15 пмоль/л: $8,8 \pm 5,0$ и $8,0 \pm 4,9$) по сравнению более высоким уровнем (15–35 пмоль/л: $12,8 \pm 6,0$ и $11,0 \pm 5,7$), данные по группам агониста и антагониста ГнРГ соответственно (см. рис. 2). Для участниц с низким уровнем АМГ (<15 пмоль/л) рассчитанное среднее различие в количестве полученных ооцитов составляло 0,88 (95% ДИ -0,53–2,28) для обоих протоколов без статистически значимых различий ($p=0,2217$; анализ с множественной подстановкой данных). Для участниц с высоким уровнем АМГ (15–35 пмоль/л) рассчитанное среднее различие в количестве полученных ооцитов составляло 1,73 (95% ДИ 0,09–3,36), статистически значимо выше в группе протокола с агонистом ГнРГ по сравнению с группой протокола с антагонистом ГнРГ ($p=0,0383$; анализ с множественной подстановкой данных); см. рис. 2.

При анализе по возрастным подгруппам большее количество ооцитов было взято у участниц в возрасте <35 лет, получавших лечение по протоколу с агонистом ГнРГ (рассчитанное различие между группами лечения 1,52; 95% ДИ 0,05–2,99; $p=0,0431$). Статистически значимых различий между двумя протоколами для участниц в возрасте 35–37 или 38–40 лет не было (дополнительная таблица S2).

Эндокринные показатели и показатели эндометрия

Данные по уровням прогестерона и эстрадиола в сыворотке крови приведены в табл. 3. Статистически значимых различий между двумя группами введения аналогов ГнРГ в уровне прогестерона в конце стимуляции фолликулином дельта или в день забора ооцитов не было. Хотя отмечалось статистически значимое различие между двумя группами введения аналогов ГнРГ в уровне эстрадиола в сыворотке крови в конце стимуляции фолликулином дельта, в день забора ооцитов различие не было статистически или клинически значимым.

Рис. 2. Количество полученных ооцитов (яичниковый ответ). Популяция для анализа безопасности включает всех рандомизированных и начавших получать лечение участниц, т.е. участниц, у которых была начата стимуляция яичников (группа агониста ГнРГ – $n=202$; группа антагониста ГнРГ – $n=204$). Сравнительные анализы (рассчитанные различия между группами лечения) основывались на популяции для полного анализа с множественными подстановками данных для участниц, у которых не была начата стимуляция яичников, полученными с использованием модели отрицательной биномиальной регрессии с группой лечения, стратой по возрасту и уровнем АМГ на момент скрининга в качестве факторов (группа агониста ГнРГ – $n=220$; группа антагониста ГнРГ – $n=215$).



Состояние эндометрия (толщина эндометрия, трехслойная структура эндометрия и картина экзогенности эндометрия) было сопоставимым в группах обоих протоколов на 6 день стимуляции, а также в конце стимуляции (данные не приведены).

Отмены цикла стимуляции

Среди участниц, начавших стимуляцию фолликулином дельта, отмена цикла была зафиксирована для 4/220 (2,0%) участниц в группе агониста и у 7/215 (3,4%) – в группе антагониста. Причинами отмены цикла в двух группах соответственно были избыточный яичниковый ответ – $n=2$ (1,0%) и $n=3$ (1,5%); низкий яичниковый ответ – $n=1$ (0,5%) и $n=3$ (1,5%); прекращение участия в исследовании – $n=1$ (0,5%; группа агониста); риск СГЯ – $n=1$ (0,5%; группа антагониста).

Качество и перенос бластоцисты

Перенос бластоцисты был проведен сходной доле участниц, начавших стимуляцию яичников фоллитропином дельта: 84,7% (171/202) в группе агониста ГнРГ (169 с переносом одной бластоцисты и две с переносом двух бластоцист) и 81,9% (167/204) в группе антагониста ГнРГ (во всех случаях перенос одной бластоцисты). Количество бластоцист хорошего качества в группах обоих протоколов введения аналогов ГнРГ было сходным (см. табл. 2).

Результаты, касающиеся безопасности

Общая доля участниц с наличием НЯ и серьезных НЯ была сходной в группах агониста и антагониста ГнРГ (табл. 4, рис. 4). В общей сложности 13 участниц прекратили участие в исследовании из-за НЯ: 5/202 (2,5%) участниц – в группе агониста ГнРГ (инфекция COVID-19, n=1; СГЯ, n=4) и 8/204 (3,9%) – в группе антагониста ГнРГ (повышенный уровень прогестерона, n=1; перекрут придатков матки, n=1; нарушения, связанные с эндометрием, n=1; гидрометрий, n=1; полип матки, n=1). Все НЯ, которые привели к прекращению участия в исследовании, произошли после завершения стимуляции яичников, но привели к отмене переноса свежей бластоцисты.

Синдром гиперстимуляции яичников

Частота развития СГЯ любой степени тяжести была сходной в группах агониста и антагониста ГнРГ – 12/202 (5,9%) и 11/204 (5,4%) соответственно. Отмечено три (1,5%) и пять (2,5%) случаев раннего СГЯ умеренной/тяжелой степени (степени 3–5) с началом ≤9 дней после индукции окончательного созревания фолликулов соответственно (см. табл. 4). Все остальные случаи представляли собой поздний СГЯ. СГЯ был самым частым НЯ, приводившим к прекращению терапии (группа агониста, n=4; группа антагониста, n=3).

Частота развивающейся беременности и исходы по завершении исследования

Показатели беременности, родов живым ребенком и исходы у новорожденных приведены в табл. 5.

Беременности и роды живым ребенком

Среди участниц, которым была начата стимуляция яичников, частота положительного результата при анализе на β-ХГЧ составляла 45,0% (91/202) и 38,7% (79/204) для групп агониста и антагониста ГнРГ соответственно, а частота развивающейся беременности – 36,1% (73/202) и 29,4% (60/204) соответственно (различия в обоих случаях не были статистически значимыми). Из участниц с положительным результатом анализа на β-ХГЧ у 19,8% (18/91) в группе агониста и у 24,1% (19/79) в группе антагониста была отмечена ранняя потеря беременности. Статистически значимых различий в частоте ранней потери беременности между двумя группами не было.

На основании популяции для полного анализа частота развивающейся беременности составляла 36,9% и

29,1% в группах агониста и антагониста ГнРГ соответственно [множественные подстановки данных; рассчитанное среднее различие 7,7% (95% ДИ -1,49–16,97); $p=0,1002$]. В группе агониста количество развивающихся беременностей было численно выше [35,6% (42/128)] по сравнению с группой антагониста [(26,2% (28/113)] для участниц с уровнем АМГ 15–35 пмоль/л. В группе агониста количество развивающихся беременностей было также численно выше [40,8% (53/143)] по сравнению с группой антагониста [30,5% (40/139)] для участниц моложе 35 лет.

Анализ данных последующего наблюдения после исследования включал данные всех 133 участниц с развивающейся беременностью (138 плодов). Отмечено три случая поздней потери беременности (группа агониста – n=2; группа антагониста – n=1).

Они включали два случая добровольного прекращения беременности вследствие пороков развития плода (n=1 в каждой группе лечения) и одно рождение мертвого ребенка на сроке 39 нед + 1 день у участницы из группы агониста ГнРГ с холестазом.

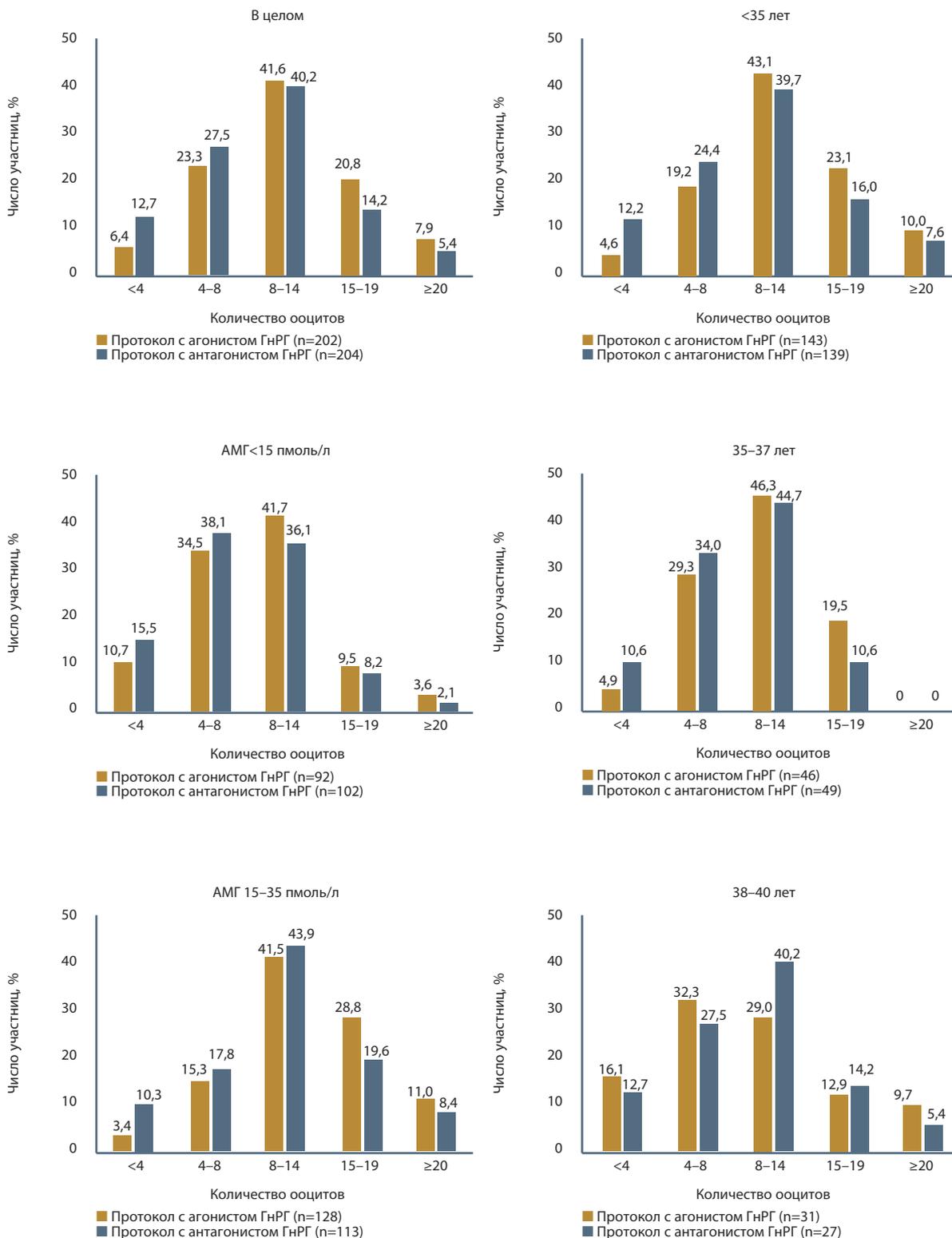
Было зарегистрировано 130 случаев родов живым ребенком: группа агониста – 75 новорожденных (67 случаев рождения одного ребенка; четыре пары близнецов); группа антагониста – 60 новорожденных (58 случаев рождения одного ребенка; одна пара близнецов). Частота родов живым ребенком на начатый цикл составляла 35,8% и 28,7% в группах агониста и антагониста ГнРГ соответственно (рассчитанное среднее различие между группами лечения 7,15%; 95% ДИ -2,02–16,31; $p=0,1265$). Что касается рождения близнецов, пары живых близнецов родились у четырех участниц в группе агониста ГнРГ (три после переноса одной бластоцисты и одна после двойного переноса бластоцист) и у одной участницы в группе антагониста ГнРГ (после переноса одной бластоцисты).

Исходы у новорожденных

Родилось 135 живых детей: 75 в группе протокола с использованием агониста ГнРГ и 60 – в группе с использованием антагониста. Две группы лечения были сопоставимы по показателям здоровья новорожденных для одноплодных и двуплодных беременностей и по частоте врожденных пороков развития: 2/75 (2,7%) и 2/60 (3,3%) для групп агониста и антагониста ГнРГ соответственно.

Случаев гибели новорожденных в первые 24 ч после родов отмечено не было; однако зарегистрированы два случая гибели новорожденных в группе агониста (беременность однойцевой двойней), которые родились преждевременно на сроке 24 нед + 2 дня посредством кесарева сечения вследствие признаков общего воспаления. Оба ребенка были помещены в отделение интенсивной терапии новорожденных сразу после рождения вследствие своей недоношенности и умерли через 3 и 4 дня после рождения соответственно; эти смерти были сочтены не связанными с протоколом лечения. Частота помещения новорожденных в отделение интенсивной

Рис. 3. Яичниковый ответ, разбитый по количеству полученных ооцитов, в целом и в подгруппах по уровню АМГ и возрасту (популяция для анализа безопасности).



терапии была сходной в обеих группах (10 и 6 новорожденных в группах агониста и антагониста соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование BEYOND является первым проспективным РКИ, в котором сравнивают индивидуально подо-

Таблица 3. Эндокринные показатели участниц, получавших фоллитропин дельта (популяция для анализа безопасности)

	Протокол с агонистом ГнРГ	Протокол с антагонистом ГнРГ
Среднее значение	n=202	n=204
<i>Эстрадиол, пмоль/л</i>		
День 1 стимуляции	34,9 (34,9–89,6)	155,6 (121,3–198,9)
День 6 стимуляции	899,5 (438,1–1482,7)	2408,7 (1426,8–3678,1)
Окончание стимуляции	6846,6 (4794,7–9584,7)	5645,9 (3782,9–8023,6)
Забор ооцитов	3174,1 (2041,6–4471,2)	2861,9 (1766,3–4091,2)
<i>Прогестерон, нмоль/л</i>		
День 1 стимуляции	0,8 (0,8–2,0)	1,9 (0,8–2,9)
День 6 стимуляции	1,8 (0,8–2,4)	2,4 (1,7–3,4)
Окончание стимуляции	2,8 (2,1–3,9)	2,9 (2,3–4,3)
Забор ооцитов	23,9 (16,3–32,6)	23,8 (17,1–32,3)
Данные представляют собой медианы (межквартильный размах). Значения уровня прогестерона ниже НПКО (<1,59 нмоль/л) указаны как НПКО/2, т.е. 0,79 нмоль/л с округлением до 0,8 нмоль/л. Значения уровня эстрадиола ниже НПКО (<69,8 пмоль/л) указаны как НПКО/2, т.е. 34,9 пмоль/л. НПКО – нижний предел количественного определения.		

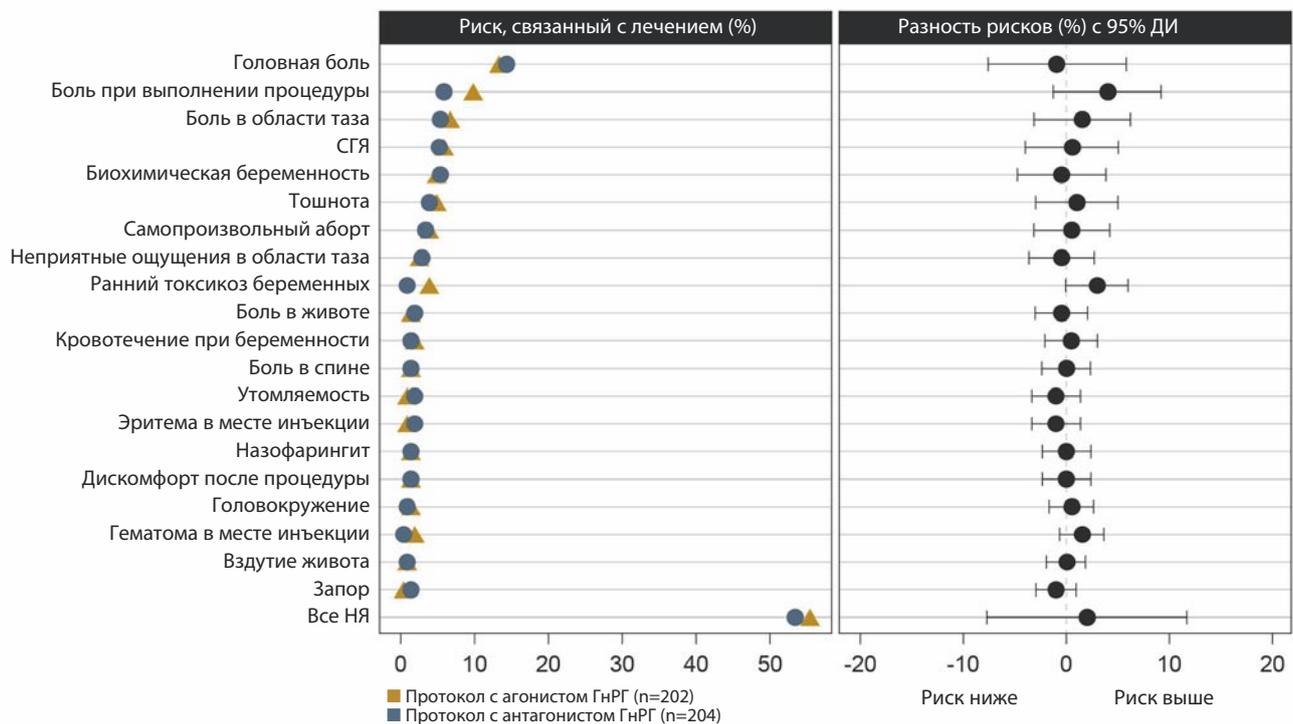
Таблица 4. Самые частые НЯ, возникшие во время лечения, у пациенток, которым была начата стимуляция яичников фоллитропином дельта (популяция для анализа безопасности)

	Протокол с агонистом ГнРГ (n=202)	Протокол с антагонистом ГнРГ (n=204)
НЯ	112 (55,4)	109 (53,4)
Серьезные НЯ	4 (2,0)	6 (2,9)
НЯ, которые привели к прекращению терапии	5 (2,5)	8 (3,9)
Тяжелые НЯ	8 (4,0)	7 (3,4)
Нежелательные лекарственные реакции	39 (19,3)	34 (16,7)
НЯ, приведшие к смерти	0	0
<i>НЯ, зарегистрированные у ≥1% участниц в любой из групп исследования</i>		
Головная боль	27 (13,4)	29 (14,2)
Боль при выполнении процедуры	20 (9,9)	12 (5,9)
Боль в области таза	14 (6,9)	11 (5,4)
СГЯ (любой степени тяжести)	12 (5,9)	11 (5,4)
Ранний СГЯ (начало ≤9 дней после индукции окончательного созревания фолликулов)	8 (4,0)	5 (2,5)
Поздний СГЯ (начало >9 дней после индукции окончательного созревания фолликулов)	4 (2,0)	6 (2,9)
СГЯ (умеренной/тяжелой степени; степени 3–5)	6 (3,0)	11 (5,4)
Ранний СГЯ (начало ≤9 дней после индукции окончательного созревания фолликулов)	3 (1,5)	5 (2,5)
Поздний СГЯ (начало >9 дней после индукции окончательного созревания фолликулов)	3 (1,5)	6 (2,9)
Биохимическая беременность	10 (5,0)	11 (5,4)
Тошнота	10 (5,0)	8 (3,9)
Самопроизвольное прерывание беременности	8 (4,0)	7 (3,4)
Ранний токсикоз беременных	8 (4,0)	2 (1,0)
Гематома в месте инъекции	4 (2,0)	1 (0,5)
Кровотечение при беременности	4 (2,0)	3 (1,5)
Боль в животе	3 (1,5)	4 (2,0)
Головокружение	3 (1,5)	2 (1,0)
Боль в спине	3 (1,5)	3 (1,5)
Назофарингит	3 (1,5)	3 (1,5)
Дискомфорт после процедуры	3 (1,5)	3 (1,5)
Эритема в месте инъекции	2 (1,0)	4 (2,0)
Утомляемость	2 (1,0)	4 (2,0)
Сыпь в месте инъекции	0	3 (1,5)
Запор	1 (0,5)	3 (1,5)

бранную дозу фоллитропина дельта в рамках протокола с использованием агониста или антагониста ГнРГ для стимуляции яичников у женщин с уровнем АМГ ≤35

пмоль/л (рис. 5). В целом это поисковое исследование дает рассчитанное среднее различие в 1,3 дополнительного ооцита в группе агониста по сравнению с группой

Рис. 4. Самые частые НЯ, возникшие во время лечения, у пациенток, которым была начата стимуляция яичников фоллитропином дельта (популяция для анализа безопасности).



антагониста (95% ДИ 0,22–2,40; $p=0,0185$). Кроме того, было обнаружено более выраженное различие в подгруппе более молодых женщин (<35 лет), для которых среднее различие составляло 1,5 ооцита (95% ДИ 0,05–2,99; $p=0,0431$), и у женщин с нормальным/высоким овариальным резервом (уровень АМГ 15–35 пмоль/л), у которых среднее различие составляло 1,7 ооцита (95% ДИ 0,09–3,36; $p=0,0383$). Эти результаты согласуются с результатами предшествующих исследований вспомогательных репродуктивных технологий, в которых использовали стандартные дозы рФСГ, полученного на линиях клеток яичника китайского хомячка, в протоколах с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ (Н. Al-Inany и соавт., 2016; М. Toftager и соавт., 2017).

В исследовании BEYOND регистрировавшиеся нежелательные события в группах агониста и антагониста ГнРГ были сходными. Профиль безопасности для протокола с использованием агониста ГнРГ улучшается при использовании фоллитропина дельта по сравнению с данными ранее опубликованных исследований, в которых использовались стандартные дозы рФСГ. Этот результат удивителен, поскольку известно, что протоколы с использованием агонистов и антагонистов ГнРГ иногда демонстрируют разные профили безопасности при стандартных дозах рФСГ (Cetrotide SmPC, 2009; Gonpareptyl Monograph, 2019). Например, использование агониста ГнРГ сопровождается нежелательными лекарственными реакциями, связанными с гипоестрогенией (слабо или сильно выраженные приливы и сухость влагалища), яичниковыми кистами в начальной фазе лечения и более высокой частотой СГЯ по сравнению с использованием протокола на основе антагани-

ста ГнРГ, особенно у женщин с прогнозируемым нормальным или высоким ответом (Н. Al-Inany и соавт., 2016; С. Lambalk и соавт., 2017; М. Toftager и соавт., 2017; R. Yang и соавт., 2021). В исследовании BEYOND НЯ, связанных с гипоестрогенией или скачками уровня гормонов, не наблюдалось. Важно, что общая частота развития СГЯ и частота раннего СГЯ умеренной или тяжелой степени в двух группах были сходными. Эти данные успокаивают, поскольку подразумевают, что у женщин с уровнем АМГ ≤ 35 пмоль/л вряд ли повышается риск избыточного яичникового ответа, если они получают индивидуально подобранную фиксированную дозу фоллитропина дельта в рамках протокола с использованием агониста ГнРГ по сравнению с протоколом с использованием антагониста ГнРГ. Кроме того, после стимуляции яичников фоллитропином дельта в случае обоих протоколов с использованием аналогов ГнРГ не наблюдалось проблем со здоровьем новорожденных.

В исследовании BEYOND частота беременности и родов живым ребенком была выше (примерно на 7%) в группе агониста ГнРГ. Хотя статистически значимых различий между двумя протоколами по количеству и качеству blastocyst или частоте беременности и родов живым ребенком не было, исследование не обладало достаточной мощностью для выявления различий в этих показателях, поэтому данные результаты нужно интерпретировать с осторожностью. Кроме того, не было найдено статистически значимых различий в уровнях эстрадиола или прогестерона в крови или в состоянии эндометрия в день забора ооцитов между двумя группами лечения. В предшествующих исследо-

Таблица 5. Показатели по беременности, родам живым ребенком и показатели здоровья новорожденных (популяция для анализа безопасности)

	Протокол с агонистом ГнРГ (n=202)	Протокол с антагонистом ГнРГ (n=204)	Расчетное различие (95% ДИ) и значение p
Положительный результат теста на β-ХГЧ	91 (45,0)	79 (38,7)	6,99 (-2,71; 16,70); p=0,1579 ^a
<i>Развивающаяся беременность</i>			
Развивающаяся беременность (все участницы) на один начатый цикл (множественные подстановки данных)	73 (36,1)	60 (29,4)	7,74 (-1,49; 16,97); p=0,1002 ^a
Одноплодная	69	60	–
Близнецы	4	1	
Развивающаяся беременность на один начатый цикл в подгруппе низкого уровня АМГ (<15 пмоль/л)	31 (36,9); n=92	32 (33,0); n=102	–
Развивающаяся беременность на один начатый цикл в подгруппе высокого уровня АМГ (15–35 пмоль/л)	42 (35,6); n=128	28 (26,2); n=113	–
Частота развивающейся беременности в расчете на один перенос	42,7%	35,9%	–
Участницы исследования, родившие живого ребенка (на один начатый цикл)	71 (35,1)	59 (28,9)	7,15 (-2,02; 16,31); p=0,1265 ^a
Участницы с живым ребенком (детьми) через 4 нед после родов (на один начатый цикл)	70 (34,7)	59 (28,9)	6,59 (-2,56; 15,73); p=0,1580 ^a
Число родившихся живыми детей на момент родов	75	60	–
Один ребенок	67	58	–
Близнецы	8	2	–
Число живых детей через 4 нед	73	60	–
Один ребенок	67	58	–
Близнецы	6 ^b	2	–
<i>Показатели детей при рождении</i>			
Гестационный возраст, нед	38,9±3,02	39,6±1,81	–
Масса тела при рождении, г	3294±740	3376±607	–
<i>Показатель по шкале Апгар</i>			
1 мин	8,4±1,5	8,6±1,4	–
5 мин	9,5±0,7	9,4±1,1	–
10 мин	9,8±0,5	9,7±0,7	–
Госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных	10 (13,3)	6 (10,0)	–
Врожденные пороки развития	2 (2,7)	2 (3,3)	–
Порок сердца	1 (1,3)	1 (1,7)	–
Порок нижних конечностей	1 (1,3)	1 (1,7)	–
^a Первичный анализ проводился на данных всех рандомизированных участниц с использованием метода множественных подстановок для рандомизированных участниц, прекративших участие в исследовании до начала стимуляции, но не включал данные участниц с отменой цикла стимуляции вследствие логистических причин, связанных с пандемией COVID-19 (группа агониста ГнРГ – n=217; группа антагониста ГнРГ – n=214). ^b В группе агониста ГнРГ два новорожденных – однайцевые близнецы, родившиеся на сроке беременности 24 нед 2 дня, – умерли вскоре после рождения вследствие недоношенности. Данные приводятся как среднее ±SD или как n (%), если не указано иное.			

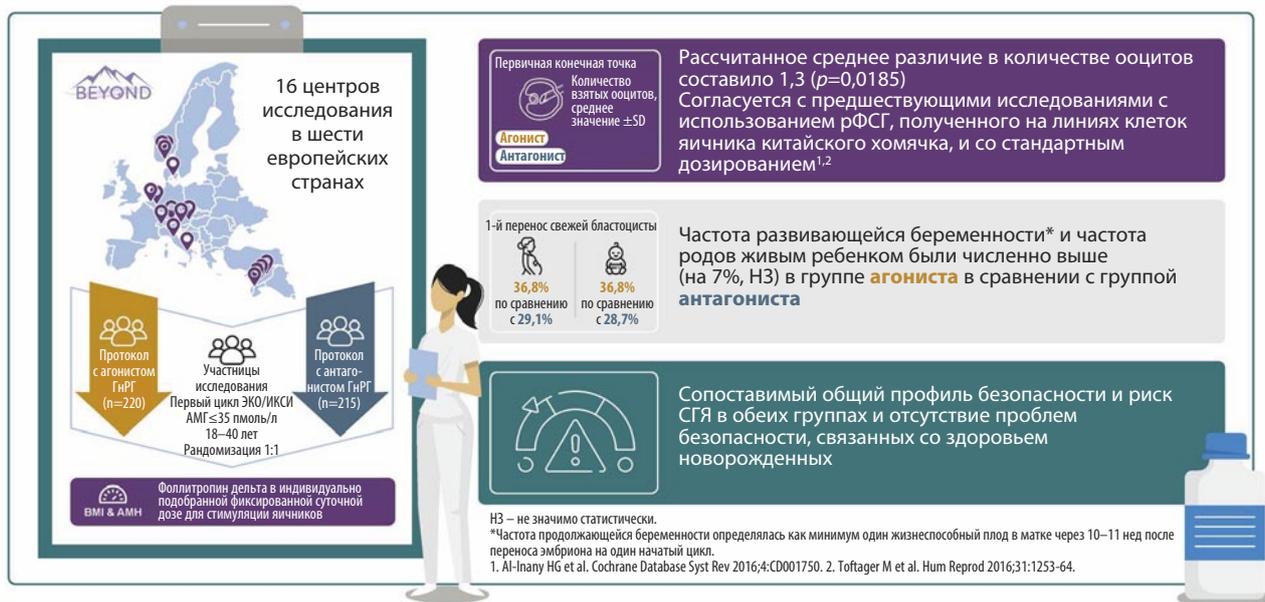
ваниях получены противоречащие друг другу данные по частоте беременности и родов живым ребенком. Ряд авторов сообщали об отсутствии различий в частоте развивающейся беременности (Н. Al-Inany и соавт., 2016; М. Toftager и соавт., 2017), другие авторы, наоборот, описывают более высокую частоту беременности при использовании агонистов ГнРГ (С. Lambalk и соавт., 2017). Для частоты родов живым ребенком данные исследований говорят об отсутствии статистически значимых или убедительных различий между протоколами с использованием двух типов аналогов ГнРГ (Н. Al-Inany и соавт., 2016; С. Lambalk и соавт., 2017; М. Toftager и соавт., 2017). Нужны дополнительные исследования, чтобы лучше понять, была ли более высокая

частота беременности и родов живым ребенком в группе агониста ГнРГ чистой случайностью в исследовании BEYOND. Такие исследования потребуют большей выборки, чтобы иметь достаточную для выявления потенциальных различий в частоте развивающейся беременности и родов живым ребенком статистическую мощность.

Хотя исследование BEYOND проводилось в Европе, данные по эффективности и безопасности фоллитропина дельта при использовании в рамках протокола с агонистом ГнРГ могут быть применимы и к неевропейским популяциям, поскольку имеется выраженное сходство между данными по эффективности и безопасности в группе использования антагониста в данном ис-

Рис. 5. Краткое описание исследования BEYOND.

Первое РКИ, в котором изучаются клинические результаты применения фоллитропина дельта в индивидуально подобранной фиксированной ежедневной дозе в рамках протокола с использованием либо агониста, либо антагониста ГнРГ



следовании и в предшествующих исследованиях фоллитропина дельта фазы III, в которых применялись протоколы с антагонистами ГнРГ, в Европе и в других регионах мира (исследование ESTHER-1) и в Азии (исследования STORK и GRAPE); A. Nyboe Andersen и соавт., 2017; O. Ishihara и соавт., 2021; J. Qiao и соавт., 2021. Популяции исследований BEYOND и ESTHER-1 имели очень близкие исходные характеристики пациенток, в то время как в азиатских исследованиях популяции были немного моложе, с более низкой средней массой тела и слегка более высоким исходным уровнем АМГ. Среднее количество полученных ооцитов (9,6) в исследовании BEYOND в группе антагониста ГнРГ было сходным с данными исследований ESTHER-1 и GRAPE (10,0 ооцитов в обоих исследованиях в группах фоллитропина дельта) и несколько выше, чем в японской популяции в исследовании STORK (7,2); A. Nyboe Andersen и соавт., 2017; O. Ishihara и соавт., 2021; J. Qiao и соавт., 2021. Частота родов живым ребенком после стимуляции яичников индивидуально подобранной дозой фоллитропина дельта и переноса свежей бластоцисты составляла 29,8% в исследовании ESTHER, 23,5% в исследовании STORK и 31,3% в исследовании GRAPE (A. Nyboe Andersen и соавт., 2017; O. Ishihara и соавт., 2021; J. Qiao и соавт., 2021).

Кроме того, данные исследования BEYOND подтверждают предварительные данные исследования фазы II RAINBOW, в котором фоллитропин дельта в индивидуально подобранной дозе использовали в рамках протокола с агонистом ГнРГ. В исследовании RAINBOW в группе фоллитропина дельта среднее количество полученных ооцитов составляло 12,5 (по сравнению со средним количеством 11,1 в группе агониста исследования BEYOND), а частота родов живым ребенком после пере-

носа свежей бластоцисты составляла 43% (M. Fernández Sánchez и соавт., 2022, 2023).

Важно подчеркнуть, что в исследовании BEYOND женщины с уровнем АМГ > 35 пмоль/л (потенциально высокий ответ) исключались, поскольку известно, что протокол с использованием агониста ГнРГ повышает риск СГЯ, особенно у женщин с потенциально высоким ответом (The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation и соавт., 2020). В отличие от этого ограничений по уровню АМГ в исследованиях фоллитропина дельта фазы III, в которых использовали протокол с антагонистом ГнРГ, не было. Тем не менее частота отмен цикла вследствие избыточного ответа яичников и частота СГЯ были выше в группе антагониста в исследовании BEYOND, чем в исследованиях ESTHER-1, STORK и GRAPE, отчасти потому, что отмена цикла выполнялась при наличии ≥ 25 фолликулов диаметром ≥ 12 мм (по сравнению с 35 фолликулами диаметром ≥ 12 мм в других исследованиях) и что использование для индукции окончательного созревания фолликулов агониста ГнРГ в исследовании BEYOND не допускалось, но его можно было использовать в других исследованиях, если в конце стимуляции наблюдалось ≥ 25 фолликулов диаметром ≥ 12 мм или если исследователь полагал, что имеется риск СГЯ. В исследовании BEYOND частота СГЯ в группе антагониста ГнРГ могла быть ниже, если бы допускалось использование агониста ГнРГ для индукции; однако это бы осложнило интерпретацию любых потенциальных различий в ответе яичников между двумя группами. В настоящее время использование протокола с антагонистом ГнРГ с индукцией посредством агониста ГнРГ и замораживание всех бластоцист, отобранных согласно жестким критериям, являются стандартной практикой. Протокол с использованием

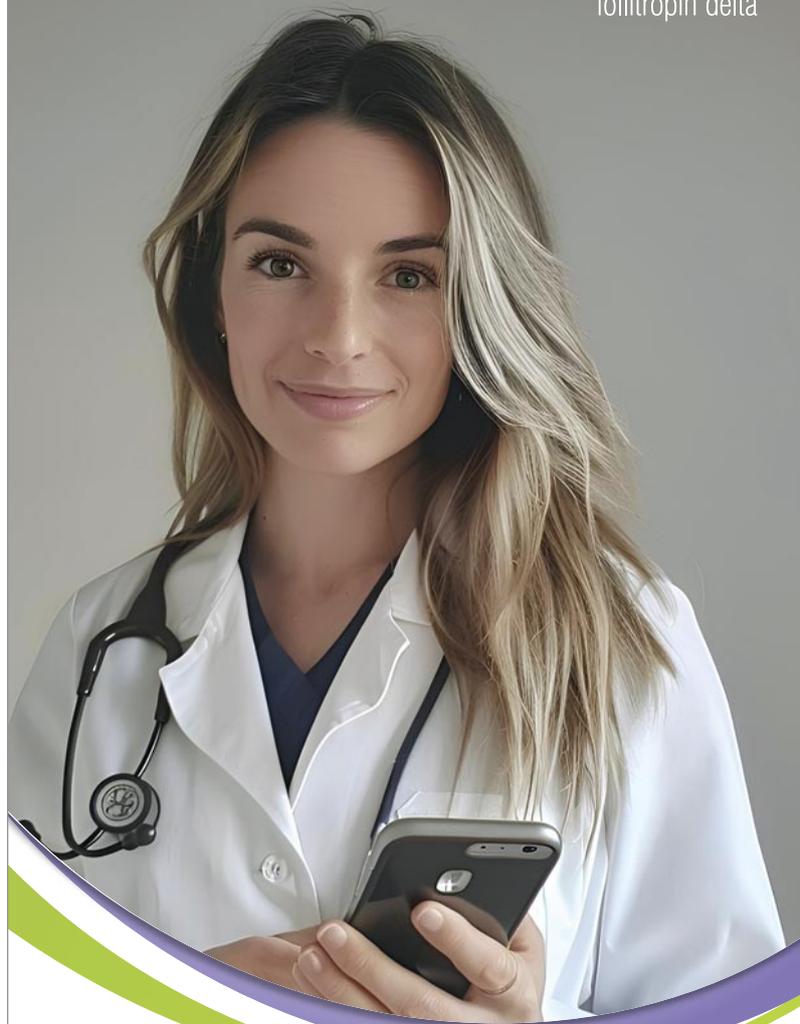
антагониста сокращает также продолжительность и сложность цикла лечения, снижая тем самым физическое и психосоциальное бремя, лежащее при лечении на пациентку (M. Toftager и соавт., 2018).

Вторичный анализ до трех циклов стимуляции в исследованиях ESTHER-1 и 2 показал, что индивидуально подобранная доза фоллитропина дельта статистически значимо снижает риск умеренного/тяжелого СГЯ и/или необходимость профилактических вмешательств по сравнению со стандартным фоллитропином альфа. Наибольшая польза наблюдалась у участниц с уровнем АМГ $\geq 25,35$ пмоль/л (самый высокий квартиль). В этой группе у 11,8% участниц, получавших фоллитропин дельта в индивидуально подобранной дозе, наблюдался умеренной тяжести/тяжелый СГЯ и/или требовались профилактические вмешательства по сравнению с 22,1% участниц, получавших стандартную терапию фоллитропином альфа (отношение шансов 0,47; 95% ДИ 0,26–0,86; $p=0,012$); M. Fernández-Sánchez и соавт., 2019.

Ограничения

Имеются некоторые ограничения в отношении того, как можно интерпретировать данные исследования BEYOND. Даже если предполагать, что эффективность и профиль безопасности фоллитропина дельта будут одинаковыми в разных популяциях (как обсуждалось ранее), в исследовании BEYOND были включены только европейские пациентки. Поскольку исследование BEYOND было поисковым, данные показывают лишь, что фоллитропин дельта в индивидуально подобранной дозе одинаково эффективен и безопасен при использовании в рамках протокола с агонистом и антагонистом ГнРГ у женщин в возрасте 18–40 лет и с уровнем АМГ ≤ 35 пмоль/л в отношении яичникового ответа. Исследование не обладало достаточной статистической мощностью, чтобы выявить различия в других показателях эффективности (т.е. в частоте развивающейся беременности и частоте родов живым ребенком). Кроме того, поскольку женщин с уровнем АМГ > 35 пмоль/л исключали из исследования BEYOND, врачи должны по-прежнему с осторожностью использовать протокол с агонистом ГнРГ у пациенток с уровнем АМГ > 35 пмоль/л вследствие более высокого риска избыточного яичникового ответа и СГЯ. Хотя уровень АМГ от 25 до 35 пмоль/л в исследовании BEYOND отмечался менее чем у 20% пациенток, для идентификации женщин с поликистозной морфологией яичников можно использовать более низкое предельное значение уровня АМГ > 23 пмоль/л, указывающее на диагноз «синдром поликистозных яичников» (A. Dietz de Loos и соавт., 2021). Тем не менее мы не знаем, каков риск СГЯ среди участниц исследования BEYOND с уровнем АМГ 23–35 пмоль/л, поскольку не планировали субанализ данных участниц с исходным уровнем АМГ 23–35 пмоль/л или участниц с диагнозом «синдром поликистозных яичников».

Процедуру двойного переноса бластоцист важно учитывать, поскольку она влияет на показатели здоровья новорожденных, зависящие от того, является ли бере-



Рековелль®

Первый человеческий рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон с утвержденным алгоритмом дозирования, разработанный для прогнозируемого овариального ответа.*

- Фиксированная доза на протяжении всего цикла стимуляции
- Доказанный уровень эффективности и безопасности*

Форма выпуска: 12 мкг / 36 мкг / 72 мкг в виде шприц-ручки

Рековелль ОХЛП ЛП-N-(000311)-(PF-RU) от 25.03.2024.

Применяется по назначению врача. Имеются противопоказания.

Перед применением ознакомьтесь с ОХЛП.

Общая характеристика лекарственного препарата Рековелль (ОХЛП) доступна на сайте www.Ferring.ru или на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org/>. *Nyboe Andersen A, et al. Fertil Steril 2017;107:387-396

С претензиями и за дополнительной информацией обращаться по адресу:

ООО «Ферринг Фармасетикапз»

115054, Россия, Москва, Космодамианская наб., д.52, стр.4.

Тел.: +7(495) 287-03-43, Факс: +7 (495) 287-03-42

RU-RMMH-2500001

менность одноплодной или многоплодной. Двойной перенос blastocyst допускался для участниц ≥ 38 лет без blastocyst хорошего качества. В исследовании BEYOND родилась одна пара близнецов в результате двойного переноса blastocyst. Все остальные пары близнецов были результатом переноса одной blastocyst.

В настоящее время стандартной практикой являются использование агониста ГнРГ для индукции окончательного созревания фолликулов и замораживание всех blastocyst в качестве профилактической меры для женщин с высоким ответом и риском СГЯ; однако в исследовании BEYOND это не допускалось, поскольку могло осложнить интерпретацию первичной конечной точки, как обсуждалось выше. Хотя за результатами переноса криоконсервированных blastocyst наблюдения в исследовании BEYOND не велось и совокупная частота родов живым ребенком и показатели новорожденных после переноса криоконсервированных blastocyst неизвестны, врачи должны, используя для индукции окончательного созревания фолликулов агонист ГнРГ, помнить о пациентках с потенциальным высоким ответом, чтобы повысить вероятность беременности и снизить риск СГЯ, используя перенос криоконсервированных blastocyst.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

У женщин с уровнем АМГ ≤ 35 пмоль/л фоллитропин дельта в фиксированной ежедневной дозе (индивидуально подобранной в зависимости от массы тела и уровня АМГ) приводил к статистически значимо большему количеству ооцитов при заборе, когда использовался как часть протокола с агонистом ГнРГ, по сравнению с использованием в рамках протокола с антагонистом ГнРГ (рассчитанное среднее различие 1,3), и частота развивающейся беременности и родов живым ребенком после первого цикла переноса свежей blastocyst была выше (на 7%) при использовании в рамках протокола с агонистом по сравнению с протоколом с антагонистом (хотя это различие не было статистически значимым). Кроме того, не было выявлено дополнительных сигналов по безопасности и дополнительного риска СГЯ при использовании фоллитропина

дельта в индивидуально подобранной дозе в рамках протокола с агонистом ГнРГ по сравнению с протоколом с использованием антагониста ГнРГ. Профиль безопасности фоллитропина дельта в индивидуально подобранной дозе был сходным при использовании в рамках протоколов с агонистом и антагонистом ГнРГ. На показатели здоровья новорожденных стимуляция яичников фоллитропином дельта не влияла.

Дополнительные данные доступны в онлайн-версии журнала «Human Reproduction».

Доступность данных. Данные, на которых основана данная статья, могут быть предоставлены по разумному запросу, направленному автору для переписки.

Благодарности. Авторы хотели бы выразить благодарность участникам исследования, а также вспомогательному персоналу всех центров исследования. Acknowledgements. The authors would like to thank the trial participants as well as the support staff at each site.

Финансирование. «Ферринг Фармасетикалз А/С», Каструп, Дания.

Funding. Ferring Pharmaceuticals A/S, Kastrup, Denmark.

Конфликт интересов. Erling Ekerhovd, Eleonora Porcu и Michael Schenk не имеют конкурирующих интересов. Anja Pinborg получала финансовую поддержку исследований от компаний «Ферринг» и «Геден Рихтер» и гонорары или оплату консультаций от компаний «Преглем», «Ново Нордиск», «Ферринг», «Геден Рихтер», «Крайос», «Мерк А/С». Ven Cohlen получал гонорары за консультации от компаний «Ферринг» и «Мерк», а его отдел получил от компании «Ферринг» средства на возмещение расходов, связанных с набором пациентов в исследование. Moritz V. Suerdieck получал финансирование для посещения конференций и/или оплату транспортных расходов от компании «Ферринг» и был членом совета директоров компании «ФертиПРОТЕКТ э. В.» до 2023 г. Jesper Smeenk получал гонорары или оплату консультаций от компаний «Ферринг» и «Мерк» и финансирование для посещения конференций и/или оплату транспортных расходов от компаний «Ферринг», «Мерк» и «ГудЛайф». Terje Soerdal получал средства на оплату транспортных расходов от компании «Ферринг» за посещение конгресса и был членом экспертного совета компании «Мерк». Yoel Shufaro получал гранты/средства на поддержку исследований от компании «Ферринг» и финансирование на посещение конгресса профессионального общества от компании «Мерк». Rita Lobo и Philippe Pinton являются сотрудниками компании «Ферринг Фармасетикалз». Philippe Pinton является членом совета директоров компании «ФармаБиом» и владеет акциями компании «Такеда Фармасьютикалз».

Conflict of interest. E.E., E.P., and M.B.S. have no competing interests. A.P. has received research support from Ferring, and Gedeon Richter, and honoraria or consultation fees from Pregel, Novo Nordisk, Ferring, Gedeon Richter, Cryos, Merck A/S. B.C. has received consulting fees from Ferring and Merck, and his department received fees from Ferring to cover the costs of patient enrolment. M.B.S. has received support to attend meetings and/or travel from Ferring, and was a board member for FertiPROTEKT e. V until 2023. J.S. has received honoraria or consultation fees from Ferring and Merck, and support for attending meetings and/or travel from Ferring, Merck, and GoodLife. T.S. has received support/travel expenses from Ferring for attending a congress meeting, and participated in an advisory board for Merck. Y.S. has received grants/research support from Ferring and support to attend a professional society congress meeting from Merck. R.L. and P.P. are employees of Ferring Pharmaceuticals. P.P. is a BOD member of PharmaBiome and owns stocks of Takeda Pharmaceuticals.

Оригинальная статья: Lobo R., Soerdal T., Ekerhovd E., Cohlen B., Porcu E., Schenk M., Shufaro Y., Smeenk J., Suerdieck M.B., Pinton Ph., Pinborg A. BEYOND: a randomized controlled trial comparing efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing in a GnRH agonist versus antagonist protocol during the first ovarian stimulation cycle. *Human Reproduction*. 2024; 39 (7): 1481–1494. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae092>

Лицензия. Эта статья в открытом доступе распространяется в соответствии с условиями Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), допускающими неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе информации при условии соответствующего цитирования оригинальной публикации.

License. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Литература / References

- Al-Inany HG, Youssef MA, Ayeleke RO et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD001750.
- Arce JC, Nyboe Andersen A, Fernandez-Sanchez M et al. Ovarian response to recombinant human follicle-stimulating hormone: a randomized, antiMullerian hormone-stratified, doseresponse trial in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2014;102:1633–1640.e5.
- Bosch E, Havelock JON, Martin FS et al. Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. *Reprod Biomed Online* 2019;38:195–205.
- Bosch E, Nyboe Andersen A, Barri P et al. Follicular and endocrine dose responses according to antiMullerian hormone levels in IVF patients treated with a novel human recombinant FSH (FE 999049). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83:902–12.
- Cetrotide SmPC. Cetrotide (Cetrorelix Acetate) 0.25 mg Powder and Solvent for Solution for Injection Summary of Product Characteristics. Darmstadt, Germany: Merck, 2009. www.medicines.org.uk/emc/product/1605 (May 2023, date last accessed).
- Dewailly D, Gronier H, Poncelet E et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011;26:3123–9.
- Dietz de Loos A, Hund M, Buck K et al. AntiMullerian hormone to determine polycystic ovarian morphology. *Fertil Steril* 2021;116:1149–57.
- Feichtinger M, Karlstrom PO, Olofsson JI et al. Weekend-free scheduled IVF/ICSI procedures and single embryo transfer do not reduce live-birth rates in a general infertile population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:1423–9.

9. Fernández Sánchez M, Larsson P, Serrano MF et al. Live birth rates following individualized dosing algorithm of follitropin delta in a long GnRH agonist protocol. *Reprod Biol Endocrinol* 2023;21:45.
10. Fernández Sánchez M, Višnová H et al.; Rainbow Study Group. A randomized, controlled, first-in-patient trial of choriogonadotropin beta added to follitropin delta in women undergoing ovarian stimulation in a long GnRH agonist protocol. *Hum Reprod* 2022;37:1161-74.
11. Fernández-Sánchez M, Visnova H, Yuzpe A et al., ESTHER-1 and ESTHER-2 Study Group. Individualization of the starting dose of follitropin delta reduces the overall OHSS risk and/or the need for additional preventive interventions: cumulative data over three stimulation cycles. *Reprod Biomed Online* 2019;38:528-37.
12. Follitropin Delta SmPC. Rekovelle 72 microgram/2.16 mL Solution for Injection in a Pre-Filled Pen. West Drayton, UK: Ferring Pharmaceuticals, 2021. www.medicines.org.uk/emc/product/10353/smpc (May 2024, date last accessed).
13. Golan A, Ron-El R, Herman A et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989;44:430-40.
14. Gonapeptyl SmPC. Gonapeptyl (Triptorelin Acetate) 0.1 mg/mL. Product Monograph. West Drayton, UK: Ferring Pharmaceuticals. 2019. www.medicines.org.uk/emc/product/2229/smpc (May 2023, date last accessed).
15. Havelock J, Aaris Henningsen A-K, Mannaerts B, Arce J-C; ESTHER-1 and ESTHER-2 Trial Groups. Pregnancy and neonatal outcomes in fresh and frozen cycles using blastocysts derived from ovarian stimulation with follitropin delta. *J Assist Reprod Genet* 2021;38:2651-61.
16. Ishihara O, Arce JC; Japanese Follitropin Delta Phase 3 Trial Group. Individualized follitropin delta dosing reduces OHSS risk in Japanese IVF/ICSI patients: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online* 2021;42:909-18.
17. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update* 2017;23:560-79.
18. Laven JS, Mulders AG, Visser JA et al. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:318-23.
19. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC et al., ESTHER-1 Study Group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril* 2017;107:387-396.e4.
20. Nelson SM, Larsson P, Mannaerts B et al. Anti-Mullerian hormone variability and its implications for the number of oocytes retrieved following individualized dosing with follitropin delta. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;90:719-26.
21. Olsson H, Sandstrom R, Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. *J Clin Pharmacol* 2014;54:1299-307.
22. Olsson H, Sandstrom R, Bagger Y. Dose-exposure proportionality of a novel recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH), FE 999049, derived from a human cell line, with comparison between Caucasian and Japanese women after subcutaneous administration. *Clin Drug Investig* 2015;35:247-53.
23. Pigny P, Merlen E, Robert Y et al. Elevated serum level of anti-Mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5957-62.
24. Qiao J, Zhang Y, Liang X et al. A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients. *Hum Reprod* 2021;36:2452-62.
25. Rose TH, Roshammam D, Erichsen L et al. Population pharmacokinetic modelling of FE 999049, a recombinant human follicle-stimulating hormone, in healthy women after single ascending doses. *Drugs R D* 2016;16:173-80.
26. Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgassen C et al. New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:1085-97.
27. The ESHRE Guideline Group on Ovarian Stimulation; Bosch E, Broer S, Griesinger G et al. ESHRE guideline: ovarian stimulation for IVF/ICSI†. *Hum Reprod Open* 2020;2020:hoaa009.
28. Toftager M, Bogstad J, Løssl K et al. Cumulative live birth rates after one ART cycle including all subsequent frozen-thaw cycles in 1050 women: secondary outcome of an RCT comparing GnRH-antagonist and GnRH-agonist protocols. *Hum Reprod* 2017;32:556-67.
29. Toftager M, Sylvest R, Schmidt L et al. Quality of life and psychosocial and physical well-being among 1,023 women during their first assisted reproductive technology treatment: secondary outcome to a randomized controlled trial comparing gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist protocols. *Fertil Steril* 2018;109:154-64.
30. Tremellen KP, Lane M. Avoidance of weekend oocyte retrievals during GnRH antagonist treatment by simple advancement or delay of hCG administration does not adversely affect IVF live birth outcomes. *Hum Reprod* 2010;25:1219-24.
31. Vembu R, Reddy NS. Serum AMH level to predict the hyper response in women with PCOS and non-PCOS undergoing controlled ovarian stimulation in ART. *J Hum Reprod Sci* 2017;10:91-4.
32. Višnová H, Papaleo E, Sánchez Martin F et al. Clinical outcomes of potential high responders after individualized FSH dosing based on anti-Mullerian hormone and body weight. *Reprod Biomed Online* 2021;43:1019-26.
33. Yang R, Guan Y, Perrot V et al. Comparison of the long-acting GnRH agonist follicular protocol with the GnRH antagonist protocol in women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2021;38:2027-37.

Поступила в редакцию: 12.12.2024

Поступила после рецензирования: 24.12.2024

Принята к публикации: 16.01.2025

Received: 12.12.2024

Revised: 24.12.2024

Accepted: 16.01.2025