

## REPORT about preclinical researches

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number):	Meriofert 75 IU Meriofert 150 IU
1) the type of medicinal product for which the registration was carried out or is planned	Medicine by full file (autonomous file) With a known active ingredient
2) conducted research	yes      No+    if not, justify  We (IBSA Institut Biochimique SA) have not conducted our own preclinical studies. Since this drug was first registered more than 20 years ago, module 4 of the registration dossier contains detailed bibliographic preclinical data.
2. Pharmacology:	
1) primary pharmacodynamics	-
2) secondary pharmacodynamics	-
3) safety pharmacology	-
4) pharmacodynamic interactions	-
3. Pharmacokinetics:	
1) analytical methods and reports on their validation	-
2) suction	-
3) distribution	-
4) metabolism	-
5) withdrawal	-
6) pharmacokinetic interactions (preclinical)	-
7) other pharmacokinetic studies	-

S. C. *[Signature]*

4. Toxicology:	
1) toxicity in the case of a single injection	-
2) toxicity in case of repeated injections	-
3) genotoxicity: in vitro	-
in vivo (including additional toxicokinetic assessment)	-
4) carcinogenicity:	-
long-term research	-
short-term research or a study of medium duration	-
additional research	-
5) reproductive toxicity and toxic effects on the development of offspring:	-
effects on fertility and early embryonic development	-
embryotoxicity	-
prenatal and postnatal toxicity	-
studies in which the drug is administered to offspring (immature animals) and / or evaluates the long-term effect	-
6) local tolerability	-
7) additional toxicity studies:	-
antigenicity (antibody formation)	-
immunotoxicity	-
study of mechanisms of action	-
drug dependence	-
toxicity of metabolites	-
toxicity of impurities	-

8/11  
 Review 10. 11/17

other	
5. Conclusions on preclinical study	-

Dr. Franco Daglio  
Technical Director and Qualified Person



Institut Biochimique SA  
CH - 6903 Lugano

8/4  
Subiu S.E. *[Signature]*

Додаток 29  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

**ЗВІТ**  
**про доклінічні дослідження**

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення):	Меріюферт 75 МО Меріюферт 150 МО
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) З відомою діючою речовиною
2) проведені дослідження	так ні+ якщо ні, обґрунтувати Нами (ІБСА Інститут Біохімік СА) не були проведені власні доклінічні дослідження. Так як даний препарат вперше був зареєстрований більше 20 років тому, в модулі 4 реєстраційного досьє містяться докладні бібліографічні доклінічні дані.
2. Фармакологія:	
1) первинна фармакодинаміка	-
2) вторинна фармакодинаміка	-
3) фармакологія безпеки	-
4) фармакодинамічні взаємодії	-
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації	-
2) всмоктування	-
3) розподіл	-
4) метаболізм	-
5) виведення	-

Левіт І. С. 8/11  
УМ

6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	-
7) інші фармакокінетичні дослідження	-
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	-
2) токсичність у разі повторних введень	-
3) генотоксичність: in vitro	-
in vivo (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	-
4) канцерогенність:	-
довгострокові дослідження	-
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	-
додаткові дослідження	-
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	-
вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток	-
ембріотоксичність	-
пренатальна і постнатальна токсичність	-
дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	-
6) місцева переносимість	-
7) додаткові дослідження токсичності:	-
антигенність (утворення антитіл)	-
імунотоксичність	-

8/14

Левченко І.Є. ЦМД

дослідження механізмів дії	-
лікарська залежність	-
токсичність метаболітів	-
токсичність домішок	-
інше	-
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	-

Франко Дагліо      підпис

Технічний директор та уповноважена особа М.П.

М.П. Іванів С.  
8/11

**REPORT  
about a clinical trial**

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number)	Meriofert 75 IU Meriofert 150 IU
2. The applicant	IBSA Institut Biochimique SA
3. Manufacturer	IBSA Institut Biochimique SA
4. Conducted research:	yes + No if not, justify
1) the type of medicinal product for which the registration was carried out or is planned	Medicine by full file (autonomous file) With a known active ingredient
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	Comparative pharmacokinetic study comparing subcutaneous to intramuscular administration of hMG in female healthy volunteers Single centre, randomised, cross-over study STUDY CRO-PK-00-30
6. Clinical trial phase	Phase I
7. The period of the clinical trial	from 2000 to 2002
8. Countries where the clinical trial was conducted	Switzerland
9. Number of subjects	18 female healthy volunteers, aged 20-39 years and under oral contraceptive treatment.
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Bioequivalence study comparing subcutaneous to intramuscular administration of Merional® in female healthy volunteers.
11. Clinical trial design	Single centre, randomised, cross-over study
12. Basic inclusion criteria	Volunteers had to fulfil all of these criteria to be enrolled in the study: Physical examination Sex: females Age: 18-40 years old Body weight: within $\pm 20$ % of normal BW according to sex, age and built. Pregnancy: No pregnant or lactating women Vital signs: normal values of BP (100-139 mm Hg systolic and 50-89 mm Hg diastolic) and of HR (50-90 bpm), measured after 5 min of rest in the supine position.

804  
Sabin  
M. M.

ECG (12 leads): no clinically relevant abnormalities.

Physical findings: no clinically important abnormal physical findings which could interfere with the objectives of the study.

Laboratory analyses: no clinically relevant abnormal laboratory values indicative of physical illness.

Medical history

Contraception: use of combined oral contraceptives during at least 3 months prior to the study

Menstrual cycle: history of normal cycle before the use of oral contraceptives

Allergy: no ascertained or presumptive hypersensitivity to the active principle and/or formulation ingredients; no history of anaphylaxis to drugs or allergic reactions in general, which the Investigator considers may affect the outcome of the study.

Diseases: No history of endocrine abnormalities such as hyperprolactinaemia or uncontrolled thyroid and adrenal dysfunction; no polycystic ovary disease, ovarian cysts, primary ovarian failure, early menopause or abnormal bleeding of undetermined origin (contraindications for the use of combined oral contraceptives or gonadotrophins).

No relevant history of renal, hepatic, cardiovascular, respiratory diseases, that may interfere with the aim of the study, or neoplasias.

Medications: no treatment with gonadotrophin preparations within a period of 6 months prior to screening; no other medications during 2 weeks before the start of the study, which the Investigator considers may affect the validity of the study.

Investigative drug trials: no participation in the evaluation of any drug within 3 months prior to screening.

Blood donation no blood donation during the 3 months prior to this study.

Drug, alcohol, tobacco: no history of drug, alcohol or tobacco abuse (<40 g/day alcohol; <10 cigarettes/day).

Full comprehension: ability to comprehend the full nature and purpose of the study, including possible risks and side effects; ability to co-operate with the Investigator and to comply with the requirements of the entire study.

Informed Consent: willing to give written informed consent to be signed prior to inclusion in the study.

864

Sebill

*[Handwritten signature]*

2



13. The investigated drug, method of application, potency	<p>Merional® 150 IU (active ingredient: human menopausal gonadotrophins, FSH/LH 1:1; batch no.: 010902/Q) by two different routes of administration:          Merional® 300 IU s.c. (test)          Merional® 300 IU i.m. (reference)</p> <p>A single dose of the study drug was administered by either different routes in two subsequent periods with a wash-out interval of 14 days.</p> <p>All i.m. injections were administered in the upper lateral quadrant of the m. gluteus maximus, whereas the s.c. injections were performed in the frontal part of the thigh.</p> <p>To distinguish between endogenous and exogenous FSH and LH, endogenous gonadotrophin production was suppressed. Therefore subjects were allowed to keep on using their usual contraceptive pill (if estrogen - progestin combined preparation) during the study, starting from day 1 of the study up to day 44 continuously.</p>
14. Comparison drug, dose, method of application, potency	
15. Concomitant therapy	<p>Illnesses occurring during the study period had to be regarded as AEs and each was documented on a separate "AE page" in the CRF.</p> <p>All medications administered to the volunteers during the study were reported in the CRF.</p>
16. Criteria for evaluating effectiveness	<p>Local tolerability of both formulations was assessed by the Investigator by means of an inspection of the site of injection after 12 and 24 h after administration:</p> <p>The following parameters were assessed:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• presence of persistent redness</li> <li>• presence of persistent swelling</li> <li>• presence of persistent itching</li> <li>• maximum diameter of the red area in mm</li> </ul> <p>After 24 h from administration, patients gave an assessment of local tolerability by describing:</p> <p>severity of pain: mild, moderate or severe          duration of pain: limited to time of injection, persisted for up to 1 h, persisted for 1 to 4 h, persisted for 4 to 12 h, persisted for more than 12 h.</p> <p>All comments given by subjects regarding discomfort or any inconvenience after injection were recorded.</p>
17. Criteria for safety assessment	<p>The safety analysis was carried out on all randomised volunteers assessing nature, severity and frequency of AEs, frequency of laboratory values outside normal range and ECG abnormalities frequencies.</p> <p>Analysis of vital signs parameters and ECG related parameters was performed on subjects who completed the study as per protocol.</p>
18. Statistical methods	<p>Analysis of variance (ANOVA) was performed on log-transformed data for all calculated PK parameters (AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, MRT).</p>

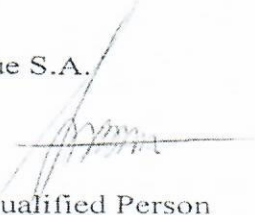
64  
 Lebin  
 LLM

	<p>According to the current European Guidelines, the following statistical comparisons of the relevant pharmacokinetic parameters obtained for the two pharmaceutical forms were made:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ The values of AUC and <math>C_{max}</math> calculated for FSH and LH after s.c. and i.m. administration were compared by the analysis of variance (ANOVA) for a cross-over design (log-transformed data) at the level of significance <math>p &lt; 0.05</math>.</li> </ul> <p>The 90% confidence interval of the ratio of the values obtained for the test and reference formulation was calculated.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ The acceptance criterion for bioequivalence was the following: the 90% confidence interval of the ratio of the mean test to the mean reference values had to be included within the range 0.80-1.25.</li> <li>■ As a confirmation of the bioequivalence criteria, a two one-sided t-test was carried out for <math>C_{max}</math> and AUC. Left and right tails were calculated for the lower and upper limits.</li> </ul> <p>The value of <math>t_{max}</math> after s.c. and i.m. administration was compared by the non-parametric Friedman test (non-transformed data).</p>
19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)	18 female volunteers aged 20 to 39 years were enrolled in this study.
20. Efficiency results	
21. Safety results	<p>As far as safety is concerned, the formulation was well tolerated either by s.c. or i.m. route of administration. All ECG results and vital signs measurements were considered unremarkable throughout the study. Headache, a common side effect attributable to the oral contraceptive preparation, was reported in a few subjects (22 %). Although both s.c. and i.m. administration routes caused some local pain at the time of injection, no local reactions were reported and no apparent differences with respect to the local tolerability were observed between the two administration routes.</p>
22. Conclusion	<p>Conclusions:</p> <p>The present study demonstrates that the kinetic profile of hMG (FSH/LH 1:1) administered by s.c. route vs. i.m. route when given as Merional® injectable ampoules in healthy female volunteers is very similar concerning the rate and extent of absorption as well as the elimination.</p> <p>Moreover, from the data of the present study bioequivalence between s.c. and i.m. administered Merional can be concluded when FSH <math>AUC_t</math>, <math>C_{max}</math> and <math>t_{max}</math> values are considered.</p> <p>Safety results suggest that both s.c. and i.m. injection</p>

814  
 Subin upm

	of Merional are safe and well tolerated in healthy volunteers.
--	--

IBSA Institut Biochimique S.A.



Dr. Franco Daglio  
Technical Director and Qualified Person



Institut Biochimique SA  
CH - 6903 Lugano

811  
Subiu  
  
 5

Додаток 30  
до Порядку проведення експертизи  
реєстраційних матеріалів на лікарські  
засоби, що подаються на державну  
реєстрацію (перереєстрацію), а також  
експертизи матеріалів про внесення  
змін до реєстраційних матеріалів  
протягом дії реєстраційного  
посвідчення  
(пункт 4 розділу IV)

## ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Меріоферт 75 МО Меріоферт 150 МО
2. Заявник	ІБСА Інститут Біохімік СА
3. Виробник	ІБСА Інститут Біохімік СА
4. Проведені дослідження:	Так+ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) З відомою діючою речовиною
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльне фармакокінетичне дослідження, що порівнює підшкірне та внутрішньом'язове введення hMG у здорових жінок добровольців. Єдиний центр, рандомізоване, перехресне дослідження. ДОСЛІДЖЕННЯ CRO-PK-00-30
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 2000 по 2002
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швейцарія
9. Кількість досліджуваних	18 жінок здорових добровольців у віці 20-39 років, які перебувають на оральній контрацепції.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Дослідження біоеквівалентності, що порівнює підшкірне та внутрішньом'язове введення Меріонал у здорових жінок –добровольців.
11. Дизайн клінічного випробування	Єдиний центр, рандомізоване, перехресне дослідження.
12. Основні критерії включення	Волонтери повинні були виконати всі ці критерії, щоб бути зарахованими до дослідження: Фізичний огляд > Стать: жіноча > Вік: 18-40 років > Вага тіла: в межах $\pm 20\%$ від нормальної ЧБ відповідно до статі, віку та статуси. Вагітність: вагітних та годуючих груддю

804  
Левітн  
УМ

жінок немає

- > Життєво важливі ознаки: нормальні показники АТ (систоличний 100-139 мм рт.ст. та діастолічний 50-89 мм рт.)
- > ЕКГ (12 відведень): немає клінічно значущих відхилень.
- > Фізичні дані: відсутні клінічно важливі аномальні фізичні дані, які могли б перешкоджати цілям дослідження.
- > Лабораторні аналізи: відсутні клінічно значущі аномальні лабораторні показники, що свідчать про фізичну хворобу.

Медична історія

- > Контрацепція: використання комбінованих оральних контрацептивів принаймні за 3 місяці до дослідження
- > Менструальний цикл: анамнез нормального циклу перед застосуванням оральних контрацептивів
- > Алергія: відсутність встановленої або передбачуваної гіперчутливості до діючої речовини та / або допоміжних речовин; відсутність анафілаксії в анамнезі до ЛЗ або алергічних реакцій загалом, що, на думку дослідника, може вплинути на результат дослідження.

> Хвороби: Ендокринних відхилень, таких як гіперпролактинемія або неконтрольована дисфункція щитовидної залози та надниркових залоз; відсутність полікієтозу яєчників, кісти яєчників, первинна недостатність яєчників, рання менопауза або аномальна кровотеча невизначеного походження (протипоказання до застосування комбінованих оральних контрацептивів або гонадотропінів)

Немає відповідних захворювань нирок, печінки, серцево-судинної системи, респіраторних захворювань, які можуть перешкоджати меті дослідження або новоутворень.

> Ліки: відсутність лікування препаратами гонадотропіну протягом 6 місяців до скринінгу; жодні інші ліки протягом 2 тижнів до початку дослідження, які, на думку дослідника, не можуть вплинути на достовірність дослідження.

> Слідчі випробування наркотиків: відсутність участі в оцінці будь-якого препарату протягом 3 місяців до скринінгу.

> Донорство крові: заборонено здавати протягом 3 місяців до цього дослідження.

> Наркотики, алкоголь, тютюн: в анамнезі не було зловживань наркотиками, алкоголем або тютюном (<40 г / день алкоголю; <10 сигарет /

*Львівська* *ММ*

	<p>день).</p> <p>&gt; Повне розуміння: здатність зрозуміти всю суть і мету дослідження, включаючи можливі ризики та побічні ефекти; здатність співпрацювати з дослідником та виконувати вимоги всього дослідження.</p> <p>Інформована згода: бажає дати письмову інформовану згоду на підписання до включення в дослідження.</p>
<p>13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії</p>	<p>Меріонал® 150 МО (діюча речовина: гонадотропіни менопаузи людини, ФСГ / ЛГ 1: 1; номер партії: 010902 / Q) двома різними шляхами введення:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Меріонал ® 300 МО п/д (тест)</li> <li>■ Меріонал ® 300 МО в/м (досліджуваний)</li> </ul> <p>Одноразову дозу досліджуваного препарату вводили різними шляхами протягом двох наступних періодів з інтервалом вимивання 14 днів.</p> <p>Всі в/м ін'єкції вводили у верхній бічний квадрант m. gluteus maximus, тоді як п/п ін'єкції робили в лобову частину стегна.</p> <p>Щоб розрізнити ендogenous та екogenous ФСГ та ЛГ, ендogenous вироблення гонадотропіну було придушене. Тому суб'єктам було дозволено продовжувати використовувати свої звичайні протизаплідні таблетки (якщо комбінований препарат естроген - прогестин) під час дослідження, починаючи з 1-го дня дослідження і до 44-го дня безперервно.</p>
<p>14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії</p>	
<p>15. Супутня терапія</p>	<p>Захворювання, що виникли протягом періоду дослідження, повинні були розглядатися як побічні реакції, і кожна з них була задокументована на окремій «сторінці побічних реакцій» в Формі звіту про захворювання.</p> <p>Всі ліки, які вводили добровольцям під час дослідження, були вказані у Формі історії хвороби.</p>
<p>16. Критерії оцінки ефективності</p>	<p>Місцева переносимість обох препаратів оцінювалася дослідником шляхом огляду місця ін'єкції через 12 і 24 години після введення:</p> <p>Оцінювалися такі параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• наявність стійкого почервоніння</li> <li>• наявність стійкого набряку</li> <li>• наявність стійкого свербіжу</li> <li>• максимальний діаметр червоної області в мм</li> </ul> <p>Через 24 годин після введення пацієнти оцінювали місцеву переносимість, описуючи: ступінь болю: легка, помірна або сильна тривалість болю: обмежена часом ін'єкції,</p>

8/10

Керівник  
СММ

	<p>зберігається до 1 год, зберігається від 1 до 4 год, зберігається від 4 до 12 год, зберігається більше 12 год.</p> <p>Всі коментарі випробовуваних щодо дискомфорту або незручностей після ін'єкції записувалися.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Аналіз безпеки проводили на всіх рандомізованих добровольцях, оцінюючи природу, тяжкість та частоту ПР, частоту лабораторних показників за межами норми та частоту відхилень ЕКГ.</p> <p>Аналіз параметрів життєвих показників та параметрів, пов'язаних з ЕКГ, проводили на суб'єктах, які завершили дослідження згідно з протоколом.</p>
18. Статистичні методи	<p>Дисперсійний аналіз (ANOVA) був виконаний на логарифмічно перетворених даних для всіх розрахованих РК-параметрів (AUC<sub>t</sub>, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, MRT).</p> <p>Відповідно до діючих Європейських рекомендацій були проведені наступні статистичні порівняння відповідних фармакокінетичних параметрів, отриманих для двох фармацевтичних форм:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Значення AUC і C<sub>max</sub>, розраховані для ФСГ і ЛГ після п/ш та в/м введення порівнювали за допомогою дисперсійного аналізу (ANOVA) для перехресного дизайну (логарифмічно перетворені дані) на рівні значущості <math>p &lt; 0.05</math>. Був розрахований 90% довірчий інтервал відносин значень, отриманих для досліджуваної та контрольної композицій.</li> <li>■ Критерій прийнятності біоеквівалентності був наступним: 90% довірчий інтервал відносини середнього значення тесту до середніх референсним значенням потрібно включити в діапазон 0.80-1.25.</li> <li>■ Як підтвердження критеріїв біоеквівалентності був проведений односторонній t-тест для C<sub>max</sub> і AUC. Лівий і правий хвости розраховувалися для нижньої і верхньої меж.</li> </ul> <p>Значення t<sub>max</sub> після п/ш та в/м введення порівнювали за допомогою непараметричного тесту Фрідмана.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	У цьому дослідженні брали участь 18 жінок-добровольців у віці від 20 до 39 років.
20. Результати ефективності	
21. Результати безпеки	<p>Що стосується безпеки, то препарат добре переносився як п/ш, так і в/м шляхом введення.</p> <p>Усі результати ЕКГ та вимірювання життєво важливих показників вважалися</p>

	<p>непримітними протягом усього дослідження. У декількох суб'єктів (22%) повідомлялося про головний біль, поширений побічний ефект, який можна пояснити пероральним контрацептивом. Шляхи введення спричиняли місцевий біль під час ін'єкції, не повідомлялося про місцеві реакції та не спостерігалось явних відмінностей щодо місцевої переносимості між двома шляхами введення.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>Висновки:          Це дослідження демонструє, що кінетичний профіль лМГ (ФСГ / ЛГ 1:1), введеного підшкірно та внутрішньом'язово у вигляді ін'єкційного розчину Меріонал здоровим жінкам-добровольцям, подібний в швидкості, ступені абсорбції та виведенні. Більше того, виходячи з даних цього дослідження, можна зробити висновок про біоеквівалентність Меріонала який вводиться підшкірно та внутрішньом'язово при врахуванні значень <math>AUC_t</math>, <math>C_{max}</math> і <math>t_{max}</math> ФСГ.          Результати безпеки припускають, що як підшкірні, так і внутрішньом'язові ін'єкції Меріонал є безпечними і добре переносяться здоровими добровольцями.</p>

Франко Дагліо      підпис

Технічний директор та уповноважена особа *М.П.*

8/14  
*Ковч*      *М.П.*




## REPORT about a clinical trial

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number)	Meriofert 75 IU Meriofert 150 IU
2. The applicant	IBSA Institut Biochimique SA
3. Manufacturer	IBSA Institut Biochimique SA
4. Conducted research:	yes + No if not, justify
1) the type of medicinal product for which the registration was carried out or is planned	Medicine by full file (autonomous file) With a known active ingredient
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	Comparative bioavailability of hMG after single dose, subcutaneous administration, of Merional® (IBSA) vs. Menopur® (Ferring) in healthy female volunteers Single centre, randomised, cross-over study  Study CRO-PK-02-79
6. Clinical trial phase	Phase I
7. The period of the clinical trial	from 07.06.02 to 03.11.02
8. Countries where the clinical trial was conducted	Switzerland
9. Number of subjects	18 healthy male volunteers
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Objectives: to compare the kinetic profiles of hMG (FSH/LH 1:1) after administration of the two study formulations, in healthy female volunteers.
11. Clinical trial design	Single centre, randomised, cross-over study
12. Basic inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <u>Sex</u>: females;</li> <li>&gt; <u>Age</u>: 18-40 years old;</li> <li>&gt; <u>BMI</u>: <math>18 \text{ kg/m}^2 &lt; \text{BMI} &lt; 30 \text{ kg/m}^2</math>;</li> <li>&gt; <u>Contraception</u>: use of combined oral contraceptives (estrogen/progestin) for at least 3 months before the start of the study;</li> <li>&gt; <u>Menstrual cycle</u>: history of normal cycle before the use of oral contraceptives;</li> <li>&gt; <u>Vital signs</u>: normal values of BP (100-139 mmHg systolic and 50-89 mmHg diastolic) and of HR (50-90 bpm), measured after 5 min of rest in the supine position;</li> </ul>

Subin

E/14  


	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; <u>Full comprehension</u>: ability to comprehend the full nature and purpose of the study, including possible risks and side effects; ability to co-operate with the Investigator and to comply with the requirements of the entire study;</li> <li>&gt; <u>Informed Consent</u>: signed written informed consent before inclusion into the study.</li> </ul>
13. The investigated drug, method of application, potency	Merional® vials containing 75 IU hMG (FSH/LH 1:1) 300 IU, subcutaneous injection
14. Comparison drug, dose, method of application, potency	Menopur® (Ferring Pharmaceuticals) vials containing 75 IU hMG (FSH/LH 1:1), 300 IU, subcutaneous injection
15. Concomitant therapy	<p>Illnesses occurring during the study period had to be regarded as AEs and each was documented on a separate "AE page" in the CRF.</p> <p>All medications administered to the volunteers during the study were reported in the CRF.</p>
16. Criteria for evaluating effectiveness	
17. Criteria for safety assessment	<p>Safety and general tolerability of the drug were based on the following assessments:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; monitoring of AEs</li> <li>&gt; local tolerability of the study formulation:</li> </ul> <p>presence of persistent redness, swelling and itching at the site of injection 12 h after each <u>sc</u> injection scored by the Investigator by means of a 4-point scale (0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe) volunteers' assessment by describing severity of the pain at the site of injection 12 and 24 h after each <u>sc</u> injection scored by means of a 4-point scale (0 = absent, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = severe) volunteers' assessment by describing duration of the pain at the site of injection 12 and 24 h after each <u>sc</u> injection scored by means of a 5-point scale (0 = absent, 1 = limited to time of injection, 2 = persisted for up to 1 h, 3 = persisted for 1 to 4 h, 4 = persisted for more than 4 h)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; SBP, DBP, HR performed at every visit</li> <li>&gt; ECG performed at screening and final visit</li> <li>&gt; routine haematology, blood chemistry, hormones and urinalysis laboratory tests performed, in fasting conditions, at screening. FSH test performed at visit 2 day 20 ± 1. The same analyses as for screening were repeated at the final visit with the exception of hormone test, virology and urine drug screening</li> </ul> <p>Haematology: RBC, WBC and leukocyte differential count, platelet count, haemoglobin, MCV, MCH, MCHC, haematocrit</p> <p>Blood Chemistry: Liver function test: total proteins, total bilirubin, alkaline phosphatase, AST, ALT, γ-GT</p> <p>Kidney function test: urea, creatinine, uric acid</p>

Subin  8/11

	<p>Electrolytes: sodium, potassium, calcium, chloride, inorganic phosphorus  Hormones: prolactin, morning cortisol, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH, FSH  Others: fasting glucose  Virology. HBs-Ag, HCV-Ab, HIV 1/2</p> <p>Urinalysis: complete urinalysis. Urine drug screening: presence of cannabinoids, opiates, cocaine, amphetamines, barbiturates, methadone and ecstasy.</p> <p>All clinical laboratory assays were performed by Gife, Switzerland with the inclusion of FSH serum concentration assay that was performed through a validated EIA method. Blood samples were immediately delivered to Gife and handled and analysed in place.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>Statistical methods:  data documented in this trial and the parameters measured were described using classic statistics: means, SD, CV(%), minimum and maximum values (for quantitative variables). Descriptive statistical analysis was performed using SAS® software version 8.2 for Windows®. Analysis of AUC<sub>t</sub>, AUC<sub>∞</sub>, and C<sub>max</sub> was based on the three methods described below. In order to achieve a better approximation to a normal distribution, parameters were logarithmically transformed before analysis. ANOVA (Latin-square) for a cross-over design with two treatments, two periods and 18 subjects was applied. A point estimate for the ratio of the test treatment relative to the reference treatment was calculated as the indicator of BE. The geometric mean of the individual "test/reference" ratios in % was presented as mean ratio. The 90% CI were calculated for all parameters. The acceptance criterion for BE was the following: the 90% CI of the ratio of the mean test to reference value had to be included within the acceptance limits 80-125%. As a confirmation of the BE criteria, a two one-sided t-test was carried out. The value of t<sub>max</sub> was compared by the non-parametric Friedman test (non-transformed data). Statistical comparisons on PK data were performed using the validated software Kinetica™ Version 4.1, Innaphase.</p>
<p>19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>The 18 enrolled volunteers aged 20 to 39 years. One subject was Asiatic, the others were Caucasians. The mean age was 27.89 ± 6.01 y, and BMI was 21.9 ± 2.13 kg/m<sup>2</sup></p> <p>The life style of the enrolled subjects were moderate smokers (5-9 cigarettes/day), 4 were light or moderate alcohol consumers, 15 used to drink tea or coffee (1-3 cups/day).</p> <p>All subjects were in good physical and mental health as determined on the basis of medical history and physical examination.</p> <p>None was taking concomitant medications.</p> <p>Screening vital signs, ECGs and laboratory analysis were normal at screening and are described in</p>

8/11  
Sebin W/11/3

14

	<p>paragraph 12.5.</p> <p>No relevant physical abnormalities were present at screening.</p> <p>Some minor deviations from the normal ranges in the individual laboratory assays were found. These deviations were estimated as not clinically relevant by the Investigator.</p>
20. Efficiency results	
21. Safety results	<p>No significant effect of treatment with Merional® or Menopur® on laboratory parameters, vital signs and ECGs was observed.</p> <p>Local tolerability of both Merional® and Menopur® was good.</p>
22. Conclusion	<p>Conclusions:</p> <p>Considering that for <math>C_{max}</math> and AUC the acceptance criterion for BE is a reference CI of 80-125% and that 90% CI for formulations A and B met the reference interval, the test formulation was proven to be bioequivalent to the reference. The two one-sided t-tests for <math>C_{max}</math> and AUC further confirm the equivalence between the two formulations. Analysis of <math>t_{max}</math> values leads to the same conclusions. The present study shows that the kinetic profile of FSH obtained either administering Merional® or Menopur® is very similar in rate and extent of absorption as well as of elimination, when administered in healthy female volunteers by sc route. Safety results indicate that test product is as well tolerated as the reference.</p>

IBSA Institut Biochimique S.A.

Dr. Franco Daglio  
 Technical Director and Qualified Person



Institut Biochimique SA  
 CH - 6903 Lugano

8/11  
 Scibin *[Signature]*

### ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Меріоферт 75 МО Меріоферт 150 МО
2. Заявник	ІБСА Інститут Біохімік СА
3. Виробник	ІБСА Інститут Біохімік СА
4. Проведені дослідження:	Так+ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) З відомою діючою речовиною
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Порівняльна біодоступність hMG після одноразового прийому препарату Merional® (IBSA) проти Menopur® (Ferring) у здорових жінок-добровольців Єдиний центр, рандомізоване, перехресне дослідження Дослідження CRO-РК-02-79
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I
7. Період проведення клінічного випробування	з 07.06.02 по 03.11.02
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швейцарія
9. Кількість досліджуваних	18 здорових жінок-добровольців
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі: для порівняння кінетичних профілів ЛМГ (ФСГ / ЛГ 1: 1) після введення двох досліджуваних складів у здорових добровольців жіночої статі.
11. Дизайн клінічного випробування	Єдиний центр, рандомізоване, перехресне дослідження
12. Основні критерії включення	Стать: жіноча; > Вік: 18-40 років; > ІМТ: 18 кг / м2 <ІМТ <30 кг / м2; > Контрацепція: використання комбінованих оральних контрацептивів (естроген / прогестин) принаймні за 3 місяці до початку дослідження; > Менструальний цикл: анамнез нормального циклу до застосування оральних

8/11  
Вєб'її  
СМН

	<p>контрацептивів;</p> <p>&gt; Життєво важливі ознаки: нормальні показники АТ (100-139 мм рт.ст. систолічного та 50-89 мм рт.ст. діастолічного) та ЧСС (50-90 уд. / хв), виміряні через 5 хв після відпочинку в положенні лежачи;</p> <p>&gt; Повне розуміння: здатність зрозуміти всю суть і мету дослідження, включаючи можливі ризики та побічні ефекти; здатність співпрацювати з дослідником та виконувати вимоги всього дослідження;</p> <p>&gt; Інформована згода: підписана письмова інформована згода перед включенням у дослідження.</p>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Меріонал® , що містять 75 МО hMG (ФСГ / ЛГ 1: 1), 300 МО, підшкірна ін'єкція
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Menopur® (Ferring Pharmaceuticals), що містить 75 МО hMG (ФСГ / ЛГ 1: 1), 300 МО, підшкірна ін'єкція
15. Супутня терапія	<p>Захворювання, що виникли протягом періоду дослідження, повинні були розглядатися як побічні реакції, і кожна з них була задокументована на окремій «сторінці побічних реакцій» в Формі звіту про захворювання.</p> <p>Всі ліки, які вводили добровольцям під час дослідження, були вказані у Формі історії хвороби.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпека та загальна переносимість препарату базувалися на таких оцінках:</p> <p>&gt; моніторинг побічних реакцій</p> <p>&gt; місцева переносимість препарата дослідження:</p> <p>наявність стійкого почервоніння, набряку та свербіжу в місці ін'єкції через 12 годин після кожної ін'єкції, оціненої дослідником за 4-бальною шкалою (0 = відсутність, 1 = легка, 2 = середня, 3 = важка) добровольці оцінка шляхом опису тяжкості болю в місці ін'єкції через 12 та 24 год після кожної ін'єкції підрахунку за допомогою 4-бальної шкали (0 = відсутній, 1 = легкий, 2 = помірний, 3 = тяжка оцінка добровольців шляхом опису тривалість болю в місці ін'єкції 12 та 24 год після кожної ін'єкції підраховували за 5-бальною шкалою (0 = відсутня, 1 = обмежена часом ін'єкції, 2 = зберігалася до 1 год, 3 = зберігався протягом 1-4 год, 4 = зберігався більше 4 год)</p> <p>&gt; систолічний кров'яний тиск, діастолічний кров'яний тиск, ЧСС виконуються під час кожного візиту</p> <p>&gt; ЕКГ, проведена під час скринінгу та останнього візиту</p>

8/11  
 Levina  
 [Signature]

	<p>&gt; рутинна гематологія, хімія крові, гормони та аналіз сечі, проведені в умовах голодування на скринінгу. Тест на ФСГ, проведений під час відвідування 2 дня <math>20 \pm 1</math>. Ті самі аналізи, що і для скринінгу, повторювались під час останнього візиту, за винятком гормонального тесту, вірусології та скринінгу лікарських засобів.</p> <p>Гематологія: еритроцити, лейкоцити та диференціальна кількість лейкоцитів, кількість тромбоцитів, гемоглобін, гематокрит.</p> <p>Хімія крові:</p> <p>Тест функції печінки: загальний білок, загальний білірубін, лужна фосфатаза, аспартат амінотрансфераза, аланін амінотрансфераза, у-глутаміл транспептидаза.</p> <p>Тест функції нирок: сечовина, креатинін, сечова кислота.</p> <p>Електроліти: натрій, калій, кальцій, хлорид, неорганічний фосфор.</p> <p>Гормони: пролактин, ранковий кортизол, Т3, Т4, ТТГ, ФСГ.</p> <p>Інші: вірусологія глюкози натще, HBs-Ag, HCV-Ab, ВІЛ 1/2</p> <p>Аналіз сечі: повний аналіз сечі. Скринінг сечових препаратів: наявність каннабіноїдів, опіатів, кокаїну, амфетамінів, барбітуратів, метадону та екстазу.</p> <p>Усі клінічні лабораторні аналізи проводив Gife, Швейцарія, з включенням аналізу концентрації ФСГ у сироватці крові, який проводився за допомогою перевіреного методу EIA. Зразки крові негайно доставляли до Gife, обробляли та аналізували на місці.</p>
18. Статистичні методи	<p>Дані, задокументовані в цьому дослідженні, та вимірювані параметри описувались за допомогою класичної статистики: середнє значення, SD, CV (%), мінімальні та максимальні значення (для кількісних змінних). Описовий статистичний аналіз проводили за допомогою програмного забезпечення SAS® версії 8.2 для Windows®. Аналіз AUC<sub>t</sub>, AUC та C<sub>max</sub> базувався на трьох методах, описаних нижче. Для того, щоб досягти кращого наближення до нормального розподілу, параметри перед аналізом були логарифмічно перетворені. ANOVA (латино-квадрат) було застосовано для схрещеного дизайну з двома процедурами, двома періодами та 18 предметами. Точкову оцінку відношення випробуваного лікування відносно еталонного лікування обчислювали як показник БЕ. Середнє геометричне співвідношення окремих тестів / еталонів у%</p>

804  
 804  
 804

	<p>було представлено як середнє співвідношення. Для всіх параметрів розраховували 90% СІ. Критерієм прийнятності для БЕ було наступне: 90% СІ відношення середнього тесту до еталонного значення повинен бути включений в межі прийнятності 80-125%. Як підтвердження критеріїв БЕ було проведено двостороннє t-тестування. Значення <math>t_{max}</math> порівнювали за допомогою непараметричного тесту Фрідмана (неперетворені дані). Статистичне порівняння даних ПК проводили з використанням перевіреного програмного забезпечення Kinetica™ версії 4.1, Innaphase.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>18 зареєстрованих добровольців у віці від 20 до 39 років. Один суб'єкт був азіатським, інші - кавказцями. Середній вік становив <math>27.89 \pm 6.01</math> року, а ІМТ - <math>21,9 \pm 2,13</math> кг / м<sup>2</sup>. Стилем життя тих, хто навчався, були середньо курці (5-9 сигарет / день), 4 - споживачі легкого або помірного алкоголю, 15 - пили чай або каву (1-3 чашки / день). Усі випробовувані мали хороше фізичне та психічне здоров'я, як це було визначено на основі історії хвороби та фізичного обстеження. Ніхто не приймав сунутні ліки. Скринінг життєвих показників, ЕКГ та лабораторний аналіз були нормальними при скринінгу та описані в параграфі 12.5. Жодних відповідних фізичних відхилень при скринінгу не було. В окремих лабораторних дослідженнях були виявлені незначні відхилення від норми. Ці відхилення були оцінені як не клінічно значущі для дослідника.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Не спостерігали значного впливу лікування Меріоналом® або Менопуром® на лабораторні показники, життєві показники та ЕКГ. Місцева переносимість як Merional®, так і Menopur® була хорошою.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Враховуючи, що для <math>C_{max}</math> та АUC критерієм прийнятності для БЕ є еталонний СІ 80-125% і що 90% ДІ для складів А та В відповідали еталонному інтервалу, було доведено, що досліджуваний склад біоеквівалентний еталонному. Два односторонні t-тести для <math>C_{max}</math> та АUC додатково підтверджують еквівалентність між двома складами. Аналіз значень <math>t_{max}</math> приводить до тих самих висновків. Дане дослідження показує, що кінетичний профіль ФСГ, що входить до складу препарату Меріонал® або Менопур®, дуже схожий за частотою та ступенем</p>

8/4  
 Levii. *[Signature]*



	всмоктування, а також елімінації при введенні здоровим жінкам -добровольцям шляхом підшкірного введення. Результати безпеки свідчать про те, що випробуваний препарат переноситься так само добре, як і еталонний.
--	--

Франко Дагліо      підпис

Технічний директор та уповноважена особа М.П.

801  
Sevici      Шум

## REPORT about a clinical trial

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number)	Meriofert 75 IU Meriofert 150 IU
2. The applicant	IBSA Institut Biochimique SA
3. Manufacturer	IBSA Institut Biochimique SA
4. Conducted research:	yes + No if not, justify
1) the type of medicinal product for which the registration was carried out or is planned	Medicine by full file (autonomous file) With a known active ingredient
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	A prospective, randomized, controlled clinical study on the assessment of tolerability and of clinical efficacy of MERIONAL® (hMG-IBSA) administered subcutaneously versus MERIONAL® administered intramuscularly in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH) in an ART programme (IVF). STUDY 001F/HMG06
6. Clinical trial phase	Phase III
7. The period of the clinical trial	from Dec 14, 2001 (FPI) to April 1, 2005 (LPO)
8. Countries where the clinical trial was conducted	Switzerland
9. Number of subjects	No. of subjects entered: 160 patients planned;  (Planned and analysed) 168 randomised (83 to im, 85 to sc treatment) started GnRH-agonist downregulation;  163 completed successfully down-regulation, started Merional® (80 im, 83 sc) and were submitted to analysis.
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Objectives: 1) the evaluation of the clinical efficacy (in terms of oocytes recovered) of sc vs im Merional®; 2) the evaluation of local and systemic tolerability of sc vs im Merional®
11. Clinical trial design	A prospective, randomized, controlled clinical study on the assessment of tolerability and of clinical efficacy of MERIONAL® (hMG-IBSA) administered subcutaneously versus MERIONAL® administered intramuscularly in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH) in an ART programme (IVF).
12. Basic inclusion criteria	Female patients aged 20 to 40 years, undergoing ovarian stimulation for the purposes of oocyte retrieval in an ART programme, with BMI in the range 20-28 kg/m <sup>2</sup> , and with an early follicular phase FSH level < 9 IU/l.
13. The investigated drug, method of	Human hp-Menopausal Gonadotrophin (Merional®)

*Subin J.B.* *8/14*  
*Ulyana*

application, potency	<p>Merional<sup>®</sup> 75 IU/vial is a purified preparation of menotropin, containing 75 IU of follicle stimulating hormone (FSH) activity and 75 IU of luteinising hormone (LH) activity.</p> <p>Patients were randomized to receive either Merional<sup>®</sup> administered subcutaneously or Merional<sup>®</sup> administered intramuscularly according to a computer generated randomisation list.</p> <p>The dose regimen chosen for ovulation induction was selected on the basis of patient's age and basal plasma FSH. In patients who never underwent stimulation previously, those under 35 years were to receive 150 IU daily, those 35-40 years were to receive 225 IU to 300 IU daily, according to the hormonal ovarian status. The starting dose for patients who had undergone previous cycles was to be determined according to previous response.</p> <p>The dosage was to be adjusted by the investigator starting from Day 7, according to the ovarian response, monitored by means of clinical examination, serum oestradiol levels and by ultrasonographic measurement of mean follicular diameter.</p>
14. Comparison drug, dose, method of application, potency	-
15. Concomitant therapy	<p>Illnesses occurring during the study period had to be regarded as AEs and each was documented on a separate "AE page" in the CRF.</p> <p>All medications administered to the volunteers during the study were reported in the CRF.</p>
16. Criteria for evaluating effectiveness	<ul style="list-style-type: none"> <li>- number of oocytes recovered (Primary endpoint)</li> <li>- day of oocyte collection</li> <li>- oestradiol AUC0-t and CMAX</li> <li>- total dose of gonadotrophin (or n° of vials and n° of vials/day),</li> <li>- number of mature follicles (follicles <math>\geq</math> 16 mm in diameter) on hCG day (or one day earlier),</li> <li>- number of fertilized eggs*</li> <li>- clinical pregnancy rate</li> </ul>
17. Criteria for safety assessment	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AEs (onset, severity, duration, drug relationship, seriousness, action/treatment required)</li> <li>- OHSS risk (ovarian enlargement <math>&gt;10</math> cm, or follicular development in excess of <math>&gt;20</math> follicles, <math>17\beta</math>-oestradiol levels <math>&gt;10,000</math> pmol/l)</li> <li>- local tolerability at the injection site</li> <li>- haematological and biochemical laboratory test</li> <li>- patient overall wellbeing</li> </ul>
18. Statistical methods	<p>Descriptive statistics were produced for demographic and physiologic data. Comparability of the treatment groups at baseline was assessed by Student t-test and <math>\chi^2</math>, as appropriate. The primary outcome variable, number of collected oocytes, was used to test equivalence according to Schuirmann test (two one-sided interval hypothesis test procedure), and to define its 90%CI, with treatments considered equivalent in case of differences not exceeding <math>\pm 20\%</math>. The same statistical approach was applied to secondary outcome variables: day of oocyte collections, number of mature follicles (<math>\geq 16</math> mm) on hCG Day, AUC0-t of <math>17\beta</math>-oestradiol (calculated according to trapezoidal rule and adjusted with respect to baseline), CMAX of <math>17\beta</math>-</p>

38

Subin I.C. *[Signature]* 8/4

	<p>oestradiol, total dose of gonadotrophin. Between treatment differences for all continuous efficacy variables showing normal data distribution was tested by unpaired Student-t-test, while in presence of non-normal value distribution, the non parametric Mann-Whitney U test was used. Between treatment differences of binomial efficacy variables (pregnancy rate, foetal heart beat rate) were tested by <math>\chi^2</math> test. According to study protocol, the analysis of the primary end-point was carried out in all treated patients, with missing values for patients not submitted to oocytes collection replaced by zero. In addition, a confirmatory analysis of the primary end-point was carried out in all patients completing the study with oocyte collection, i.e. after exclusion of the 7 and 6 patients treated with im and sc hMG, respectively, who did not undergo oocytes collection.</p>
<p>19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>Demography and baseline characteristics are given in individual Patient Data Listings no. 2.1</p>
<p>20. Efficiency results</p>	<p>The two treatment groups were well balanced as for demographic and baseline characteristics, except for the lesser number of previous unsuccessful IVF cycles in the sc treatment group (0.48 on the average) than in the im treatment group (0.76 on average), with statistically significant between treatment differences at Mann-Whitney U test (<math>p &lt; 0.05</math>). The two groups were proven to be equivalent as for the primary study endpoint (number of oocytes collected) both in the total population of treated patients as well as in the subgroup of patients completing the study.</p> <p>In addition, the two groups were shown to be equivalent as for the secondary study endpoints day of oocyte collection and number of mature follicles on hCG Day, while equivalence as for <math>17\beta</math>-oestradiol AUC<sub>0-t</sub> and CMAX as well as for total Merional® intake could not be demonstrated, since for all three variables the null hypothesis of non-equivalence as for the 5% LL could not be rejected. Binomial efficacy variables (pregnancy and foetal heart beat rate) were similarly frequent in the two groups, with between treatment differences far from significant at <math>\chi^2</math> test. Quantitative efficacy variables (number of collected oocytes, day of oocytes collection, number of mature follicles, number of fertilized eggs, <math>17\beta</math>-oestradiol CMAX, and total Merional® intake) were not consistent with equivalence analysis results as for day of oocyte collection, significantly (<math>p &lt; 0.05</math>) shorter in the sc (13.82 days on average) than in the im group (14.58 days on average), and for <math>17\beta</math>-oestradiol CMAX, non significantly different in the two groups, while a significantly (<math>p &lt; 0.01</math>) lesser Merional® intake in the sc (2168.6 IU on average) than in the im group (2595.09 on average) was confirmed.</p>
<p>21. Safety results</p>	<p>Incidence of treatment-emerging AEs was limited and not different in the two groups (2.4% vs 3.7% of the 83 and 80 patients exposed to sc and im treatment, respectively), with AEs possibly or definitely related to study medication occurred in 1 and 2 patients, respectively, and serious AEs in 2 patients in the im group and 1 in the sc group.</p> <p>No between treatment differences in mean values and changes of haematology and blood chemistry tests or in the frequency distribution of modifications to abnormal findings at follow-up</p>

8/4  
 30/11/16  
 Y.M.M.

	<p>assessment vs baseline were apparent. No between treatment differences in the frequency of well-being classes was seen, with full wellbeing highly prevalent and mildly unwell condition generally accounting for remaining cases in both groups. No statistically significant between treatment differences were apparent as for the frequency of OHSS or OHSS risk.</p> <p>Pain at injection site was complained of only in the im group (13.9% of patients), with a statistically highly significant between treatment difference (<math>p &lt; 0.001</math>).</p>
22. Conclusion	<p>The results of the study support the use of Merional® by sc injection, in view of the demonstrated therapeutic equivalence and better local tolerability vs the standard im injection, and of the expected patient benefit connected with self-administration of the product.</p>

Dr. Franco Daglio  
 Technical Director and Qualified Person



Institut Biochimique SA  
 CH - 6903 Lugano

8/4  
 Subin J.E. *[Signature]*

### ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Меріоферт 75 МО Меріоферт 150 МО
2. Заявник	ІБСА Інститут Біохімік СА
3. Виробник	ІБСА Інститут Біохімік СА
4. Проведені дослідження:	Так+ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) З відомою діючою речовиною
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Проспективне, рандомізоване, контрольоване клінічне дослідження з оцінки переносимості та клінічної ефективності MERIONAL® (hMG-IBSA), що вводиться підшкірно, порівняно з MERIONAL®, що вводиться внутрішньом'язово жінкам, які проходять контрольовану гіперстимуляцію яєчників (СЯ) за програмою АРТ (ЕКО). Дослідження 001F / HMG06
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 14 грудня 2001 р. (FPI) до 1 квітня 2005 р. (LPO)
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швейцарія
9. Кількість досліджуваних	Кількість учасників: 160 пацієнтів заплановано; (Планується та аналізується) 168 рандомізованих (83 для в/м, 85 для п/ш лікування) розпочато зниження регуляції GnRH-агоністів; 163 успішно завершили зниження регуляції, запустили Merional® (80 мкм, 83 п/ш) і були подані на аналіз.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Цілі: 1) оцінка клінічної ефективності (щодо відновлених ооцитів) п/ш проти в/м Merional®; 2) оцінка місцевої та системної переносимості п/ш проти в/м Merional®
11. Дизайн клінічного випробування	Проспективне, рандомізоване, контрольоване клінічне дослідження з оцінки переносимості та клінічної ефективності MERIONAL® (hMG-IBSA), що вводиться підшкірно, порівняно з MERIONAL®, що вводиться внутрішньом'язово жінкам, які проходять

8/14  
Зубін І.С. Шубин

	контрольовану гіперстимуляцію яєчників (СЯ) за програмою ART (ЕКО).
12. Основні критерії включення	Пацієнтки у віці від 20 до 40 років, які проходять стимуляцію яєчників з метою вилучення яйцеклітин за програмою ART, з ІМТ в діапазоні 20-28 кг / м <sup>2</sup> та з рівнем фолікулярної фази рівень ФСГ <9 МО / л.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Гнадотропін людини в клімактеричному періоді (Merional®) Merional® 75 МО / флакон - це очищений препарат менотропіну, що містить 75 МО активності фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) та 75 МО активності лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Пацієнтів рандомізували для прийому препарату Меріонал®, введеного підшкірно, або Меріонала®, що вводився внутрішньом'язово, згідно з комп'ютерним списком рандомізації. Режим дози, обраний для індукції овуляції, був обраний на основі віку пацієнта та базального рівня ФСГ у плазмі крові. У пацієнтів, які раніше ніколи не проходили стимуляцію, особи віком до 35 років мали отримувати 150 МО щодня, а ті, хто мав 35-40 років, повинні отримувати від 225 МО до 300 МО щодня відповідно до гормонального стану яєчників. Початкову дозу для пацієнтів, які пройшли попередні цикли, слід було визначати відповідно до попередньої відповіді. Дозування слід було регулювати дослідником, починаючи з 7-го дня, залежно від реакції яєчників, моніторингу за допомогою клінічного обстеження, рівня естрадіолу в сироватці крові та шляхом ультразвукового вимірювання середнього діаметра фолікула.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	-
15. Супутня терапія	Захворювання, що виникли протягом періоду дослідження, повинні були розглядатися як побічні реакції, і кожна з них була задокументована на окремій «сторінці побічних реакцій» в Формі звіту про захворювання. Всі ліки, які вводили добровольцям під час дослідження, були вказані у Формі історії хвороби.
16. Критерії оцінки ефективності	- Кількість відновлених ооцитів (первинна кінцева точка); - день збору ооцитів; - естрадіол AUC <sub>0-t</sub> та C <sub>MAX</sub> ; - загальна доза гонадотропіну (або n ° флаконів і n ° флаконів / день); - кількість зрілих фолікулів (фолікулів ≥ 16 мм у діаметрі) в день ХГЧ (або на день раніше); - кількість запліднених яєць; - клінічний рівень вагітності.
17. Критерії оцінки безпеки	- ПР (початок, тяжкість, тривалість, взаємозв'язок з наркотиками, серйозність, дія / лікування вимагається); - ризик СГЯ (збільшення яєчників > 10 см або фолікулярний розвиток понад; > 20 фолікулів, рівні 17β-естрадіолу > 10000 ммоль / л);

8/4  
Севін І.В. Шубина

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- місцева переносимість у місці ін'єкції;</li> <li>- гематологічне та біохімічне лабораторне дослідження;</li> <li>- загальне самопочуття пацієнта.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Для демографічних та фізіологічних даних була складена описова статистика. Порівнянність груп лікування на початковому етапі оцінювали за t-критерієм Стюдента та <math>\chi^2</math>, за необхідності.</p> <p>Первинна змінна результату, кількість зібраних ооцитів, була використана для перевірки еквівалентності за тестом Шурмана (процедура двостороннього інтервального випробування гіпотези) та визначення його 90% ДІ, при цьому лікування вважалось еквівалентним у випадку відмінностей, що не перевищували <math>\pm 20\%</math>. Той самий статистичний підхід застосовувався до вторинних змінних результатів: день збору ооцитів, кількість зрілих фолікулів (<math>\geq 16</math> мм) на день hCG, AUC0-t 17<math>\beta</math>-естрадіолу (розрахований згідно з трапецієподібним правилом та скоригований відносно вихідного рівня), CMAX 17<math>\beta</math>-естрадіолу, загальна доза гонадотропіну. Між різницею в лікуванні для всіх безперервних змінних ефективності, що показують нормальний розподіл даних, тестували неспарений t-тест Стюдента, тоді як за наявності ненормального розподілу величин використовували непараметричний U-тест Манна-Уїтні. Між терапевтичними відмінностями біноміальних показників ефективності (частота вагітності, частота серцевих скорочень плода) тестували за допомогою тесту <math>\chi^2</math>. Згідно з протоколом дослідження, аналіз первинної кінцевої точки проводили у всіх пролікованих пацієнтів, при цьому відсутні значення для пацієнтів, не поданих на збір ооцитів, замінили на нуль. Крім того, був підтверджений аналіз первинної кінцевої точки у всіх пацієнтів, які завершили дослідження збір ооцитів, тобто після виключення 7 та 6 пацієнтів, які отримували im і sc hMG відповідно, які не проходили збір ооцитів.</p>
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Демографія та базові характеристики наведені в окремих Списках даних пацієнтів №. 2.
20. Результати ефективності	<p>Дві групи лікування були добре збалансованими як за демографічними показниками, так і за вихідними характеристиками, за винятком меншої кількості попередніх невдалих циклів ЕКО у групі лікування СК (в середньому 0,48), ніж у групі лікування (в середньому 0,76), причому статистично значущі між різницею в лікуванні у Манна- U-тест Уїтні (<math>p &lt; 0,05</math>). Було доведено, що ці дві групи є еквівалентними щодо первинної кінцевої точки дослідження (кількість зібраних ооцитів) як у загальній популяції лікуваних пацієнтів, так і в підгрупі пацієнтів, які завершили дослідження.</p> <p>Крім того, було показано, що ці дві групи є еквівалентними як для дня збору вторинних ооцитів вторинного дослідження, так і для кількості зрілих</p>

Зеліч І.Є. Шурман 6/4



	<p>фолікулів на день hCG, тоді як еквівалентність як для 17<math>\beta</math>-естрадіолу AUC0-t та CMAX, так і для загального споживання Merional® не може бути продемонстровано, оскільки для всіх трьох змінних значення гіпотезу про нееквівалентність щодо 5% LL не можна було відкинути. Біноміальні показники ефективності (вагітність та частота серцевих скорочень плода) були такими ж частими у двох групах, причому різниця між терапією була далеко не значною при тесті <math>\chi^2</math>. Кількісні змінні ефективності (кількість зібраних ооцитів, день збору ооцитів, кількість зрілих фолікулів, кількість запліднених яйцеклітин, 17<math>\beta</math>-естрадіолу CMAX та загальне споживання Merional®) не узгоджуються з результатами аналізу еквівалентності, як для дня збору ооцитів, суттєво (<math>p &lt; 0,05</math>) коротше у скринінгу (в середньому 13,82 дня), ніж у групі ім (у середньому 14,58 днів), і для 17<math>\beta</math>-естрадіолу CMAX, що не суттєво відрізняється в дві групи, тоді як значно (<math>p &lt; 0,01</math>) менший прийом Merional® у СК (2168,6 МО на середній), ніж у групі в/м (в середньому 2595,09).</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Частота ПР, що виникали при лікуванні, була обмеженою і не відрізнялась у двох групах (2,4% проти 3,7% із 83 та 80 пацієнтів, які зазнали лікування СК та ВМ відповідно), причому НЕ, можливо, або певно пов'язані з досліджуваними препаратами, мали місце у 1 та 2 пацієнти відповідно та серйозні недуги у 2 пацієнтів у групі в/м і 1 у групі п/ш.</p> <p>Відсутність різниці між середніми значеннями та змінами гематологічних та хімічних показників крові та частотним розподілом модифікацій аномальних результатів під час подальшого оцінювання та вихідних показників не було очевидним. Не було помічено різниці між частотою курсів добробуту в лікуванні, причому повне самопочуття було дуже поширеним та погіршувало стан, як правило, враховуючи решту випадків в обох групах. Не було виявлено статистично значущих відмінностей у лікуванні щодо частоти СГЯ або ризику СГЯ.</p> <p>На біль у місці ін'єкції скаржились лише в групі в/м (13,9% пацієнтів), причому статистично високо достовірне значення різниці в лікуванні (<math>p &lt; 0,001</math>).</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Результати дослідження підтверджують використання Merional® шляхом п/ш ін'єкцій, враховуючи продемонстровану терапевтичну еквівалентність та кращу місцеву переносимість порівняно зі стандартною внутрішньовенною ін'єкцією, а також очікувану користь для пацієнта, пов'язану з самостійним введенням препарату.</p>

Франко Дагліо *підпис*

Технічний директор та уповноважена особа *М.П.*

*Кельці І.Є. Шум 8/4*

## REPORT about a clinical trial

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number)	Meriofert 75 IU Meriofert 150 IU
2. The applicant	IBSA Institut Biochimique SA
3. Manufacturer	IBSA Institut Biochimique SA
4. Conducted research:	yes + No if not, justify
1) the type of medicinal product for which the registration was carried out or is planned	Medicine by full file (autonomous file) With a known active ingredient
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	Safety and efficacy study comparing a new hMG formulation (hMG-IBSA) to a reference product (Menopur®) in patients undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilisation (IVF) Study No: 10EU/hMG02 Eudract No: 2010-021021-13
6. Clinical trial phase	Phase III
7. The period of the clinical trial	from 05MAR2011 to 10APR2013
8. Countries where the clinical trial was conducted	Switzerland
9. Number of subjects	Planned: 272 patients to provide 250 evaluable patients allowing for drop-outs (125 per treatment group). Randomised: 270 patients (135 in both treatment groups).
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	This prospective, single blind, randomised, parallel-group, multicentre, two arm study was designed to compare the clinical efficacy and the safety of hMG-IBSA to Menopur for controlled ovarian stimulation in IVF. Patients enrolled in a standard IVF protocol were eligible for the study. Those who expressed an interest in participating provided informed consent and were screened.
11. Clinical trial design	This prospective, single blind, randomised, parallel group, multicentre, two arm study was designed to compare the clinical efficacy and the safety of hMG IBSA to Menopur for controlled ovarian stimulation in IVF.
12. Basic inclusion criteria	<input type="checkbox"/> Women undergoing ovarian stimulation for IVF with the following characteristics:

*Swiss I.C. Urdony*

	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Able and willing to sign the Patient Consent Form and adhere to the study visitation schedule;</li> <li><input type="checkbox"/> &gt;18 and &lt;40 years old;</li> <li><input type="checkbox"/> BMI between 18 and 30 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li><input type="checkbox"/> less than 3 previously completed IVF cycles (i.e. completed cycle = egg recovery);</li> <li><input type="checkbox"/> basal FSH &lt;10 IU/L and E2 &lt;80 pg/ml (~290 pmol/l);</li> <li><input type="checkbox"/> Within 12 months of the beginning of the study, uterine cavity consistent with expected normal function as assessed through transvaginal ultrasound, hysterosalpingogram, sonohysterogram or hysteroscopic examination;</li> <li><input type="checkbox"/> Successful down-regulation performed with a standard GnRH-Agonist long protocol (Criteria for successful down-regulation: endometrial thickness &lt; 7mm or serum E2 level <input type="checkbox"/> 50 pg/ml (~185 pmol/l).</li> </ul>
<p>13. The investigated drug, method of application, potency</p>	<p>Human hp-Menopausal Gonadotrophin (Merional<sup>®</sup>) 75 IU/vial, subcutaneous (s.c.) injection Compliance with the starting dose (i.e. 150 IU for patients aged 35 years or younger and 225 IU for patients older than 35) was assessed</p>
<p>14. Comparison drug, dose, method of application, potency</p>	<p>Menopur (Ferring), 75 IU/vial, subcutaneous (s.c.) injection</p>
<p>15. Concomitant therapy</p>	<p>Concomitant treatment medications were considered in the determination of eligibility for each potential patient. Concomitant treatments were in general not be permitted unless part of a long-term treatment regimen, and determined not to interfere with the trial medications. In each case, the use of any concomitant treatment was recorded.</p> <p>Non-reproductive hormones that were prescribed for long term conditions (e.g. thyroid replacement), antibiotics, analgesics, pre-natal vitamins, folic acid supplements, low dose aspirin, and metformin were all permitted if prescribed and used in standard doses. Over-the-counter (OTC) herbal and vitamin supplements were also permitted. All medications used by each patient were listed, reviewed, and approved by an on-site Investigator.</p>
<p>16. Criteria for evaluating effectiveness</p>	<p>For each patient, the study comprised a screening visit and up to seven subsequent visits. If the pregnancy outcome form was not returned within 15 days of the expected delivery date, patients also received a follow-up telephone call.</p>
<p>17. Criteria for safety assessment</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AEs (onset, severity, duration, drug relationship, seriousness, action/treatment required)</li> <li>- OHSS risk (ovarian enlargement &gt;10 cm, or follicular development in excess of &gt;20 follicles, 17β-oestradiol levels &gt;10,000 pmol/l)</li> <li>- local tolerability at the injection site</li> <li>- haematological and biochemical laboratory test</li> </ul>

Subin J.C. *[Signature]* 8/4

	<p>- patient overall wellbeing</p> <p>SAE occurred during the study were expected and in line with the frequency observed in other studies. The analysis did not raise any safety concern related to the study treatment.</p>
<p>18. Statistical methods</p>	<p>The ITT (i.e. all the patients receiving at least one dose of test product) was the primary population for the efficacy analyses. Analyses were also performed on the Per Protocol (PP) population (i.e. all the patients who underwent OPU), as well as the population who became pregnant.</p> <p>The total number of oocytes retrieved 34-36 hours after hCG administration was used to test non-inferiority of hMG-IBSA versus Menopur. Least-squares means and their associated standard errors were used to calculate the 95% confidence interval of the difference between the two groups. If the lower bound of the 95% confidence interval of the difference between means (hMG-IBSA minus Comparator) was greater than -2.1, then hMG-IBSA was considered to be not-inferior to the comparator.</p> <p>Once the analysis of variance performed, in order to organize and summarize the results of the analyses, an ANOVA table was performed. A multivariate analysis of variance was used to calculate the 95% Confidence Interval for the difference between treatment groups using investigational centre, women's age and body mass index as covariates. The primary effectiveness analysis including the main effects (treatment and investigational centre) was repeated with the addition of a treatment group by centre interaction term.</p> <p>For secondary continuous variables, statistical analyses were performed using analysis of variance (ANOVA) models with factor for treatment group (hMG-IBSA versus Menopur). For ordered categorical variables, the effect of treatment group was analysed using the Cochran-Mantel-Haenszel test, while for non-ordered categorical variables by means of the Fisher's exact test. Incidence of AEs was compared using Fisher's exact test comparisons of hMG-IBSA versus Menopur.</p> <p>All statistical calculations were performed with SAS® software.</p>
<p>19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>The two treatment groups were generally well matched for demographic characteristics. In both groups, the majority (&gt;93.3%) of patients were Caucasian and the mean age was approximately 33 years. Mean BMI values were also similar in the two groups (23.7 kg/m<sup>2</sup> versus 23.5 kg/m<sup>2</sup> in the hMG-IBSA and Menopur groups, respectively), and ranged from 17.0 to 30.0 kg/m<sup>2</sup>.</p>
<p>20. Efficiency results</p>	<p>The ITT population included 270 patients, of whom 259 had oocytes retrieval performed. Overall, the HMG-IBSA and Menopur group were well matched in terms of</p>

*Subin J.E. Yip*

	<p>baseline demographic characteristics. The mean age of patients was approximately 33 years in each treatment group, with a BMI of 23.5 kg/m<sup>2</sup> and &gt;93% of patients in each group were Caucasian. The patients were generally healthy and were considered representative of the patient population undergoing IVF treatment. No notable differences between the treatment groups in infertility history, infertility diagnostic variables, infertility classification, gynaecological examination, mean basal FSH and E2 levels, prior and concomitant pathology and prior and concomitant medication use were reported. The mean duration of infertility was 49.7 month in the hMG-IBSA group and 45.5 months in the Menopur group and 'male factor' was the most frequently reported cause of infertility (around 60% of patients in each group).</p> <p>In the ITT population, the total number of oocytes retrieved was statistically significantly higher in the hMG-IBSA group compared to the Menopur group (11.6 ± 6.6 in the hMG-IBSA group and 9.7 ± 5.9 in the Menopur group). However, because the study was designed to show Non-inferiority of hMG-IBSA compared to Menopur and since the lower bound of the 95% Confidence Interval observed (0.43) was greater than the predefined non-inferiority margin of -2.1, the non-inferiority of hMG-IBSA compared to Menopur was established. Similar results were obtained for the PP population (12.3 ± 6.2 in the hMG-IBSA group and 10.1 ± 5.7 in the Menopur group), with a lower bound of the 95% CI equal to 0.68.</p> <p>Multiple regression modelling demonstrated that the number of oocytes retrieved was influenced by the study sites and the BMI of the patients.</p> <p>A statistically significant difference between the treatment groups were reported for the duration of the stimulation (that was shorter in the hMG-IBSA group), for the total number of oocytes fertilised (higher in the hMG-IBSA group). However, the units of drug needed to retrieve one single oocyte were equivalent in both treatment groups.</p> <p>Embryo quality resulted to be equivalent in the two treatment groups.</p> <p>No statistically significant differences between the treatment groups were reported for any other the secondary efficacy endpoints (i.e. fertilisation rate, cleavage rate, mean implantation rate, positive β-hCG test rate, clinical pregnancy rate).</p> <p>No statistically significant differences between the treatment groups were reported for delivery and live births rate, abortion rate as well as for the new-born efficacy parameters (including gestational age at delivery, baby weight, singleton and multiples rate).</p>
21. Safety results	The total number of AEs and the proportion of patients experiencing AEs were comparable between the two treatment groups (221 events in 42.2% of patients in the

Lucia J.E. *[Signature]*  
 4/10/15

HMG-IBSA group and 208 events in 43.7% of patients in the Menopur group).

Based on SOC, the most frequently reported AEs were gastrointestinal disorders (25.2% and 23.7% in the HMG-IBSA and Menopur groups, respectively), with abdominal distension, abdominal pain and nausea the more reported events, with similar frequency in both groups.

The second most frequently reported AEs were nervous system disorders (23.7% in the HMG-IBSA group and 26.7% in the Menopur group). The most reported individual AE being headache (21.5% in the HMG-IBSA group and 23.0% in the Menopur group).

There was no statistically significant difference between the two treatment groups for the most frequently reported AEs, except for vascular disorders, mainly related to hot flushes, which were more often reported in the hMG-IBSA group. The majority of AEs in both treatment groups were mild in intensity, with only 1 severe AEs reported in both the HMG-IBSA and Menopur groups.

The frequency and incidence of treatment-related AEs (144 and 127, respectively), and the proportions of patients experiencing these events (17.0% and 18.5%, respectively) were comparable between the HMG-IBSA and Menopur groups.

The most frequently reported treatment-related AEs based on SOC were adverse events associated with gastrointestinal disorders (abdominal pain, abdominal distension and nausea): 8.9% of the patients in both treatment groups.

The next most frequently reported AEs were related to nervous system disorders (prevalently headache and dizziness), which were equally reported in both groups (12.6%).

Fatigue and malaise were also reported in both treatment groups with the same frequency, while hot flushes were reported more frequently in the hMG-IBSA group.

All the other PTs were reported by <2% of patients in each treatment group.

No statistically significant difference in the proportion of patients experiencing SAEs was reported between the HMG-IBSA and Menopur groups (5.9% in both treatment groups). Only 4 events in 3 patients in the hMG-IBSA group (abdominal pain lower, constipation, ovarian hyperstimulation and ovarian torsion) were considered related to the study drug. In the Menopur group, only one case of OHSS was considered related to the study drug.

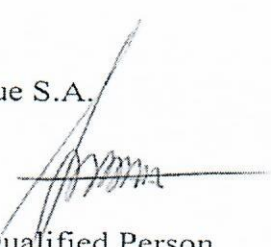
Follow-up data were collected for 95 patients: 45 for the hMG-IBSA group and 50 for the Menopur group. Ten patients in both treatment groups reported the onset of at least one adverse event during the gestation period, with no statistically significant difference between the two groups. As expected, the majority of events were related to the pregnancy, puerperium and perinatal conditions

Subiu J. E. *[Signature]* 8/11/15

	<p>SOC. All the Adverse Events were considered Non Serious. Information about 117 babies (57 in the hMG-IBSA group and 60 in the Menopur group) was therefore available. Only two babies (3.5%) in the hMG-IBSA group and 1 (1.7%) in the Menopur group reported abnormalities at birth.</p> <p>Tolerability at injection site resulted to be very good in both treatment groups, with few patients reporting pain, redness, tenderness or itching. In those cases reporting pain, the intensity was mainly mild and limited to the time of injection.</p> <p>At the pre-study visit and on the day of hMG treatment start, <math>\geq 97\%</math> of patients in each treatment group were considered very healthy, with no notable differences reported between the two groups. Patient wellbeing remained high throughout the study in both treatment groups, with only 17% of patients in the hMG-IBSA group and 14% in the Menopur group considered mildly unhealthy at Visit 3, showing an improvement as the treatment progressed. No statistically significant differences in patient wellbeing between the two treatment groups were reported during the study (<math>p &gt; 0.05</math>).</p> <p>None of the 25 patients analysed produced anti-FSH, anti-LH and anti-HCG antibodies.</p>
22. Conclusion	<p>HMG-IBSA resulted to be non-inferior to Menopur in inducing controlled ovarian hyperstimulation in patients undergoing IVF, as demonstrated by the primary efficacy end-point "total number of oocytes retrieved". With regard to the secondary end-point, the higher number of oocytes fertilised and cleaved on day 2 is a direct consequence of the higher number of oocytes retrieved in the hMG-IBSA, however, this values, even if statistically significantly different, did not influenced the other secondary end-points like the fertilisation rate, the cleavage rate, the mean implantation rate, the positive <math>\beta</math>-hCG test rate and the clinical pregnancy rate.</p> <p>The safety and tolerability of HMG-IBSA was generally comparable to Menopur treatment.</p>

IBSA Institut Biochimique S.A.

Dr. Franco Daglio  
 Technical Director and Qualified Person




Institut Biochimique SA  
 CH - 6903 Lugano

*Lebia I.E. 8/4*  
*6/11/11*

### ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Меріоферт 75 МО Меріоферт 150 МО
2. Заявник	ІБСА Інститут Біохімік СА
3. Виробник	ІБСА Інститут Біохімік СА
4. Проведені дослідження:	Так+ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) З відомою діючою речовиною
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Дослідження безпеки та ефективності порівняння нового складу hMG (hMG-IBSA) з еталонним препаратом (Menopur®) у пацієнтів, які проходять стимуляцію яєчників для запліднення in vitro (ЕКО) № дослідження: 10EU / hMG02 Номер Eudract: 2010-021021-13
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	з 05 березня 2011 до 10 квітня 2013
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швейцарія
9. Кількість досліджуваних	Планується: 272 пацієнта для 250 пацієнтів, які підлягають оцінці, з урахуванням виключення (125 на групу лікування). Рандомізовані: 270 пацієнтів (135 в обох групах лікування).
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Це проспективне просте сліпе рандомізоване багатоцентрове дослідження в паралельних групах з двома групами було розроблено для порівняння клінічної ефективності та безпеки hMG-IBSA і Menopur для контрольованої стимуляції яєчників при ЕКЗ. Пацієнти, включені в стандартний протокол ЕКЗ, підходили для дослідження. Ті, хто висловив зацікавленість в участі, дали інформовану згоду і були перевірені.
11. Дизайн клінічного випробування	Це проспективне просте сліпе рандомізоване багатоцентрове дослідження в паралельних групах з двома групами було розроблено для порівняння клінічної ефективності та безпеки hMG-IBSA і Menopur для контрольованої стимуляції яєчників при ЕКЗ.

8/14  
Кевін І.Е. *[підпис]*



12. Основні критерії включення	<p>Жінки, які проходять стимуляцію яєчників до ЕКО з наступними характеристиками:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Здатний та бажаючий підписати Бланк згоди пацієнта та дотримуватися графіку відвідування навчального закладу;</li> <li>• &gt;18 та &lt;40 років;</li> <li>• ІМТ від 18 до 30 кг / м<sup>2</sup>;</li> <li>• менше 3 попередньо завершених циклів ЕКО (тобто завершений цикл = відновлення яйцеклітини);</li> <li>• базальний ФСГ &lt;10 МО / л та Е2 &lt;80 пг / мл (~ 290 пмоль / л);</li> <li>• Протягом 12 місяців з початку дослідження порожнина матки відповідає очікуваній нормальній функції, що оцінюється за допомогою трансвагінального УЗД, гістеросальпінгограми, соногістерограми або гістероскопічного дослідження;</li> <li>• Успішна регуляція зниження, проведена за допомогою стандартного довгого протоколу GnRH-Agonist (Критерії успішної регуляції зниження: товщина ендометрію &lt;7 мм або рівень Е2 у сироватці крові ~ 50 пг / мл (~ 185 ммоль / л).</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Гонадотропін гонадотропіну людини в період менопаузи (Merional®) 75 МО / флакон, підшкірна ін'єкція</p> <p>Оцінювали відповідність початковій дозі (тобто 150 МО для пацієнтів віком до 35 років та 225 МО для пацієнтів старше 35 років)</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	<p>Менопур (Ferring), 75 МО / флакон, підшкірна ін'єкція</p>
15. Супутня терапія	<p>Ліки для супутнього лікування враховувались при визначенні вимог для кожного потенційного пацієнта. Як правило, одночасне лікування не дозволялося, якщо воно не є частиною довготривалого режиму лікування та не вирішило втручатися у пробні ліки. У кожному випадку було зафіксовано використання будь-якого супутнього лікування.</p> <p>Нерепродуктивні гормони, призначені для тривалих станів (наприклад, заміщення щитовидної залози), антибіотики, знеболюючі препарати, допологові вітаміни, добавки фолієвої кислоти, низькі дози аспірину та метформіну - всі дозволено, якщо вони призначені та застосовуються у стандартних дозах. Також були дозволені безрецептурні рослинні та вітамінні добавки. Усі ліки, які використовував кожен пацієнт, були перераховані, розглянуті та схвалені дослідником.</p>
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для кожного пацієнта дослідження включало скринінговий візит та до семи наступних візитів. Якщо форма результату вагітності не була повернута протягом 15 днів від передбачуваної дати пологів, пацієнтки також отримали додатковий телефонний дзвінок.</p>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>ПР (початок, тяжкість, тривалість, взаємозв'язок з наркотиками, серйозність, дія / лікування вимагається)</p> <p>- ризик СГЯ (збільшення яєчників &gt; 10 см або</p>

Левіт І.В. *[Signature]*

	<p>фолікулярний розвиток понад &gt; 20 фолікулів, рівні 17β-естрадіолу &gt; 10000 ммоль / л) - місцева переносимість у місці ін'єкції - гематологічне та біохімічне лабораторне дослідження - загальне самопочуття пацієнта</p> <p>Серйозні побічні реакції, які мали місце під час дослідження, очікувалось і відповідало частоті, що спостерігалася в інших дослідженнях. Аналіз не викликав жодних проблем з безпекою, пов'язаних з досліджуваним лікуванням.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>ІТТ (тобто всі пацієнти, які отримували принаймні одну дозу досліджуваного продукту), були первинною популяцією для аналізу ефективності. Також були проведені аналізи популяції Per Protocol (PP) (тобто всіх пацієнтів, які перенесли ОПУ), а також популяції, яка завагітніла.</p> <p>Загальну кількість ооцитів, отриманих через 34-36 годин після введення hCG, використовували для тестування неповноцінності hMG-IBSA порівняно з Менориг. Середні значення найменших квадратів та пов'язані з ними стандартні помилки використовувались для обчислення 95% довірчого інтервалу різниці між двома групами. Якщо нижня межа 95% довірчого інтервалу різниці між середніми показниками (hMG-IBSA мінус компаратор) була більшою, ніж -2,1, то hMG-IBSA вважалось не гіршим порівняльного.</p> <p>Після проведення дисперсійного аналізу для організації та узагальнення результатів аналізів була виконана таблиця ANOVA. Багатофакторний дисперсійний аналіз був використаний для розрахунку 95% довірчого інтервалу для різниці між групами лікування, використовуючи досліджуваний центр, вік жінок та індекс маси тіла як коваріати. Первинний аналіз ефективності, що включав основні ефекти (лікувальний та дослідний центр), був повторений з додаванням групи лікування за термінами взаємодії центру.</p> <p>Для вторинних безперервних змінних проводили статистичний аналіз із використанням моделей дисперсійного аналізу (ANOVA) з коефіцієнтом для групи лікування (hMG-IBSA проти Менориг). Для впорядкованих категоріальних змінних ефект групи лікування аналізували за допомогою тесту Кокрана-Мантеля-Хензеля, тоді як для невпорядкованих категоріальних змінних за допомогою точного тесту Фішера.</p> <p>Захворюваність на побічні реакції порівнювали за допомогою точного порівняння тестів Фішера hMG-IBSA та Менопура.</p> <p>Всі статистичні розрахунки проводились за допомогою програмного забезпечення SAS®.</p>
<p>19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)</p>	<p>Дві групи лікування, як правило, добре відповідали демографічним характеристикам. В обох групах більшість (&gt; 93,3%) пацієнтів були кавказцями, а середній вік становив приблизно 33 роки. Середні</p>

Львів І.В. *СШ*

	<p>значення ІМТ також були подібними у двох групах (23,7 кг / м<sup>2</sup> проти 23,5 кг / м<sup>2</sup> у групах hMG-IBSA та Менориг відповідно) і коливались від 17,0 до 30,0 кг / м<sup>2</sup>.</p>
<p>20. Результати ефективності</p>	<p>Популяція ІТТ включала 270 пацієнтів, з яких 259 проводили пошук ооцитів. Загалом, група hMG-IBSA та Менориг добре відповідала з точки зору демографічних характеристик базової лінії. Середній вік пацієнтів становив приблизно 33 роки у кожній групі лікування, з ІМТ 23,5 кг / м<sup>2</sup> і &gt; 93% пацієнтів у кожній групі були кавказцями. Пацієнти, як правило, були здоровими і вважалися представниками групи пацієнтів, які проходили лікування ЕКО. Помітних відмінностей між групами лікування в анамнезі безпліддя, діагностичних змінних показників безпліддя, класифікації безпліддя, гінекологічному обстеженні, середньому рівні базального рівня ФСГ та Е2, попередній та супутній патології та попередньому та супутньому застосуванні ліків не повідомлялося. Середня тривалість безпліддя становила 49,7 місяців у групі hMG-IBSA та 45,5 місяців у групі менопуру, а „чоловічий фактор” був найбільш часто повідомляється причиною безпліддя (близько 60% пацієнтів у кожній групі).</p> <p>У популяції ІТТ загальна кількість отриманих ооцитів була статистично достовірно вищою у групі hMG-IBSA порівняно з групою Менориг (11,6 ± 6,6 у групі hMG-IBSA та 9,7 ± 5,9 у групі Менориг). Однак, оскільки дослідження було розроблено, щоб продемонструвати Неповноцінність hMG-IBSA порівняно з Менопуром і оскільки нижня межа 95% довірчого інтервалу, що спостерігається (0,43), була більшою, ніж заздалегідь визначений межа неінферентності -2,1, встановлено неповноцінність hMG-IBSA порівняно з менопуром. Подібні результати були отримані для популяції РР (12,3 ± 6,2 у групі hMG-IBSA та 10,1 ± 5,7 у групі Менопура), з нижньою межею 95% ДІ, рівним 0,68. Моделювання множинної регресії продемонструвало, що на кількість отриманих ооцитів впливали місця дослідження та ІМТ пацієнтів.</p> <p>Повідомлялося про статистично значущу різницю між групами лікування протягом тривалості стимуляції (яка була коротшою у групі hMG-IBSA) для загальної кількості запліднених ооцитів (більша у групі hMG-IBSA). Однак одиниці препарату, необхідні для отримання одного ооцита, були еквівалентними в обох групах лікування.</p> <p>Якість ембріонів виявилось рівноцінним у двох групах лікування.</p> <p>Не було зареєстровано статистично значущих відмінностей між групами лікування для будь-яких інших вторинних кінцевих точок ефективності (тобто швидкості запліднення, швидкості розщеплення, середньої швидкості імплантації, позитивного показника β-ХГЧ, клінічного показника вагітності).</p> <p>Не було зафіксовано статистично значущих відмінностей між групами лікування щодо пологів та</p>

Львів ІЕ. *[Handwritten signature]*

	рівня народженості, частоти абортів, а також щодо параметрів ефективності новонароджених (включаючи термін вагітності при пологах, вагу дитини, одноплідність та множинність).
21. Результати безпеки	<p>Загальна кількість ПР та частка пацієнтів, які перенесли ПР, були порівнянними між двома групами лікування (221 подія у 42,2% пацієнтів у групі НМГ-ІБСА та 208 подій у 43,7% пацієнтів у групі Менопура).</p> <p>Виходячи з SOC, найбільш часто повідомляваними недугами були розлади шлунково-кишкового тракту (25,2% та 23,7% у групах НМГ-ІБСА та Менопур, відповідно), при цьому більше повідомлялося про здуття живота, біль у животі та нудоту, з подібною частотою в обох групах.</p> <p>Другими найбільш часто повідомлюваними не були розлади нервової системи (23,7% у групі НМГ-ІБСА та 26,7% у групі Менопура). Найчастіше повідомлялося про індивідуальні ПР, якою був головний біль (21,5% у групі НМГ-ІБСА та 23,0% у групі Менопура).</p> <p>Не було статистично значущої різниці між двома групами лікування для найбільш часто повідомляваних ПР, за винятком судинних розладів, головним чином пов'язаних з припливами, про які частіше повідомлялося в групі hMG-IBSA. Більшість НЕ в обох групах лікування мали слабку інтенсивність, лише в 1 групі ГМГ-ІБСА та Менопур було зареєстровано лише 1 тяжку ПР.</p> <p>Частота та частота пов'язаних з лікуванням НЕ (144 та 127 відповідно) та частка пацієнтів, що зазнали цих подій (17,0% та 18,5% відповідно), були порівнянними між групами НМГ-ІБСА та Менопур.</p> <p>Найчастіше повідомлявані про лікування НЕ на основі SOC були побічні ефекти, пов'язані з розладами шлунково-кишкового тракту (біль у животі, розтягнення живота та нудота): 8,9% пацієнтів в обох групах лікування.</p> <p>Наступні найбільш часто повідомлявані недуги були пов'язані з розладами нервової системи (головним болем та запамороченням), про які повідомлялося однаково в обох групах (12,6%).</p> <p>Втомливість та нездужання також повідомлялося в обох групах лікування з однаковою частотою, тоді як припливи частіше реєструвались у групі hMG-IBSA.</p> <p>Про всі інші ПТ повідомляли &lt;2% пацієнтів у кожній групі лікування.</p> <p>Не було зареєстровано статистично значущої різниці у частці пацієнтів, які перенесли САЕ, між групами НМГ-ІБСА та Менопур (5,9% в обох групах лікування).</p> <p>Лише 4 події у 3 пацієнтів у групі hMG-IBSA (біль у животі внизу, запор, гіперстимуляція яєчників та перекут яєчників) вважалися пов'язаними з досліджуваним препаратом. У групі Менопур лише один випадок СГЯ був розглянутий як пов'язаний з досліджуваним препаратом.</p> <p>Дані подальшого спостереження були зібрані для 95 пацієнтів: 45 для групи hMG-IBSA та 50 для групи Менопур. Десять пацієнтів в обох групах лікування</p>

Львів І.В. *(Handwritten signature)*

	<p>повідомляли про принаймні одну несприятливу подію протягом гестаційного періоду, без статистично значущої різниці між цими двома групами. Як і слід було очікувати, більшість подій були пов'язані з вагітністю, післяпологовим періодом та перинатальними станами SOC. Усі несприятливі події вважалися несерйозними. Інформація про 117 дітей (57 у групі hMG-IBSA та 60 у групі Менопур) була тому доступні. Лише двоє немовлят (3,5%) у групі hMG-IBSA та 1 (1,7%) у групі Менопур повідомили про відхилення при народженні.</p> <p>Переносимість у місці ін'єкції виявилася дуже хорошою в обох групах лікування, і мало пацієнтів повідомляли про біль, почервоніння, болочість або свербіж. У тих випадках, коли повідомлялося про біль, інтенсивність була в основному слабкою та обмеженою часом ін'єкції.</p> <p>Під час візиту до дослідження та в день початку лікування hMG, <math>\geq 97\%</math> пацієнтів у кожній групі лікування вважалися дуже здоровими, без помітних відмінностей між цими двома групами. Протягом усього дослідження в обох групах лікування самопочуття пацієнтів залишалося високим, і лише 17% пацієнтів у групі hMG-IBSA та 14% у групі Менопур вважали легким нездоровим під час відвідування 3, демонструючи покращення в міру прогресування лікування. Під час дослідження не було зафіксовано статистично значущих відмінностей у самопочутті пацієнтів між двома групами лікування (<math>p &gt; 0,05</math>).</p> <p>Жоден з 25 проаналізованих пацієнтів не продукував антитіл проти FSH, анти-LH та анти-HCG.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Результати дослідження показали, що hMG-IBSA не поступається Менопуру при індукуванні контрольованої гіперстимуляції яєчників у пацієнтів, які перенесли ЕКО, як це продемонстровано первинною кінцевою точкою ефективності "загальна кількість вилучених ооцитів". Що стосується вторинної кінцевої точки, то більша кількість запліднених та розщеплених ооцитів на 2 день є прямим наслідком більшої кількості ооцитів, отриманих у hMG-IBSA, однак ці значення, навіть якщо статистично достовірно відрізнялися, не впливали на інші вторинні кінцеві точки, такі як швидкість запліднення, швидкість розщеплення, середня швидкість імплантації, позитивний рівень тесту на <math>\beta</math>-ХГЧ та клінічний рівень вагітності.</p> <p>Безпека та переносимість ГМГ-ІБСА, як правило, була порівнянна з лікуванням Менопуром.</p>

Франко Дагліо      підпис

Технічний директор та уповноважена особа М.П.

8/10  
Кев'я С. В. Шуми

## REPORT about a clinical trial

1. Name of the medicinal product (if available - registration certificate number)	Meriofert 75 IU Meriofert 150 IU
2. The applicant	IBSA Institut Biochimique SA
3. Manufacturer	IBSA Institut Biochimique SA
4. Conducted research:	yes + No if not, justify
1) the type of medicinal product for which the registration was carried out or is planned	Medicine by full file (autonomous file) With a known active ingredient
5. Full name of the clinical trial, coded number of the clinical trial	A prospective, randomized, investigator-blind, controlled, clinical study of phase III on the clinical efficacy and tolerability of hMG-IBSA (IBSA Institut Biochimique SA) versus Menopur® (Ferring) administered subcutaneously in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH) in an ART programme (IVF).  Study No: 04I/HMG10
6. Clinical trial phase	Phase III
7. The period of the clinical trial	1st enrolment: 27/03/2006 Last completed: 30/05/2008
8. Countries where the clinical trial was conducted	Switzerland
9. Number of subjects	144 patients planned, 167 screened.
10. Purpose and secondary objectives of the clinical trial	Objectives: The purpose of the study is to evaluate the clinical efficacy and general tolerability of two different subcutaneous hMG preparations (hMG-IBSA, IBSA vs Menopur®, Ferring Pharmaceuticals, Inc.) when administered to patients undergoing controlled ovarian stimulation for IVF.
11. Clinical trial design	A prospective, randomized, investigator-blind, controlled, clinical study of phase III on the clinical efficacy and tolerability of hMG-IBSA (IBSA Institut Biochimique SA) versus Menopur® (Ferring) administered subcutaneously in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation (COH) in an ART

*Subin SE. 16/05/08*

	programme (IVF).
12. Basic inclusion criteria	<p>Women undergoing ovarian stimulation for IVF with or without ICSI (intracytoplasmic sperm injection) and with the following characteristics:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Voluntary given informed consent to study participation in writing encompassing consent to data recording and verification procedures;</li> <li>- <math>\geq 18</math> and <math>&lt; 37</math> years old;</li> <li>- BMI between 18 and 28 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>- Less than 3 previous completed IVF cycles;</li> <li>- Basal FSH level less than 10 IU/L once within 6 months prior to the study;</li> <li>- Within 12 month of the beginning of the study, uterine cavity consistent with expected normal function as assessed through a hysterosalpingogram, or sonohysterogram, or hysteroscopic examination or TVUS;</li> <li>- Normal or clinically insignificant haematology and blood chemistry values.</li> </ul>
13. The investigated drug, method of application, potency	<p>Human hp-Menopausal Gonadotrophin (Merional<sup>®</sup>) 75 IU/vial. 225 IU daily for the first 4 - 5 days then adjusted according to ovarian response. Subcutaneous injection.</p>
14. Comparison drug, dose, method of application, potency	<p>Menopur (Ferring), 75 IU/vial, 225 IU daily for the first 4 - 5 days then adjusted according to ovarian response. Subcutaneous injection.</p>
15. Concomitant therapy	<p>No concomitant therapies were permitted unless part of the standard procedure of the IVF treatment or part of a long-term treatment and assessed not to be interfering with study medications. In any case, the administration of additional drugs was reported in the CRFs.</p>
16. Criteria for evaluating effectiveness	<p><u>Primary End Point</u> Total number of oocytes retrieved 34 – 36 hours after hCG administration.</p> <p><u>Ovarian stimulation:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Total dose of hMG (IU);</li> <li>- Number of days of hMG stimulation and stimulation duration (from stimulation onset until hCG injection);</li> <li>- Cancellation rate with reasons;</li> <li>- E<sub>2</sub> serum concentration on the day of hCG injection;</li> <li>- Number of follicles &gt;16 mm on the day of hCG injection.</li> </ul> <p><u>Oocyte quality:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Number of mature oocytes (grade III-metaphase II) and of inseminated oocytes.</li> <li>- Fertilization rate;</li> </ul> <p><u>Final result:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Embryo score according to the criteria established by Veeck;</li> <li>- Number of transferred embryos;</li> <li>- Implantation rate;</li> <li>- Clinical pregnancy rate (per stimulated cycle, per</li> </ul>

8/4  
 Kevin J E. [Signature]

17. Criteria for safety assessment	<p>oocyte retrieval and per embryo transfer).</p> <p><u>Tolerability evaluation parameters</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adverse Events (AEs) occurring during the study (time of onset, severity, duration and action/treatment required);</li> <li>- Incidence of OHSS;</li> <li>- Local tolerability at the injection site;</li> <li>- Overall assessment of health.</li> </ul>
18. Statistical methods	<p>Statistical calculations were performed with SAS<sup>®</sup> 8.2 for Windows<sup>®</sup>. Data management was performed using Microsoft SQL Server<sup>®</sup> version 2000.</p> <p>Descriptive statistics were presented for demographic and physiologic data. Comparability of the treatment groups at baseline was assessed by Student t test and <math>\chi^2</math>, as appropriate.</p> <p>The primary outcome variable, number of oocytes retrieved 34-36 hours after hCG administration, was used to test non-inferiority between the two treatment groups. The one-way analysis of variance was performed to calculate the 95% Confidence Interval of the difference between the two treatments. The 20% of the mean number of retrieved oocytes observed in the Menopur<sup>®</sup> group was used to set the non-inferiority limits. A multivariate analysis of variance was used to calculate the 95% Confidence Interval for the difference between treatment groups using women's age, BMI, infertility diagnosis and investigational centre as covariate.</p> <p>The secondary outcome variables, number of metaphase II oocytes, number of immature oocytes, number of inseminated oocytes, levels of 17<math>\beta</math>-estradiol (E2) after hCG injection, number of fertilized oocytes, fertilization rate, number of cleaved oocytes on day 2, cleavage rate, number of transferred embryos, number of frozen 2PN zygotes, implantation rate were compared for the efficacy analysis according to unpaired Student t test (continuous variables) or according to <math>\chi^2</math> test (rates and categorical variables).</p> <p>For these parameters a multivariate analysis of variance was used to estimate the difference between the two treatment groups using the investigational centre as covariate.</p> <p>Positive <math>\beta</math>-hCG Test rate, number of gestational sacs, number of gestational sacs with heart beat and clinical pregnancy rate were also analyzed by means of <math>\chi^2</math> test to assess if there are differences between the two treatment groups. For these parameters the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test, stratified by investigational centre, was used to estimate the difference between the two treatment groups taking into account the effect of centre. Laboratory data were compared between treatment groups according to unpaired Student t test.</p> <p>The consumption of concomitant medication in the two</p>

2014 S.E. *[Handwritten signature]*  
 3



	<p>groups was compared according to <math>\chi^2</math> test.</p> <p>The tolerability parameters were analysed according to <math>\chi^2</math> test.</p> <p>The number of adverse events recorded in the two groups was compared according to <math>\chi^2</math> test.</p> <p>Differences between the two treatment groups were declared to be significant if the p-value for the test was less than 0.05 (2-tailed).</p>
<p>19. Demographic indicators of the studied population (sex, age, race, etc.)</p>	<p>The two treatment groups were generally well matched for demographic characteristics. In both groups, the majority (&gt;93.3%) of patients were Caucasian and the mean age was approximately 33 years. Mean BMI values were also similar in the two groups (23.7 kg/m<sup>2</sup> versus 23.5 kg/m<sup>2</sup> in the hMG-IBSA and Menopur groups, respectively), and ranged from 17.0 to 30.0 kg/m<sup>2</sup>.</p>
<p>20. Efficiency results</p>	<p>With reference to the primary outcome variable (i.e. number of oocytes retrieved), the results of the Schuirmann interval hypothesis test suggested that hMG-IBSA is not-inferior to Menopur both in the ITT and in the PP analysis. Age and centre correlation was highlighted by the ANOVA model: in fact, the number of oocytes retrieved decreased with the increasing patients' age. Moreover, one centre (Centre 3) collected significantly less oocytes compared to the other two (Centre 1 and Centre 2). Neither the infertility diagnosis nor the BMI resulted to have an effect on the primary end-point outcome.</p> <p>All secondary parameters taken into consideration in this study are standard parameters evaluated routinely in fertility centres.</p> <p>The analysis of ovarian stimulation parameters (duration of the treatment, daily dosage and total units of hMG used, the number of follicles &gt; 16 mm and the 17<math>\beta</math>-estradiol level at hCG day) showed a higher efficacy for hMG-IBSA compared to Menopur. Actually, to obtain the same number of follicles &gt; 16 mm and the same 17<math>\beta</math>-estradiol level on hCG triggering day, significantly fewer drugs was used in the hMG-IBSA group. In addition, estradiol levels increased more rapidly in the hMG-IBSA group (i.e. at cycle monitoring visit 3, visit 3a and visit 3b estradiol levels were significantly higher in the hMG-IBSA group compared to the Menopur group).</p> <p>Moreover, even if the total number of oocytes retrieved was equivalent between treatment groups, the grade of maturity was superior in the hMG-IBSA group (i.e. the ratio mature MII oocytes/total oocytes retrieved was higher in the hMG-IBSA group, while the ratio immature oocytes/total oocytes retrieved was higher in the Menopur group).</p> <p>In compliance with existing ethical regulations that prevail in Italy (Legge 40/2004), no more than 3 oocytes per patient were inseminated, with no difference between treatment groups (2.7 <math>\pm</math> 0.7 vs 2.7 <math>\pm</math> 0.7 in the hMG-</p>

60

Leggio J. E. *[Handwritten signature]*

	<p>IBSA and in the Menopur group, respectively).  The number of fertilised oocytes (2PN plus cleaved on day 1: <math>2.4 \pm 0.9</math> vs <math>2.5 \pm 0.8</math>) and the fertilisation rate (<math>26.7\%</math> vs <math>30.2\%</math> of retrieved oocyte, <math>88.5\%</math> vs <math>92.5\%</math> of inseminated oocyte) were equivalents in the two treatment groups.  Similarly, the number of cleaved embryo on culture day 2 (<math>2.3 \pm 0.9</math> vs <math>2.5</math> vs <math>0.8</math>) and the cleavage rate at day 2 (defined as the number of cleaved embryos on culture day 2 divided by the number of retrieved oocytes or by the number of inseminated oocytes) resulted to be very comparable in the two groups (<math>26.3\%</math> vs <math>29.7\%</math> of retrieved oocytes, <math>86.9\%</math> vs <math>91.0\%</math> of inseminated oocytes).  As for the <i>in vitro</i> fertilization process, embryo transfer was achieved in the vast majority of patients in either group, corresponding to <math>94.4\%</math> (<math>n=67</math>) of the 71 patients with positive OPU (i.e. with at least one oocyte retrieved) in the hMG-IBSA group, and to <math>100\%</math> (<math>n=72</math>) of the 72 patients with positive OPU in the Menopur group, with no embryo transfer due to failure to derive embryos accounting for four cases in the hMG-IBSA group.  According to the Italian Legislation, all embryos were transferred, with the majority of cases having three embryos replaced in the patient uterus. No oocytes, 2PN zygotes or embryos were frozen and no embryos were discarded. Embryo quality scored using the Veeck criteria showed no difference between treatment groups.  The implantation rate per embryo transfer, the positive <math>\beta</math>-hCG (pregnancy) test and the clinical pregnancy rate per oocyte retrieval and per embryo transfer were equivalent between treatment groups. In total, 52 patients had a positive urine pregnancy test (25 in the hMG-IBSA group and 27 in the Menopur group). The clinical pregnancy was confirmed at final visit scan in 20 patients per group.  Finally, pregnancy follow-up, delivery and baby status information, collected only for few patients (10 in the hMG-IBSA group and 11 in the Menopur group), showed no differences in terms of multiple pregnancies, gestational age at birth, of preterm birth rate, birth weight and length or APGAR score.</p>
21. Safety results	<p>Both treatments resulted to be well tolerated and no between treatment differences in the frequency of well-being classifications were seen, with full well-being state being highly prevalent and a mildly unwell condition generally accounting for remaining cases in both groups.  Very few adverse events were recorded during this study. Two of the three AEs, all reported in the hMG-IBSA group, were related to OHSS, a well known, iatrogenic syndrome. Both cases were of mild intensity. Only one case required hospitalisation and was therefore classified as serious. Both cases resolved without</p>

6

8/4  
L. E.  
5

	<p style="text-align: right;">62</p> <p>sequela. The third AE reported was an ovarian cyst that causes treatment interruption and withdrawal of the patient from the study.</p> <p>One case of early abortion, one case of early pregnancy loss due to blighted ovum and two cases of biochemical pregnancy loss were reported in 4 patients treated with Menopur.</p> <p>More or less 2 weeks after delivery date, patients were telephonically contacted to collect further information on pregnancy outcome and baby status. Findings related to safety issues included gravidic hyperemesis, abortion and threatened abortion in 3 hMG-IBSA treated patients, and abortion in 2 Menopur treated patients.</p> <p>Moreover, a heart malformation (auricular appendix) was reported in one baby of the Menopur group.</p> <p>The safety issues related to pregnancy outcomes emerging from the analysis of the pregnancy follow-up forms data result to be in line with the known frequencies for patients under infertility treatments.</p>
22. Conclusion	<p>In conclusion, the results of this prospective, investigator blind, controlled study support the usefulness of hMG-IBSA given subcutaneously, in view of its efficacy not-inferior to Menopur with regard to the number of oocytes retrieved. Moreover a better efficacy of hMG-IBSA was observed in term of total and daily dose used (both vials and IU), as well as in treatment duration. Additionally, oocytes quality (in term of "number of mature oocytes retrieved /total number of oocytes retrieved" and "immature oocytes/total oocytes retrieved") was significantly in favour of hMG-IBSA. Finally no clinically or statistically significant differences in terms of safety (AE, local tolerability, pregnancy outcome) between the two products were observed.</p>

Dr. Franco Daglio  
 Technical Director and Qualified Person



Institut Biochimique SA  
 CH - 6903 Lugano

E/W  
 6  
 Luigi S. G.

### ЗВІТ про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності - номер реєстраційного посвідчення)	Меріоферт 75 МО Меріоферт 150 МО
2. Заявник	ІБСА Інститут Біохімік СА
3. Виробник	ІБСА Інститут Біохімік СА
4. Проведені дослідження:	Так+ ні якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗА ПОВНИМ ДОСЬЄ (АВТОНОМНЕ ДОСЬЄ) З відомою діючою речовиною
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Проспективне, рандомізоване, сліпе для дослідників, контрольоване клінічне дослідження фази III щодо клінічної ефективності та переносимості hMG-IBSA (IBSA Institut Biochimique SA) порівняно з Menopur® (Ferring), що вводиться підшкірно жінкам, які проходять контрольовану гіперстимуляцію яєчників (СОН) у програма АРТ (ЕКО). Дослідження No: 04I / НМG10
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III
7. Період проведення клінічного випробування	1-й запис: 27/03/2006 Востаннє завершено: 30.05.2008
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Швейцарія
9. Кількість досліджуваних	Заплановано 144 пацієнти, обстежено 167.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Метою дослідження є оцінка клінічної ефективності та загальної переносимості двох різних підшкірних препаратів hMG (hMG-IBSA, IBSA проти Menopur®, Ferring Pharmaceuticals, Inc.) при введенні пацієнтам, які проходять контрольовану стимуляцію яєчників з метою ЕКО.
11. Дизайн клінічного випробування	Проспективне, рандомізоване, сліпе для дослідників, контрольоване клінічне дослідження фази III щодо клінічної ефективності та переносимості hMG-IBSA (IBSA Institut Biochimique SA) порівняно з Menopur® (Ferring), що вводиться підшкірно жінкам, які проходять контрольовану гіперстимуляцію яєчників (СЯ) у програма АРТ (ЕКО).
12. Основні критерії включення	Жінки, які проходять стимуляцію яєчників для ЕКО з

*Левіч І. В. 5/11*

	<p>або без ІКСІ (інтрацитоплазматична ін'єкція сперми) та з наступними характеристиками:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Добровільна інформована згода на письмову участь у дослідженні, що включає згоду на процедури запису та перевірки даних;</li> <li>- <math>\geq 18</math> та <math>&lt;37</math> років;</li> <li>- ІМТ від 18 до 28 кг / м<sup>2</sup>;</li> <li>- менше 3 попередніх циклів ЕКО;</li> <li>- базальний рівень ФСГ менше 10 МО / л один раз протягом 6 місяців до дослідження;</li> <li>- Протягом 12 місяців з початку дослідження порожнина матки відповідає очікуваній нормальній функції, яка оцінюється за допомогою гістеросальпінгограми, або соногістерограми, або гістероскопічного дослідження або ТВУС;</li> <li>- Нормальні або клінічно незначущі показники гематології та хімії крові.</li> </ul>
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Гонадотропін людини в клімактеричному періоді (Merional®) 75 МО / флакон 225 МО щодня протягом перших 4 - 5 днів, потім коригується відповідно до реакції яєчників. Підшкірна ін'єкція.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	(Ferring), 75 МО / флакон, 225 МО щодня протягом перших 4-5 днів, потім коригується відповідно до реакції яєчників. Підшкірна ін'єкція.
15. Супутня терапія	Жодна супутня терапія не дозволялася, якщо частина стандартної процедури лікування ЕКО або частина тривалого лікування не була оцінена як така, що не заважає дослідним препаратам. У будь-якому випадку, про введення додаткових препаратів повідомлялося у ХНН.
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Первинна кінцева точка</p> <p>Загальна кількість ооцитів, отриманих через 34 - 36 годин після введення ХГЧ.</p> <p>Стимуляція яєчників:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Загальна доза ХМГ (МО);</li> <li>- Кількість днів стимуляції hMG та тривалості стимуляції (від початку стимуляції до ін'єкції hCG);</li> <li>- рівень відміни бронювання з причинами;</li> <li>- концентрація Е2 у сироватці крові в день ін'єкції ХГЧ;</li> <li>- Кількість фолікулів <math>&gt; 16</math> мм на день ін'єкції ХГЧ.</li> </ul> <p>Якість ооцитів:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Кількість зрілих ооцитів (III ступінь-метафаза II) та осіменених ооцитів.</li> <li>- Норма запліднення;</li> </ul> <p>Кінцевий результат:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- оцінка ембріонів за критеріями, встановленими Віком;</li> <li>- Кількість перенесених ембріонів;</li> <li>- швидкість імплантації;</li> <li>- Клінічна частота вагітності (за стимульованій цикл, за вилучення яйцеклітини та за перенесення ембріона).</li> </ul>
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Параметри оцінки переносимості</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- побічні реакції, що виникають під час дослідження (час початку, тяжкість, тривалість та необхідні дії / лікування);</li> </ul>

64

6/4  
 Селів І.Є. *[signature]*

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- захворюваність на СГЯ;</li> <li>- місцева переносимість у місці ін'єкції;</li> <li>- загальна оцінка стану здоров'я.</li> </ul>
18. Статистичні методи	<p>Статистичні розрахунки проводили за допомогою SAS® 8.2 для Windows®. Керування даними здійснювалося за допомогою Microsoft SQL Server® версії 2000.</p> <p>Для демографічних та фізіологічних даних була представлена описова статистика. Порівнянність груп лікування на початковому етапі оцінювали за допомогою критерію t Стьюдента та <math>\chi^2</math>, відповідно.</p> <p>Первинну змінну результату, кількість ооцитів, отриманих через 34-36 годин після введення ХГЧ, використовували для тестування неповноцінності між двома групами лікування. Односторонній дисперсійний аналіз проводили для розрахунку 95% довірчого інтервалу різниці між двома методами лікування. 20% середньої кількості вилучених ооцитів, що спостерігались у групі Menopur®, використовувались для встановлення меж неінферентності. Багатофакторний дисперсійний аналіз був використаний для розрахунку 95% довірчого інтервалу для різниці між групами лікування, використовуючи вік жінок, ІМТ, діагноз безпліддя та дослідний центр як коваріати.</p> <p>Вторинні змінні результату, кількість ооцитів метафази II, кількість незрілих ооцитів, кількість запліднених ооцитів, рівні 17<math>\beta</math>-естрадіолу (E2) після ін'єкції ХГЧ, кількість запліднених ооцитів, швидкість запліднення, кількість розщеплених ооцитів на 2 день, розщеплення швидкість, кількість перенесених ембріонів, кількість заморожених зигот 2PN, швидкість імплантації порівнювали для аналізу ефективності за неспареним тестом Стьюдента t (безперервні змінні) або за тестом <math>\chi^2</math> (показники та категоріальні змінні).</p> <p>Для цих параметрів був використаний багатофакторний дисперсійний аналіз, щоб оцінити різницю між двома групами лікування, використовуючи досліджуваний центр як коваріат.</p> <p>Позитивні показники <math>\beta</math>-hCG, кількість гестаційних мішечків, кількість гестаційних мішечків із серцебиттям та клінічна частота вагітності також аналізували за допомогою <math>\chi^2</math> тесту, щоб оцінити, чи є відмінності між двома групами лікування. Для цих параметрів використовували тест Кокрана-Мантеля-Хензеля (CMH), стратифікований дослідницьким центром, для оцінки різниці між двома групами лікування з урахуванням ефекту центру.</p> <p>Лабораторні дані порівнювали між групами лікування згідно з непарним тестом Стьюдента.</p> <p>Споживання супутніх ліків у двох групах порівнювали за тестом <math>\chi^2</math>.</p> <p>Параметри переносимості аналізували за тестом <math>\chi^2</math>.</p> <p>Кількість побічних явищ, зафіксованих у двох групах, порівнювали за тестом <math>\chi^2</math>.</p> <p>Відмінності між двома групами лікування були визнані</p>

65

Львів І.Є. 8/4

	суттєвими, якщо значення p для тесту було менше 0,05 (двосторонній).
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо)	Дві групи лікування, як правило, добре відповідали демографічним характеристикам. В обох групах більшість (> 93,3%) пацієнтів були кавказцями, а середній вік становив приблизно 33 роки. Середні значення ІМТ також були подібними у двох групах (23,7 кг / м <sup>2</sup> проти 23,5 кг / м <sup>2</sup> у групах hMG-IBSA та Menopur відповідно) і коливались від 17.0 до 30.0 кг / м <sup>2</sup> .
20. Результати ефективності	<p>Що стосується первинної змінної результату (тобто кількості отриманих ооцитів), результати тесту на гіпотезу інтервалу Шуермана свідчать про те, що hMG-IBSA не поступається менопуру як в ІТТ, так і в аналізі РР. Кореляція віку та центру була підкреслена моделлю ANOVA: насправді кількість вилучених ооцитів зменшувалась із збільшенням віку пацієнтів. Більше того, один центр (Центр 3) зібрав значно менше ооцитів у порівнянні з двома іншими (Центр 1 та Центр 2). Ні діагноз безпліддя, ні ІМТ не мали наслідків для первинного кінцевого результату.</p> <p>Усі вторинні параметри, що враховуються в цьому дослідженні, є стандартними параметрами, які регулярно оцінюються в центрах народжуваності.</p> <p>Аналіз параметрів стимуляції яєчників (тривалість лікування, добова доза та загальні одиниці використаного ХМГ, кількість фолікулів &gt; 16 мм та рівень 17β-естрадіолу в день ХГЧ) показав вищу ефективність для hMG-IBSA порівняно з Менопуром. Насправді, для отримання однакової кількості фолікулів &gt; 16 мм та однакового рівня 17β-естрадіолу в день запуску hCG, у групі hMG-IBSA було використано значно менше препаратів. Крім того, рівні естрадіолу зростали швидше у групі hMG-IBSA (тобто при відвідуванні циклу 3, відвідуванні 3а та відвідуванні 3б рівні естрадіолу були значно вищими у групі hMG-IBSA порівняно з групою Menopur).</p> <p>Більше того, навіть якщо загальна кількість отриманих ооцитів була еквівалентною між групами лікування, ступінь зрілості був вищим у групі hMG-IBSA (тобто відношення зрілих ооцитів МІІ / загальної кількості отриманих ооцитів було вищою у групі hMG-IBSA, тоді як відношення незрілих ооцитів / загальної кількості отриманих ооцитів було вищим у групі менопура).</p> <p>Відповідно до існуючих етичних норм, які панують в Італії (Legge 40/2004), осіменіли не більше 3 ооцитів на пацієнта, без різниці між групами лікування (2,7 ± 0,7 проти 2,7 ± 0,7 у hMG-IBSA та в Менопурі відповідно групи).</p> <p>Кількість запліднених ооцитів (2PN плюс розщеплених на 1-й день: 2,4 ± 0,9 проти 2,5 ± 0,8) та швидкість запліднення (26,7% проти 30,2% вилучених ооцитів, 88,5% проти 92,5% запліднених ооцитів) були еквівалентами у двох методах групи.</p> <p>Подібним чином, кількість розщепленого ембріона на</p>

66

014  
 Любимі І.Е. Чубинський

	<p>2-й день культури (<math>2,3 \pm 0,9</math> проти <math>2,5</math> проти <math>0,8</math>) і швидкість розщеплення на 2-й день (визначається як кількість розщеплених ембріонів на 2-й день культури, поділена на кількість отриманих ооцитів або на кількість запліднених ооцитів) виявилось дуже порівнянним у двох групах (<math>26,3\%</math> проти <math>29,7\%</math> отриманих ооцитів, <math>86,9\%</math> проти <math>91,0\%</math> запліднених ооцитів).</p> <p>Що стосується процесу запліднення <i>in vitro</i>, передача ембріонів була досягнута у переважної більшості пацієнтів будь-якої групи, що відповідало <math>94,4\%</math> (<math>n = 67</math>) з 71 пацієнта з позитивним ОПУ (тобто з принаймні одним отриманим ооцитом) у hMG-IBSA-групи та до <math>100\%</math> (<math>n = 72</math>) з 72 пацієнтів із позитивним ОПУ у групі Менопур, без перенесення ембріонів через відсутність виведення ембріонів, що склало чотири випадки у групі hMG-IBSA.</p> <p>Відповідно до італійського законодавства, всі ембріони були перенесені, у більшості випадків три ембріони були замінені в матці пацієнта. Жодні ооцити, зиготи 2PN або ембріони не були заморожені, і жоден ембріон не був викинутий. Якість ембріонів, оцінена за критеріями Веєка, не показала різниці між групами лікування.</p> <p>Швидкість імплантації на перенесення ембріонів, позитивний тест на <math>\beta</math>-hCG (вагітність) та клінічна частота вагітності на отримання ооцитів та на перенесення ембріона були еквівалентними між групами лікування. Загалом 52 пацієнти мали позитивний тест на вагітність із сечею (25 у групі hMG-IBSA та 27 у групі Менопур). Клінічна вагітність була підтверджена під час остаточного візиту у 20 пацієнтів на групу.</p> <p>Нарешті, інформація про спостереження за вагітністю, виношування дитини та статус дитини, зібрана лише для небагатьох пацієнтів (10 у групі hMG-IBSA та 11 у групі Менопур), не виявила відмінностей щодо багатоплідної вагітності, терміну вагітності при народженні та недоношених коефіцієнт народжуваності, вага та тривалість народження або оцінка за APGAR.</p>
21. Результати безпеки	<p>Обидва способи лікування добре переносились, і не було виявлено різниці між різними частотами класифікацій самопочуття, причому стан повного самопочуття був дуже поширеним, а стан легкого нездужання, як правило, враховував решту випадків в обох групах.</p> <p>Під час цього дослідження було зафіксовано дуже мало побічних явищ. Два з трьох НЕ, про які повідомлялося в групі hMG-IBSA, були пов'язані із СГЯ, добре відомим ятрогенним синдромом. Обидва випадки були легкої інтенсивності. Лише один випадок вимагав госпіталізації, і тому був кваліфікований як тяжкий. Обидві справи вирішені без наслідків. Третім повідомленим недугою була кіста яєчника, яка спричиняє переривання лікування та відмову пацієнта</p>

67

Семіон І.В. Шум

8/4



	<p>від дослідження.</p> <p>Повідомлялося про один випадок раннього переривання вагітності, один випадок вагітності на ранніх термінах через уражену яйцеклітину та два випадки біохімічної втрати вагітності у 4 пацієнтів, які отримували Менопур.</p> <p>Приблизно через 2 тижні після дати пологів пацієнти телефонізувались для збору подальшої інформації про результат вагітності та стан дитини. Висновки, пов'язані з проблемами безпеки, включали гравідичний гіперемезис, переривання вагітності та загрозу переривання вагітності у 3 пацієнтів, які отримували hMG-IBSA, та аборти у 2 пацієнтів, які отримували менопур.</p> <p>Більше того, у однієї немовляти з групи Менопур було зареєстровано ваду серця (вушний відросток).</p> <p>Проблеми безпеки, пов'язані з результатами вагітності, що виникають в результаті аналізу даних форм спостереження за вагітністю, відповідають відомим частотам у пацієнтів, які отримують лікування безпліддя.</p>
22. Висновок (заключення)	<p>На закінчення результати цього проспективного, сліпого, контрольованого дослідження дослідника підтверджують корисність hMG-IBSA, що вводиться підшкірно, з огляду на його ефективність, що не поступається менопуру щодо кількості отриманих ооцитів. Більше того, краща ефективність hMG-IBSA спостерігалась у терміні загальної та добової дози (як у флаконах, так і у МО), а також протягом тривалості лікування. Крім того, якість ооцитів (у виразі «кількість вилучених зрілих ооцитів / загальна кількість вилучених ооцитів» та «незрілих ооцитів / загальна кількість ооцитів») було суттєво на користь hMG-IBSA. Нарешті, жодних клінічно чи статистично значущих різниць щодо безпеки (ПР, місцева переносимість, результат вагітності) між цими двома продуктами не спостерігалось.</p>

68

Франко Дагліо                      підпис

Технічний директор та уповноважена особа М.П.

Севіч І.Е. ШФМ 6/4