

Додаток 29

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

Звіт про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності – номер реєстраційного посвідчення):	<b>ФОЛІГРАФ®</b>				
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)				
2) проведені дослідження:	√	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
2. Фармакологія:	<p>Фоліграф® – препарат рекомбінантного людського фолікулостимулюючого гормону (р-лФСГ), одержаного за допомогою методів генної інженерії з клітин яєчника китайського хом'яка. Він впливає на розвиток зрілих граафових фолікулів у самок ссавців. Застосування р-лФСГ дозволяло отримати більшу кількість ооцитів та ембріонів упродовж коротшого періоду, ніж застосування сечового ФСГ. У ході індукції овуляції застосування р-лФСГ дозволяло досягати зниження частоти відміни циклів внаслідок неефективності терапії порівняно із сечовим ФСГ. Одночасне застосування р-лФСГ та людського хоріонічного гонадотропіну (лХГ) впродовж як мінімум 4 місяців спричиняло індукування сперматогенезу у самців із недостатністю ФСГ.</p>				
1) первинна фармакодинаміка	<p>Первинну фармакодинаміку р-лФСГ вивчали у мавп, свиней, кролів, щурів та мишей.</p> <p>Дорослі щури демонстрували хороші результати після застосування доз р-лФСГ, що зменшувалися (від 2,5 до 0,5 МО) впродовж періоду дієструсу. У ході впровадження цього протоколу число жовтих тіл у самок зростало майже втричі (з <math>13,0 \pm 0,4</math> у контрольній групі до <math>43,5 \pm 3,4</math> у групі р-лФСГ). За числом 2-клітинних ембріонів на другий день після запліднення фертилізація яйцеклітин після суперовуляції не відрізнялася від такої після нормальної овуляції. Абсолютне число імплантацій у групі р-лФСГ вдвічі перевищувало таке у групі фізрозчину (<math>23,3 \pm 1,8</math> у порівнянні з <math>10,6 \pm 0,5</math>). Після застосування р-лФСГ сироваткові концентрації лютеїнізуючого гормону, ендогенного ФСГ і естрадіолу-17бета зменшувалися, а сироваткова концентрація інгібіну зростала. Сироваткова концентрація прогестерону зростала у дні проєструсу та еструсу після терапії. Відмінностей сироваткових концентрацій тестостерону не відзначали. Попередне</p>				

введення 10 МО р-лФСГ у період еструсу з наступним введенням доз, що зменшуються, в період диеструсу спричинило зниження овуляторної відповіді. Зрештою, застосування незмінних низьких доз р-лФСГ не спричинило спонтанної овуляції. Отже, режим введення р-лФСГ надзвичайно важливий для досягнення належної овуляції, проте введення вищих доз може спричинити десенсибілізацію.

Автори іншого цікавого дослідження *in vitro* вивчали вплив р-лФСГ і ЛГ у дозах по 0,1 МО/мл на визрівання яйцеклітин свиней у порівнянні зі звичайною гормональною підтримкою за допомогою кінського сироваткового гонадотропіну та хоріонічного гонадотропіну людини у дозах по 10 МО/мл. Ефективність терапії оцінювали за розвитковою здатністю трьох типів ембріонів, отриманих за допомогою ЕКЗ, інтрацитоплазматичного введення сперми та штучної активації. Дослідники не відзначали суттєвих відмінностей ядерного визрівання (68,5 і 71,4% у групах р-лФСГ і звичайної терапії, відповідно), а також швидкості розщеплення та утворення бластоцитів для ембріонів, отриманих за допомогою різних репродуктивних технологій. Загальне число клітин у різних групах відрізнялось несуттєво (31,1, 28,5 і 19,8 у порівнянні з 25,2, 25,5 і 20,6 для ША, ЕКЗ та ІВС, відповідно). У другому періоді дослідники вивчали вплив різних концентрацій р-лФСГ і р-лЛГ (0,5, 0,1 і 0,05 МО/мл) на ядерне визрівання, швидкість утворення бластоцитів, число бластоцитів і розвиток ембріонів, отриманих за допомогою ЕКО. Ці параметри незначно залежали від концентрації гормонів *in vitro*. Отже, такі результати дозволяють успішно замінити звичайну гормональну підтримку кінським сироватковим гонадотропіном та хоріонічним гонадотропіном людини терапією р-лФСГ і ЛГ при проведенні ЕКЗ, інтрацитоплазматичного введення сперми та штучної активації.

## 2) вторинна фармакодинаміка

Відомо, що ФСГ та андроген стимулюють і підтримують сперматогенез. ФСГ безпосередньо діє на клітини Сертолі, стимулюючи формування гамет, а також опосередковано збільшує продукцію андрогену клітинами Лейдіга. З метою диференціації прямого та опосередкованого впливу ФСГ на сперматогенез дослідники схрестили гіпогонадних мишей із дефіцитом гонадотропінів (*hpg*) із мишами з дефіцитом андрогенних рецепторів, універсальним (ARKO) чи застосовним лише щодо клітин Сертолі (SCARKO). Отриманим гібридам вводили р-лФСГ, оцінюючи їх морфологічні параметри і сперматогенез. У мишей *hpg.ARKO* та *hpg.SCARKO* з контрольної групи розвиток гамет був обмеженим і не прогресував за межами пахітеного етапу. Причому миші *hpg.ARKO* демонстрували менший розмір ячок з меншим числом клітин Сертолі та

	<p>гамет, ніж миші hpg. Введення ФСГ не впливало на число клітин Сертолі, але дозволило значно збільшити число гамет у всіх групах. Введення ФСГ мишам hpg дозволяло збільшити сперматогонію і число сперматоцитів, а також індукувало утворення круглих сперматид. На противагу, у мишей hpg.SCARKO та hpg.ARKO утворення сперматид не змінювалось, а введення ФСГ лише спричиняло зростання сперматогонії та числа сперматоцитів. Під впливом ФСГ число клітин Лейдіга зростало у мишей hpg і hpg.SCARKO, але не змінювалось у мишей hpg.ARKO. Ці результати свідчать, що застосування ФСГ стимулювало сперматогенез гризунів внаслідок збільшення сперматогонії та наступної участі утворених клітин у мейозі. Введення ФСГ не впливало безпосередньо на завершення мейозу, проте впливало на число клітин Лейдіга.</p> <p>Отже, застосування лише р-лФСГ дозволяло збільшити число премейотичних гамет (сперматогонію, число сперматоцитів) при мінімальному впливі на клітини Сертолі і круглі сперматиди, але не дозволяло впливати на утворення видовжених сперматид шляхом завершення сперміогенезу. Дослідники вважають, що клітини Сертолі підтримують кінцеве число гамет, і за числом цих клітин можна визначити сперматогенну здатність дорослої особини.</p>
3) фармакологія безпеки	<p>Вплив трьох ізоформ р-лФСГ на фолікулярний розвиток, секрецію естрадіолу та антральну формацію вивчали у ході одного дослідження <i>in vitro</i>. Кожну фракцію ізоформ оцінювали в діапазоні концентрацій впродовж 5-денного періоду культивування. Ці три субфракції відповідали окремим діапазонам рІ, тому дослідники назвали їх кислою (3,6-4,6), середньою (4,5-5,0) та некислою (5,0-5,6) фракціями. Некисла фракція ФСГ із концентраціями понад 1,5 нг/мл дозволяла отримати високу частку фолікул, що за розміром перевищували поріг антральної формації, тоді як середня та некисла фракції індукували той самий ріст лише при вищих концентраціях (7,5 і 50 нг/мл, відповідно). Цікаво, що некисла фракція ФСГ індукувала найшвидший ріст фолікул впродовж преантрального періоду, тоді як всі концентрації кислої фракції стимулювали секрецію естралдіолу-17ss при культивуванні та у ході антральної формації меншої частки фолікул. Тобто, некисла ізоформа індукувала найшвидший преантральний ріст з утворенням найбільших за розміром антральних фолікул у найнижчих дозах, а середня і некисла ізоформи більше впливали на стимуляцію продукції естрадіолу та антральну формацію.</p> <p>Слід зазначити, що для найвищого дозування 1200 МО препарату Фоліграф® не виявили суттєвих проблем безпеки у ході доклінічних досліджень.</p>
4) фармакодинамічні взаємодії	<p>В рамках допоміжних репродуктивних технологій р-лФСГ призначають разом з іншими препаратами для стимуляції</p>

	<p>яєчників (наприклад, хоріонічним гонадотропіном людини, кломіфену цитратом, тощо) та потенціювання фолікулярної відповіді. Відомо, що одночасне застосування агоністу чи антагоністу гонадотропін-звільнюючого гормону індукує гіпофізарну десенсибілізацію і може вимагати вищих доз р-лФСГ для досягнення достатньої відповіді з боку яєчників.</p>
3. Фармакокінетика:	
1) аналітичні методи та звіти щодо їх валідації	<p>Визначення препарату Фоліграф® у ході доклінічних досліджень проводили методом «ELISA» з подальшим колориметричним аналізом за допомогою розчину субстрату тетраметилбензидину. Таку методику наразі вважають найефективнішою та найзручнішою для визначення р-лФСГ.</p>
2) всмоктування	<p>Всмоктування р-лФСГ демонструвало значну варіабельність після підшкірного та внутрішньом'язового введення гризунам і негризунам, але у всіх випадках біодоступність сягала 70% і більше. Швидкість всмоктування після підшкірного введення була дещо меншою, ніж після внутрішньом'язового. Після внутрішньовенного введення мавпам криві «середня концентрація – час» для сечового і рекомбінантного ФСГ були майже паралельними. Значення AUC<sub>0-∞</sub>-нескінченність для р-лФСГ було значно меншим (846 МО.год-1/л ±125), ніж сечового ФСГ (1377 МО.год-1/л ±236). Проте, загальний кліренс р-лФСГ (0,008 л/год/кг ±0,001) і сечового ФСГ (0,007 л/год/кг ±0,001) був майже однаковим.</p>
3) розподіл	<p>Доклінічні оцінки р-лФСГ передбачають дуже бажані рівні розподілу в цільовому органі. Так, після внутрішньовенного введення приматам р-лФСГ розподілявся до зовнішньоклітинної рідини з початковим часом напіввиведення близько 2 годин і виводився впродовж близько 24 годин. Рівноважний об'єм розподілу і загальний кліренс дорівнювали 10 л і 0,6 л/год., відповідно. Одна восьма частка р-л ФСГ виводилася з сечею, причому час напіврозподілу (1,5 год ±0,1 і 1,8 год ±0,4) і кінцевий час напіввиведення (15,3 год ±3,8 і 15,5 год ±5,1) р-лФСГ і сечового ФСГ були подібними.</p> <p>Абсолютна біодоступність після підшкірного введення у більшості видів сягала близько 70 %.</p> <p>Після повторного введення мавпам р-лФСГ демонстрував накопичення впродовж 3-4 днів аж до досягнення триразової рівноважної концентрації. У самок мавп із дефіцитом ендогенної секреції гонадотропіну р-лФСГ ефективно стимулював фолікулярний розвиток і стероїдогенез.</p>
4) метаболізм	<p>Як свідчать літературні джерела, розподіл р-лФСГ у ссавців обмежений водною фракцією плазми.</p> <p>Сіальовані ізоформи природнього гіпофізарного ФСГ та р-лФСГ демонстрували однакові біологічні періоди напіввиведення і найактивніші форми за умов <i>in vivo</i>.</p>

	Очікують, що вони проходять той самий метаболічний шлях у тварин і в людини.
5) виведення	Р-лФСГ виводиться переважно нирками. Після одноразового підшкірного введення щурам породи Вістар значення $T_{1/2}$ для препарату Фоліграф <sup>®</sup> дорівнювало 12,96 і було порівнюваним з відповідним значенням для референтного препарату (9,95).
6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні)	Оскільки р-лФСГ є рекомбінантним гуманізованим білком, а його фармакокінетичні характеристики подібні до характеристик природного людського гормону, всі фармакокінетичні і фармакодинамічні взаємодії р-лФСГ і природнього гіпофізарного лФСГ можна вважати подібними.
7) інші фармакокінетичні дослідження	Фармакокінетичний профіль препарату Фоліграф <sup>®</sup> вивчали після підшкірного введення щурам породи Вістар. Для доз по 50 МО/кг значення $C_{max}$ дорівнювало 44,15 МО/мл, $T_{max}$ – 8,0 год., а $T_{1/2}$ – 12,96 год., що відповідало значенням для р-лФСГ, відомим з літературних джерел. Після внутрішньовенного введення щурам, які перенесли нефректомію, відзначали 2-3 разове зростання АUC, що свідчило про надзвичайно важливу роль нирок у виведенні ФСГ.
4. Токсикологія:	
1) токсичність у разі одноразового введення	Результати досліджень не свідчили про пов'язані з терапією зміни поведінки чи клінічних ознак, розвиток великих патологічних аномалій, передчасну смерть чи вплив на приріст маси тіла після введення препарату Фоліграф <sup>®</sup> у дозах по 1,17, 117, 234 МО швейцарським мишам-альбіносам підшкірно чи по 8,1, 810,0 і 1620,0 МО щурам породи Вістар внутрішньом'язово. Отже, ці дози препарату Фоліграф <sup>®</sup> вважали безпечними.
2) токсичність у разі багаторазових введень	<p>Підгостру токсичність препарату Фоліграф<sup>®</sup> вивчали у швейцарських мишей-альбіносів після підшкірного введення доз по 7,0, 28,0 та 56,0 МО/мишу та у новозеландських білих кролів після внутрішньом'язового введення доз по 2,5, 5,0 та 10,0 МО/кг. Дослідники не відзначали випадків смерті тварин із жодної групи. Приріст маси тіла тварин з контрольної групи та групи препарату Фоліграф<sup>®</sup> був нормальним. Гематологічні, біохімічні і гістопатологічні параметри в усіх групах були подібними до параметрів контрольної групи. Дослідники не виявили жодних суттєвих змін результатів макроскопічних досліджень, маси органів чи гістопатології. Максимальні добові дози препарату Фоліграф<sup>®</sup>, що не призводили до розвитку видимих побічних реакцій (NOEL), становили 56,0 МО/кг для мишей і 10,0 МО/кг для кролів.</p> <p>Субхронічну токсичність препарату Фоліграф<sup>®</sup> вивчали після підшкірного введення щурам породи Вістар у дозах 0,9, 9 та 90 МО/кг маси тіла впродовж 90 днів.</p>

	<p>Дослідники не відзначали жодних клінічних ознак токсичності чи смерті тварин із жодної групи. Приріст маси тіла, гематологічні та біохімічні параметри в усіх дослідних групах були подібними до таких у контрольній групі. Пов'язані з терапією гістопатологічні зміни яйцеклітин тварин із групи високих доз відповідали змінам, описаним для референтного препарату Гонал-Ф.</p>
3) генотоксичність: <i>in vitro</i>	<p>Досліджень генотоксичності р-лФСГ <i>in vitro</i> не проводили, оскільки цей лікарський засіб є рекомбінантним гуманізованим білком. Фоліграф® не демонстрував жодних ознак мутагенної активності.</p>
<i>in vivo</i> (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики)	<p>Досліджень <i>in vivo</i> не проводили, оскільки р-лФСГ є рекомбінантним гуманізованим білком, подібним до гіпофізарного ФСГ.</p>
4) канцерогенність:	<p>Фолітропін альфа не демонстрував жодної мутагенної активності у ході серії випробувань потенційної генетичної токсичності, в тому числі мутацій клітин бактерій та ссавців, хромосомних аберацій і мікроядерного тесту.</p>
довгострокові дослідження	<p>Довгострокові дослідження канцерогенності визнали непотрібними, оскільки Фоліграф® застосовують короткочасно.</p>
короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості	<p>Досліджень канцерогенності не проводили, оскільки немає підстав вважати цей рекомбінантний гуманізований білок канцерогенним.</p>
додаткові дослідження	<p>Жодних додаткових досліджень токсичності не проводили, оскільки препарат не є новим.</p>
5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства:	<p>Літературні джерела свідчать про значний негативний вплив (320 МО/кг на добу чи 100-разових доз для людини) високих доз фолітропіну альфа на репродуктивну функцію щурів, кролів і негризунів. Вважають, що клітини Сертолі підтримують кінцеве число гамет, і за числом цих клітин можна визначити сперматогенну здатність дорослої особини. Клітини Сертолі діляться у ході фетального та раннього постнатального періоду, зокрема, під впливом ФСГ. Автори одного дослідження у щурів Спрег-Доулі вивчали вплив р-лФСГ у дозах 200 МО/кг на постнатальний розвиток яєчок і майбутню репродуктивну функцію дорослих тварин. Дослідники виявили, що введення ФСГ значно збільшувало масу яєчок (до 193 %), а також абсолютний об'єм епітелію та інтерстиціальної тканини внаслідок збільшення діаметра і довжини каналців. Число клітин Сертолі значно зростало (до 168 %). Введення ФСГ впродовж 15 днів збільшувало сперматогонію та число сперматоцитів (до 220 %), проте не впливало на мітотичний індекс ядер клітин Сертолі. Цей трофічний вплив зберігався і в дорослому віці, що дозволяло збільшувати сперматогенний потенціал самців щурів.</p>

вплив на фертильність та ранній ембріональний розвиток	У щурів відзначали порушення загальної фертильності і раннього ембріонального розвитку (всмоктування у плода, викидні чи мертвонародження) після тривалого введення доз $\geq 40$ МО/кг/добу. Ці результати відповідали відомим з літературних джерел даним для р-лФСГ.
ембріотоксичність	Літературні дані свідчать, що достатньо високі дози р-лФСГ (40 і 320 МО/кг/добу) можуть спричиняти смерть плода та інші форми впливу на послід щурів і кролів, проте не можуть спричиняти тератогенності. Фолітропін альфа може провокувати патологічні пологи у щурів.
пренатальна та постнатальна токсичність	За літературними даними р-лФСГ у дозах 40 та 320 МО/кг/добу негативно впливав на фертильність нестатевозрілих щурів. Його вплив на тварин обох статей вивчений не повністю, але порушення фертильності самок видаються ймовірними, зважаючи на зміни яєчників і відомий фізіологічний вплив на розвиток і функцію репродуктивної системи. Проте в щурів не відзначали жодних гістологічних змін, окрім незначного зниження маси тіла плода, навіть після введення найвищих доз по 320 МО/кг/добу. Кролі виявилися чутливішими, і вже введення доз по 5 МО/кг/добу спричиняло загибель майже всіх ембріонів в утробі.
дослідження, в яких препарат вводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія	Вплив доз р-лФСГ і ЛГ від 2,5 до 40 МО на фолікулярний ріст і атрезію вивчали у нестатевозрілих щурів після гіпофізоектомії. Р-лФСГ спричиняв дозозалежне зростання маси яєчників і внутрішньоєєчникового рівня естрадіолу (Е2), проте не спричиняв зростання рівнів Е2 у кровотоці. Число антральних фолікулів також зростало дозозалежно, причому дослідники відзначали поступовий ріст маленьких антральних фолікулів з утворенням великих преовуляторних фолікулів, що овулювали після одноразового болюсного введення 10 МО хоріонічного гонадотропіну. Щури з терапевтичної групи демонстрували нижчу частоту розвитку атрезії, особливо антральних фолікулів найменшого розміру. Введення загальних доз р-лФСГ $\geq 10$ МО спричиняло збільшення маси матки, що супроводжувалось проліферацією ендометрію. Коли ж на додачу до 8 МО р-лФСГ щурам вводили від 0,2 до 5 МО ХГТ, маса яєчників зростала дозозалежно, проте подальшого збільшення загального числа антральних фолікулів не відбувалось, окрім групи найвищих доз ХГТ. Проте додавання відносно низьких доз ХГТ спричиняло значний зсув середнього розміру фолікулів від маленьких до великих, преовулярних фолікулів. Додавання ХГТ, особливо низьких доз (по 0,2 і 0,5 МО) спричиняло зниження атрезії фолікулів всіх розмірів. Отже, за повної відсутності ЛГ р-лФСГ індукував фолікулярний ріст аж до утворення зрілих преовулярних фолікулів, а також продукцію естрадіолу та проліферацію ендометрію. Додавання ж низьких доз ЛГ дозволяло збільшити частку здорових фолікулів.

б) місцева переносимість	Щури породи Вістар, які отримували Фоліграф® нашкірно тричі на тиждень впродовж 90 днів, не демонстрували жодних суттєвих патологічних аномалій чи гістопатологічних змін у місці введення. Отже, терапевтичні дози препарату Фоліграф® по 90 МО/кг вважали безпечними.
7) додаткові дослідження токсичності:	Літературні дані свідчать, що внутрішньошкірне введення р-лФСГ і фізрозчину з ад'ювантом Фрейнда морським свинкам могло спричинити розвиток дискретної еритеми в деяких тварин. Водночас, автори інших досліджень не відзначали розвитку жодних ознак набряку, еритеми чи інших алергічних реакцій після місцевого нанесення р-лФСГ і фізрозчину.
антигенність (утворення антитіл)	Відомо, що повторне застосування р-лФСГ (чужорідного білка) спричиняє утворення антитіл у всіх видів. В ході досліджень субхронічної токсичності рівні антитіл після повторного введення варіювалися. Якщо у щурів антитіла до р-лФСГ і розвивалися після підшкірного введення, їх взагалі не відзначали у собак після внутрішньовенного введення, і відзначали лише у 50 % мавп після внутрішньом'язового введення. Тобто, відзначені у негризунів сироваткові рівні ФСГ і відповідний їм фармакологічний вплив свідчили про достатні системні концентрації активного ФСГ. Отже, основною проблемою прогнозування розвитку антитіл у людини є застосовність результатів у тварин і їхнє значення для оцінки токсичності.
імунотоксичність	Дані, отримані в ході досліджень субхронічної токсичності, не свідчили про жодні ознаки імунотоксичності.
дослідження механізмів дії	Механізм дії р-лФСГ подібний до механізму дії природнього ФСГ, що контролює репродуктивну функцію організму. ФСГ залучений до репродуктивного циклу обох статей. У самок він стимулює продукцію яйцеклітин, вивільняючись з переднього відділу гіпофізу і впливаючи на зернисті клітини у ході стимуляції преантрального фолікулярного розвитку разом з естрогенами та ЛГ. Глікозилювання ФСГ є критичним для активації цільових клітин, причому глікани відіграють важливу роль у біосинтезі, секреції, метаболізмі і потенціюванні ФСГ. У самців ФСГ вивільняється з переднього відділу гіпофізу і впливає на клітини Сертолі. Діючи синергічно з андрогенами та ЛГ, ФСГ впливає на клітини Лейдіга у сім'яних каналцях ячечок, індукуючи сперматогенез.
лікарська залежність	Досліджень не проводили, оскільки малоімовірно, що р-лФСГ спричинятиме лікарську залежність.
токсичність метаболітів	Досліджень токсичності метаболітів не проводили, оскільки цей препарат є рекомбінантним гуманізованим білком, подібним до гіпофізарного ФСГ.



токсичність домішок	Досліджень токсичності домішок не проводили, оскільки цей препарат є рекомбінантним гуманізованим білком, подібним до гіпофізарного ФСГ.
інше	Алергенність і потенціал сенсibiliзації препарату Фоліграф® вивчали у морських свинок після внутрішньошкірного введення та місцевого нанесення доз по 0,2 мл, а також після місцевої провокації у дозах по 14 і 30 МО. Дослідники не відзначали розвитку жодних алергічних реакцій. Фоліграф® демонстрував низький потенціал сенсibiliзації.
5. Висновки щодо доклінічного вивчення	<p>Фоліграф® – препарат рекомбінантного людського фолікулостимулюючого гормону (р-лФСГ), одержаного за допомогою методів генної інженерії з клітин яєчника китайського хом'яка. Він впливає на розвиток зрілих граафових фолікулів у самок ссавців. Застосування р-лФСГ дозволяло отримати більшу кількість ооцитів та ембріонів упродовж коротшого періоду, ніж застосування сечового ФСГ. У ході індукції овуляції застосування р-лФСГ дозволяло досягати зниження частоти відміни циклів внаслідок неефективності терапії порівняно із сечовим ФСГ. Одночасне застосування р-лФСГ та людського хоріонічного гонадотропіну (лХГ) спричиняло індукування сперматогенезу у самців із недостатністю ФСГ.</p> <p>Режим введення р-лФСГ надзвичайно важливий для досягнення належної овуляції, проте введення вищих доз може спричинити десенсибілізацію.</p> <p>Р-лФСГ може слугувати успішною заміною звичайної гормональної підтримки кінським сироватковим гонадотропіном та хоріонічним гонадотропіном людини терапією р-лФСГ і ЛГ при проведенні ЕКЗ, інтрацитоплазматичного введення сперми та штучної активації.</p> <p>Застосування р-лФСГ дозволяло збільшити число премейотичних гамет (сперматогонію, число сперматоцитів) при мінімальному впливі на клітини Сертолі і круглі сперматиди, але не дозволяло впливати на утворення видовжених сперматид шляхом завершення сперміогенезу. Для найвищого дозування 1200 МО препарату Фоліграф® не виявили суттєвих проблем безпеки у ході доклінічних досліджень.</p> <p>В рамках допоміжних репродуктивних технологій р-лФСГ призначають разом з іншими препаратами для стимуляції яєчників (наприклад, хоріонічним гонадотропіном людини, кломіфену цитратом, тощо) та потенціювання фолікулярної відповіді. Відомо, що одночасне застосування агоністу чи антагоністу гонадотропін-звільнюючого гормону індукуює гіпофізарну десенсибілізацію і може вимагати вищих доз р-лФСГ для досягнення достатньої відповіді з боку яєчників. Оскільки р-лФСГ є рекомбінантним гуманізованим білком, а його фармакокінетичні характеристики подібні до</p>

характеристик природного людського гормону, всі фармакокінетичні і фармакодинамічні взаємодії р-лФСГ і природнього гіпофізарного лФСГ можна вважати подібними. Всмоктування р-лФСГ демонструвало значну варіабельність після підшкірного та внутрішньом'язового введення гризунам і негризунам, але у всіх випадках біодоступність сягала 70% і більше. Швидкість всмоктування після підшкірного введення була дещо меншою, ніж після внутрішньом'язового. Доклінічні оцінки р-лФСГ передбачають дуже бажані рівні розподілу в цільовому органі. Р-лФСГ виводиться переважно нирками. Результати досліджень не свідчили про пов'язані з терапією зміни поведінки чи клінічних ознак, розвиток великих патологічних аномалій, передчасну смерть чи вплив на приріст маси тіла після введення препарату Фоліграф®

Фолітропін альфа не демонстрував жодної мутагенної активності у ході серії випробувань потенційної генетичної токсичності, в тому числі мутацій клітин бактерій та ссавців, хромосомних аберацій і мікроядерного тесту.

Літературні дані свідчать, що достатньо високі дози р-лФСГ можуть спричиняти смерть плода та інші форми впливу на послід щурів і кролів, проте не можуть спричиняти тератогенності. Фолітропін альфа може провокувати патологічні пологи у щурів.

Відомо, що повторне застосування р-лФСГ спричиняє утворення антитіл у всіх видів. В ході досліджень субхронічної токсичності рівні антитіл після повторного введення варіювалися. Якщо у щурів антитіла до р-лФСГ і розвивалися після підшкірного введення, їх взагалі не відзначали у собак після внутрішньовенного введення, і відзначали лише у 50 % мавп після внутрішньом'язового введення. Отже, основною проблемою прогнозування розвитку антитіл у людини є застосовність результатів у тварин і їхнє значення для оцінки токсичності.

Дослідники не відзначали розвитку жодних алергічних реакцій. Фоліграф® – Продемонстрував низький потенціал сенсibilізації.

Заявник (власник  
реєстраційного посвідчення)

Підпис

Прізвище



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):	ФОЛІГРАФ®				
2. Заявник	Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед				
3. Виробник	Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед				
4. проведене дослідження:	✓	<u>так</u>	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоперіодичне, перехресне дослідження біоеквівалентності та фармакокінетичних профілів двох різних препаратів р-лФСГ для підшкірного введення доз по 300 МО у двох терапевтичних групах і двох послідовностях здоровим дорослим жінкам зі зниженою регуляцією гіпофіза. Код дослідження: проект № 612-14				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза I (дослідження біоеквівалентності)				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку експерименту: 28 травня 2015 р. Дата завершення експерименту: 06 червня 2015 р.				
8. Країни, де проводилося	Індія				

клінічне випробування	
9. Кількість досліджуваних	Включено 35 учасниць.
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	<p><b>Основна ціль</b> Порівняння швидкості і ступеню всмоктування досліджуваного препарату, наданого спонсором (рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону Фоліграф® для ін'єкцій по 75 МО) і препарату порівняння (рекомбінантного фолікулостимулюючого гормону Гонал-Ф 75 МО) у здорових дорослих жінок зі зниженою регуляцією гіпофіза.</p> <p><b>Вторинна ціль</b> Порівняння інших фармакокінетичних параметрів (AUC<sub>0-</sub>, T<sub>max</sub>, t<sub>1/2el</sub>, Kel, V<sub>d</sub>) ФСГ в обох терапевтичних групах; моніторинг безпеки і переносимості одноразових доз р-лФСГ.</p>
11. Дизайн клінічного випробування	Відкрите, збалансоване, рандомізоване, двоперіодичне, перехресне дослідження одноразових доз у двох терапевтичних групах і двох послідовностях.
12. Основні критерії включення	У дослідження включали добровольців жіночої статі в періоді передменопаузи віком від 18 до 39 років (включно) з індексом маси тіла (ІМТ) від 18,5 до 27 (включно), розрахованим як маса тіла в кг/зріст в м <sup>2</sup> , які не палили і надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Вони не мали серйозних захворювань і не демонстрували клінічно значущих відхилень під час скринінгу, збору анамнезу, клінічного обстеження, лабораторних досліджень, ультразвукового і гінекологічного обстеження, 12-канальної ЕКГ і рентгенографії грудної клітини (у задньо-передній проекції). Жінки-добровольці перенесли хірургічну стерилізацію принаймні за 6 місяців до участі в дослідженні або користувались відповідним ефективним методом подвійної бар'єрної контрацепції чи внутрішньоматковим виробом під час дослідження і мали негативний результат тесту на вагітність.
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<p>Фоліграф®, рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон для ін'єкцій по 75 МО Серія № В08615002 Виробництва компанії Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед, Індія.</p> <p>Спосіб застосування У ході кожного періоду учасницям вводили одноразову дозу (по 300 МО) (чотири флакони) досліджуваного препарату чи препарату порівняння шляхом ін'єкції під шкіру живота в положенні лежачи на спині вранці натщесерце (не менш ніж через 10 годин після останнього прийому їжі) під контролем належно навченого персоналу. Ділянку з протилежного боку живота використовували для підшкірного введення досліджуваного препарату або препарату порівняння в рамках II періоду. Введення досліджуваного лікарського засобу проводили за графіком рандомізації за відкритих умов.</p>
14. Препарат порівняння, доза, спосіб	Гонал-Ф — рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон 75 МО Серія № AU012333 Виробництва компанії Мерк Сероно С.А., Зоне Індустріелле де Л'Оурієттаз, СН-1170, Обон (Во), Швейцарія.

застосування, сила дії	Імпортер та продавець: Мерк Спеціалітіз Прайвет Лімітед С.А., Наві Мумбаї 400 706, Махараштра				
15. Супутня терапія	<p>Учасницям призначали комбіновані оральні контрацептиви в таблетованій формі (таблетки етинілестрадіолу 50 мкг і левоноргестрелу 250 мкг) впродовж 2 циклів (8 тижнів) до введення гозереліну на 14-й день і до 7 днів після введення гозереліну.</p> <p>Золадекс® 3,6 мг (гозереліну ацетат для ін'єкцій) Партії № KS509 і KP824 Виробник: Астра Зенека ЮК Лімітед, Маклсфілд, Чешир, СК 10 2 НА, Великобританія.</p> <p>Рівень ФСГ учасниць пригнічували за допомогою одноразової підшкірної ін'єкції гозереліну в дозі 3,6 мг на 14-й день. Гозерелін вводили підшкірно в передню черевну стінку.</p>				
16. Критерії оцінки ефективності	<p>Для оцінки ефективності у рамках кожного періоду відбирали загалом 25 зразків крові у визначених протоколом часових точках. Стандартні фармакокінетичні параметри вихідних відкоригованих і вихідних невідкоригованих даних р-лФСГ отримували шляхом некомпартментного аналізу.</p> <p><b>Критерії висновку про біоеквівалентність наступні</b></p> <p>Висновок про біоеквівалентність досліджуваного препарату (Т) і препарату порівняння (R) означав, що 90 % довірчий інтервал відповідав визначеним нижче межах допустимого діапазону логарифмічно перетворених фармакокінетичних параметрів вихідних відкоригованих даних р-лФСГ.</p> <table border="1" data-bbox="392 1106 1489 1249"> <thead> <tr> <th data-bbox="392 1106 906 1182">Параметри</th> <th data-bbox="906 1106 1489 1182">Діапазон допустимих значень 90 % ДІ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="392 1182 906 1249"><math>C_{max}</math> і <math>AUC_0</math></td> <td data-bbox="906 1182 1489 1249">-t 80,00-125,00 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Значення <math>AUC_{0-\infty}</math> розраховували в якості дослідницького параметра, оскільки для ендogenous речовин воно не є необхідним.</p> <p>Оцінка біоеквівалентності базувалась на вихідних відкоригованих даних для р-лФСГ, а вихідні невідкориговані дані для р-лФСГ наводили лише у якості додаткової інформації. Всі статистичні аналізи вихідних відкоригованих і невідкоригованих даних р-лФСГ проводили за допомогою програмного забезпечення «PROC GLM» версії 9.3 «SAS®» (компанії «SAS Institute Inc.»), США).</p>	Параметри	Діапазон допустимих значень 90 % ДІ	$C_{max}$ і $AUC_0$	-t 80,00-125,00 %
Параметри	Діапазон допустимих значень 90 % ДІ				
$C_{max}$ і $AUC_0$	-t 80,00-125,00 %				
17. Критерії оцінки безпеки	<p>Безпеку оцінювали зі скринінгу і до завершення дослідження. Таку оцінку проводили за допомогою клінічних обстежень, оцінки основних показників життєдіяльності, гінекологічного обстеження, ультразвукового дослідження, УЗД черевної порожнини, оцінки шкірних реакцій, 12-канальної електрокардіограми (ЕКГ), рентгенографії грудної клітини (у задньо-передній проекції), серологічного тесту на вагітність, клінічних лабораторних досліджень (загального, біохімічного, імунологічного аналізів крові, аналізу сечі, аналізу крові на гормони [рівень ФСГ і естрадіолу (E2), загальний Т3, вільний Т4 і ТТГ], суб'єктивної оцінки симптомів і моніторингу побічних реакцій.</p>				
18. Статистичні методи	<p>Дослідники розраховували і фіксували описові статистичні дані фармакокінетичних параметрів р-лФСГ. Дисперсійний аналіз, аналіз потужності і оцінку об'єму вибірки розраховували для вихідних відкоригованих</p>				

і вихідних невідкоригованих даних р-лФСГ щодо логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  і  $AUC_{0-\infty}$ . За допомогою двох односторонніх критеріїв біоеквівалентності розраховували 90 % довірчі інтервали вихідних відкоригованих і вихідних невідкоригованих даних р-лФСГ щодо співвідношення середніх геометричних значень найменших квадратів логарифмічно трансформованих фармакокінетичних параметрів  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  і  $AUC_{0-\infty}$ .

19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)

У дослідження включили 35 жінок–добровольців.

	N = 35 (учасниці, які отримували дози препаратів)	N = 32 (учасниці, які завершили всі фази дослідження)
Вік (років)	32,1 ± 3,92	32,0 ± 3,62
Зріст (см)	152,67 ± 5,670	152,77 ± 5,878
Маса тіла (кг)	56,135 ± 6,2663	55,773 ± 6,3560
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	24,081 ± 2,3083	23,894 ± 2,3048

20. Результати ефективності

**Р-лФСГ [відкориговані вихідні дані]**

**Фармакокінетичні параметри розраховували з допомогою двох методів:**

**A. Вихідні відкориговані дані – за допомогою віднімання середніх вихідних значень**

**B. Вихідні невідкориговані дані**

**A. Вихідні відкориговані дані, розраховані за допомогою віднімання середніх вихідних значень**

Фармакокінетичні параметри вихідних відкоригованих даних р-лФСГ досліджуваного препарату Т і препарату порівняння R наступні.

**Описові статистичні дані для середніх значень лікарської форми р-лФСГ [відкориговані вихідні дані] (N = 32)**

Параметри (одиниці)	Середнє арифметичне ± СВ (нетрансформовані дані)	
	Досліджуваний препарат Т	Препарат порівняння R
$T_{max}$ (год) <sup>#</sup>	20,000 (8,000–32,000)	20,000 (8,000–42,000)
$C_{max}$ (мМО/мл)	6,005 ± 1,8804	6,792 ± 1,8784
$AUC_{0-t}$ (мМО*год/мл)	535,149 ± 160,8667	541,731 ± 143,9114
$AUC_{0-\infty}$ (мМО*год/мл)	1029,268 ± 559,7586	1966,026 ± 5669,4301
$\lambda_z$ (1/год)	0,008 ± 0,0054	0,010 ± 0,0069
$t_{1/2}$ (год)	133,482 ± 90,0720	295,194 ± 1057,229
$AUC_{\%Extrap\_obs}$ (%)	38,576 ± 20,5760	33,539 ± 24,8595
$V_d$ (L)	57,721 ± 24,6910	46,253 ± 17,4058

Значення  $T_{max}$  представлено у вигляді медіанного значення (мін. – макс.).

Дані аналізу відносної біодоступності (тобто середні геометричні значення найменших квадратів, співвідношення, 90 % довірчий інтервал, коефіцієнт

варіації для однієї учасниці і активність) досліджуваного препарату Т і препарату порівняння R для вихідних відкоригованих даних р-лФСГ наступні.

**Результати відносної біодоступності р-лФСГ [відкориговані вихідні дані] (N = 32)**

Параметри	Геометричні значення найменших квадратів			90 % довірчий інтервал	КВ для однієї учасниці (%)	Активність (%)
	Досліджуваний препарат Т	Препарат порівняння R	Співвідношення (T/R) %			
$\ln C_{\max}$	5,697	6,538	87,1	80,63–94,16	18,4	99,8
$\ln AUC_{0-t}$	502,888	522,134	96,3	84,85–109,33	30,5	89,7
$\ln AUC_{0-\infty}^{\#}$	874,853	922,553	94,8	66,08–136,09	102,9	26,1

<sup>#</sup> – пошуковий аналіз

**В. Р-лФСГ [вихідні невідкориговані дані]**

Фармакокінетичні параметри вихідних невідкоригованих даних р-лФСГ досліджуваного препарату Т і препарату порівняння R наступні.

**Описові статистичні дані для середніх значень лікарської форми р-лФСГ [вихідні невідкориговані дані] (N = 32)**

Параметри (одиниці)	Середнє арифметичне $\pm$ СВ (нетрансформовані дані)	
	Досліджуваний препарат Т	Препарат порівняння R
$T_{\max}$ (год) <sup>#</sup>	20,000 (8,000–32,000)	20,000 (8,000–42,000)
$C_{\max}$ (мМО/мл)	8,780 $\pm$ 2,3544	9,952 $\pm$ 2,5992
$AUC_{0-t}$ (мМО*год/мл)	1001,933 $\pm$ 268,4611	1068,209 $\pm$ 341,1669
$AUC_{0-\infty}$ (мМО*год/мл)	3033,247 $\pm$ 1962,1372	6955,690 $\pm$ 18720,4670
$\lambda_z$ (1/год)	0,004 $\pm$ 0,0020	0,005 $\pm$ 0,0034
$t_{1/2}$ (год)	262,492 $\pm$ 178,1088	602,919 $\pm$ 1973,8245
$AUC_{\% \text{Extrap\_obs}}$ (%)	58,574 $\pm$ 16,2932	51,239 $\pm$ 22,7281
$V_d$ (L)	38,098 $\pm$ 11,313	31,663 $\pm$ 8,5449

Значення  $T_{\max}$  представлено у вигляді медіанного значення (мін. – макс.).

Дані аналізу відносної біодоступності (тобто середні геометричні значення найменших квадратів, співвідношення, 90 % довірчий інтервал, коефіцієнт варіації для однієї учасниці і активність) досліджуваного препарату Т і препарату порівняння R для вихідних невідкоригованих даних р-лФСГ наступні.




**Результати відносної біодоступності р-лФСГ [невідкориговані вихідні дані] (N = 32)**

Параметри	Геометричні значення найменших квадратів			90 % довірчий інтервал	КВ для однієї учасниці (%)	Активність (%)
	Досліджуваний препарат Т	Препарат порівняння R	Співвідношення (T/R) %			
$\ln C_{\max}$	8,529	9,543	89,4	85,05–93,92	11,7	100,0
$\ln AUC_{0-t}$	976,532	999,643	97,7	93,50–102,07	10,3	100,0
$\ln AUC_{0-\infty}^{\#}$	2595,468	2542,786	102,1	78,63–132,50	67,6	40,4

<sup>#</sup> – пошуковий аналіз

21. Результати безпеки

Короткий опис побічних реакцій

	<p>Під час проведення дослідження 1 (одна) учасниця відзначала 2 (два) випадки побічних реакцій. Обидва випадки відзначали у ході II періоду дослідження. Обидва випадки побічних реакцій відзначали після введення досліджуваного препарату Т.</p> <p>Обидві побічні реакції були легкими. За станом учасниць спостерігали, доки побічні реакції не минули.</p> <p>Причинно-наслідковий зв'язок однієї побічної реакції оцінювали як можливий, а іншої – як малоймовірний.</p> <p>У ході дослідження не відзначали випадків смерті або розвитку серйозних чи значущих побічних реакцій. Окрім вищезазначених побічних реакцій, інші 8 (вісім) учасниць відзначали 14 (чотирнадцять) випадків побічних реакцій до початку введення досліджуваного препарату.</p>
<p>22. Висновок (заклучення)</p>	<p>Порівняно з препаратом порівняння R (Гонал-Ф), досліджуваний препарат Т (Фоліграф® компанії Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед) відповідав критеріям біоеквівалентності вихідних відкоригованих даних C<sub>max</sub> і AUC<sub>0-t</sub> р-лФСГ, зазначених у протоколі.</p> <p>Отримані в ході цього дослідження дані свідчать, що досліджуваний препарат і препарат порівняння добре переносилися. У ході дослідження 1 (одна) учасниця відзначила 2 (два) випадки побічних реакцій. Дослідники не відзначали випадків смерті або розвитку серйозних чи значущих побічних реакцій. Інші 8 (вісім) учасниць відзначали 14 (чотирнадцять) випадків побічних реакцій в період зниженої регуляції гіпофізу до початку введення досліджуваного препарату. У жодної з учасниць, які в рамках дослідження отримували досліджуваний лікарський засіб, не виявили клінічно значущих відхилень при оцінці основних показників життєдіяльності за даними ЕКГ або лабораторних досліджень.</p>
<p>Заявник (власник реєстраційного посвідчення)</p>	<p>Підпис </p> <p>Прізвище </p> 



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):	ФОЛІГРАФ®				
2. Заявник	Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед				
3. Виробник	Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед				
4. проведене дослідження:	✓	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	Рандомізоване, багатоцентрове, сліпе для експерта з оцінки даних дослідження фази III в паралельних групах з метою порівняння ефективності та безпеки препаратів Фоліграф® і Гонал-Ф у пацієнток при проведенні контрольованої стимуляції яєчників в рамках ДРТ.				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза III				
7. Період проведення клінічного випробування	Дата початку дослідження	02 січня 2017 р. (включення першої учасниці)			
	Дата завершення дослідження	04 травня 2018 р. (останній візит останньої учасниці)			
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				

9. Кількість досліджуваних	224 учасниці
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основна мета полягала у демонстрації ефективності та безпеки препарату Фоліграф® у порівнянні з препаратом Гонал-Ф у неплідних жінок, які проходили контрольовану стимуляцію яєчників (КСЯ) в рамках допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Пошукова мета полягала в оцінці імуногенності препарату Фоліграф®.
11. Дизайн клінічного випробування	Рандомізоване, багатоцентрове, сліпе для експерта з оцінки даних дослідження в паралельних групах
12. Основні критерії включення	Жінки віком від 20 до 39 років (включно) на момент підписання форми інформованої згоди (ФІЗ), які мали показання для ДРТ шляхом КСЯ, регулярний менструальний цикл тривалістю 21-35 днів (включно), рівень ФСГ < 10 МО/л і рівень естрадіолу < 50 пг/мл на 2-3-й день менструального циклу при скринінгу і на 2-3-й день менструального циклу при рандомізації; або рівень АМГ від 1 до 3 нг/мл в ході менструального циклу при скринінгу; кількість антральних фолікулів 10-25 (включно; сума обох яєчників), кожен фолікул ≤ 10 мм в діаметрі при скринінгу; індекс маси тіла ≥ 18,5 і < 30 кг/м <sup>2</sup> ; результати клінічних лабораторних досліджень (загальний і біохімічний аналіз крові і загальний аналіз сечі) в межах норми референтного діапазону, або якщо значення і виходили за межі референтного діапазону, то клінічно незначно, на думку дослідників при скринінгу.
13. Досліджувані й лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	Досліджуваний препарат Фоліграф® виробництва компанії Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед. Фоліграф® вводили у фіксованій дозі по 225 МО/добу, п/ш, щоденно впродовж 5 днів (1–5-го днів стимуляції). Після цього дозу коригували на розсуд дослідника кожні 3–5 днів, але не більше, ніж на 75 МО і максимум до 450 МО/добу до досягнення достатнього розвитку фолікулів або до 16-го дня стимуляції, залежно від того, що наступало раніше.
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	Гонал-Ф виробництва компанії Мерк Сероно, Німеччина. Препарат вводили у фіксованій дозі 225 МО/добу, п/ш, щоденно, впродовж 5 днів (1–5-го днів стимуляції). Після цього дозу коригували на розсуд дослідника кожні 3–5 днів, але не більше, ніж на 75 МО і максимум до 450 МО/добу до досягнення достатнього розвитку фолікулів або до 16-го дня стимуляції, залежно від того, що наступало раніше.
15. Супутня терапія	Цетрорелікс у фіксованій дозі підшкірно на ділянці стегна, в той самий час щодня до початку визначення ХГЛ.
16. Критерії оцінки ефективності	<b>Первинна кінцева точка ефективності:</b> порівняти кількість ооцитів, отриманих в обох групах, які отримували р-лФСГ.  <b>Вторинні кінцеві точки ефективності</b> * Порівняти коефіцієнт поточної вагітності, визначеної як відсоток учасниць з наявністю одного плоду з серцевою активністю через 11 ± 1 тиждень після ПЕ * Порівняти кількість ооцитів, отриманих у жінок віком < 35 років і ≥ 35 років з обох груп, які отримували р-лФСГ * Порівняти відсоток учасниць зі скасуванням циклу до вилучення яйцеклітини з обох груп, які отримували р-лФСГ

	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Порівняти загальну необхідну дозу р-лФСГ (в МО) в обох групах, які отримували р-лФСГ</li> <li>* Порівняти кількість днів стимуляції р-лФСГ в обох групах, які отримували р-лФСГ</li> <li>* Порівняти відсоток учасниць, які потребували корекції дози з 6-го дня і надалі (адаптації дози), з обох груп, які отримували р-лФСГ</li> <li>* Порівняти ендокринологічні показники в обох групах, які отримували р-лФСГ <ul style="list-style-type: none"> <li>- Естрадіол, на початку лікування р-лФСГ у фіксованій дозі, на початку адаптації дози р-лФСГ (6-й день стимуляції) і в день введення ХГЛ</li> <li>- ЛГ, на початку лікування р-лФСГ у фіксованій дозі і в день введення ХГЛ;</li> <li>- Прогестерон, в день введення ХГЛ</li> </ul> </li> </ul> <p>Порівняти кількість фолікулів та їх розподіл за розміром (&lt; 11 мм, 11–14 мм, 15 мм, 16 мм, 17 мм та ≥ 18 мм), документально підтверджених даними ТВ-УЗД на 6-й день стимуляції (до адаптації дози) та в день введення ХГЛ (до введення ХГЛ) в обох групах, які отримували р-лФСГ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Порівняти товщину ендометрію (мм) на 6-й день дослідження до адаптації дози і в день ін'єкції ХГЛ в обох групах, які отримували р-лФСГ</li> <li>* Порівняти якість ооцитів в обох групах, які отримували р-лФСГ</li> <li>* Порівняти кількість і якість ембріонів в обох групах, які отримували р-лФСГ.</li> </ul>
<p>17. Критерії оцінки безпеки</p>	<p><b>Пошукова кінцева точка:</b> виявлення антитіл до р-лФСГ в учасниць, які отримували Фоліграф®.</p> <p><b>Оцінка безпеки:</b> безпека препарату Фоліграф® у порівнянні з препаратом Гонал-Ф була вторинною кінцевою точкою; її оцінювали за такими критеріями: кількість учасниць, які у ході лікування відзначали розвиток будь-якої побічної реакції, будь-якої серйозної побічної реакції, будь-якої побічної реакції, пов'язаної з терапією, будь-якої серйозної побічної реакції, пов'язаної з терапією, відміну лікування внаслідок побічних реакцій і реакцій, що становили особливий інтерес.</p>
<p>18. Статистичні методи</p>	<p>При аналізі ефективності враховували як популяцію включених пацієнток (ІТТ), так і популяцію пацієнток, які дотримувались протоколу (РР), тоді як аналіз безпеки проводили для популяції оцінки безпеки. Якщо не зазначено інакше, всі статистичні перевірки були двосторонніми і проводилися з використанням рівня значущості (альфа) 0,05. Описові статистичні дані щодо кількості отриманих ооцитів [кількість учасниць (n), середнє значення, стандартне відхилення (СВ), медіана, мінімум і максимум (діапазон)] отримували для терапевтичних груп препаратів Фоліграф® /Гонал-Ф. Нульову гіпотезу перевіряли за допомогою двох односторонніх критеріїв Шуірманна за допомогою двовибіркового t-тесту в якості статистичного критерію з рівнем значущості 0,05. Нормальність значень даних оцінювали за допомогою графіків нормальності і тесту Колмогорова-Смирнова/Уїлка-Шапіро. В разі серйозного порушення припущень про характер розподілу, на яких базувався первинний аналіз, використовували непараметричний u-критерій Манна-Уїтні (або критерій суми рангів Вілкоксона). Побічні реакції класифікували за системно-органним класом (СОК) та переважним терміном (ПТ) і кодували за термінологією Медичного словника для регуляторної діяльності (MedDRA). Побічні реакції, відзначені учасницями, враховували лише один раз за СОК і один раз за ПТ у терапевтичній групі.</p>

19.  
Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)

**Таблиця 1 Демографічні характеристики — вибірка для оцінки безпеки**

<b>Характеристика (одиниця виміру)</b>	<b>Статистика</b>	<b>Фоліграф® (N = 114)</b>	<b>Гонал-Ф (N = 110)</b>	<b>Усього (N = 224)</b>
Расова приналежність				
Азіатки	n (%)	114 (100,0)	110 (100,0)	224 (100,0)
Інші				
Вік < 35 (років)	n (%)	101 (88,6)	93 (84,5)	194 (86,6)
Вік ≥ 35 (років)	n (%)	13 (11,4)	17 (15,5)	30 (13,4)
Вік (років)	N	114	110	224
	Середнє значення	29,51	29,62	29,56
	Мін., макс.	20, 39	21, 38	20, 39
	Медіана	30,00	30,00	30,00
	СВ/КВ%	4,131/14,000	4,429/14,953	4,271/14,446
Зріст (см)	N	114	110	224
	Середнє значення	156,48	156,69	156,58
	Мін., макс.	142, 172	143, 172	142, 172
	Медіана	157,00	156,00	157,00
	СВ/КВ%	6,058/3,871	5,807/3,706	5,923/3,783
Маса тіла (кг)	N	114	110	224
	Середнє значення	59,56	60,08	59,82
	Мін., макс.	41,2, 83	45, 89,7	41,2, 89,7
	Медіана	59,40	59,00	59,20
	СВ/КВ%	7,998/13,428	8,429/14,030	8,198/13,705
ІМТ (кг/м <sup>2</sup> )	N	114	110	224
	Середнє значення	24,24	24,40	24,32
	Мін., макс.	18,9, 29,8	18,5, 37,8	18,5, 37,8
	Медіана	23,95	24,05	24,00
	СВ/КВ%	2,920/12,045	3,196/13,098	3,053/12,553

Примітка 1. Відсоткові показники наведені з урахуванням кількості учасниць, які отримували відповідне лікування в популяції для оцінки безпеки.

Посилання Таблиця 14.1.2.1, Перелік 16.2.4.1

## 20. Результати ефективності

### Результати ефективності

Первинною кінцевою точкою ефективності вважали порівняння кількості ооцитів, отриманих у пацієток з обох груп, які отримували р-лФСГ. Середня (СВ) кількість отриманих ооцитів в перерахунку на одну пацієтку становила 8,84 (4,350) у групі препарату Фоліграф<sup>®</sup> і 8,86 (5,041) у групі препарату Гонал-Ф. Середня різниця загальної кількості отриманих ооцитів в дослідних групах становила від -1,3162 до 1,2303, тобто була в межах 95 % ДІ від -2,9 до +2,9, що є достатнім свідченням еквівалентності.

Коефіцієнт поточної вагітності визначали як відсоток учасниць із наявністю плода з серцевою активністю через 11 ± 1 тиждень після перенесення ембріона, документально підтвердженою даними ТВ-УЗД. На 11 ± 1 тижні після перенесення ембріона у 16,6 % учасниць встановили наявність принаймні 1 внутрішньоматкового плідного яйця (20,0 % учасниць з групи препарату Гонал-Ф і 13,3 % учасниць з групи препарату Фоліграф<sup>®</sup>) у популяції ІТТ. З них всі учасниці з групи препарату Гонал-Ф (20,0 %) демонстрували серцеву діяльність плода, тоді як з групи препарату Фоліграф<sup>®</sup> серцеву діяльність плода відзначали 11,5 % учасниць. Хоча коефіцієнт вагітності в групі препарату Гонал-Ф чисельно перевищував такий у групі препарату Фоліграф<sup>®</sup>, ця відмінність не була статистично значущою (p = 0,0832).

Середня (СВ) кількість отриманих ооцитів в учасниць віком < 35 років становила 9,18 (4,450) у групі препарату Фоліграф<sup>®</sup> і 9,51 (5,149) у групі препарату Гонал-Ф; відмінність дослідних груп не була статистично значущою (p = 0,6521). Середня (СВ) кількість отриманих ооцитів в учасниць віком ≥ 35 років дорівнювала 6,38 (2,534) у групі препарату Фоліграф<sup>®</sup> і 5,59 (2,740) у групі препарату Гонал-Ф; відмінність дослідних груп не була статистично значущою (p = 0,3300).

В цілому 9,8 % учасниць відзначали відміну циклу, в тому числі 7,9 % учасниць з групи препарату Фоліграф<sup>®</sup> і 11,8 % учасниць з групи препарату Гонал-Ф. 13 із 22 учасниць відзначали ризик розвитку СГСЯ, 1 пацієтка демонструвала недостатню терапевтичну відповідь з боку яєчників на 8-й день стимуляції, а 8 пацієток – надлишкову терапевтичну відповідь з боку яєчників. Ризик розвитку СГСЯ в групі препарату Гонал-Ф був вищим, ніж у групі препарату Фоліграф<sup>®</sup>. Середня (СВ) загальна доза препарату Фоліграф<sup>®</sup>, введена 113 пацієткам із популяції ІТТ, становила 2184,96 (487,861) МО, а доза препарату Гонал-Ф, введена 110 пацієткам із популяції ІТТ, становила 2231,58 (555,919) МО. Відмінність середньої дози р-лФСГ у дослідних групах не була статистично значущою (p = 0,6721).

Середня тривалість введення препарату Фоліграф<sup>®</sup> становила 9,36 днів, а препарату Гонал-Ф — 9,39 днів; причому відмінність середньої тривалості стимуляції у дослідних групах не була статистично значущою (p = 0,9169). Загалом 115/223 (51,6 %) учасниць потребували корекції дози р-лФСГ: 49/113 (43,4 %) учасниць з групи препарату Фоліграф<sup>®</sup> і 66/110 (60,0 %) учасниць з групи препарату Гонал-Ф.

Рівні естрадіолу в сироватці крові учасниць з обох дослідних груп зростали з часом, що свідчить про розвиток фолікулів. У день введення ХГЛ середні рівні естрадіолу становили 1096,48 пг/мл у групі препарату Фоліграф<sup>®</sup> і 1048,53 пг/мл у групі препарату Гонал-Ф. Середні (СВ) рівні ФСГ в сироватці крові у день припинення циклу в популяції ІТТ становили 8,39 (6,619) мМО/мл в групі препарату Фоліграф<sup>®</sup> і 5,76 (4,642) мМО/мл у групі препарату Гонал-Ф. Сироваткові рівні ЛГ мінімально змінювались з часом в обох дослідних групах. Сироваткові рівні прогестерону змінювались лише незначно. У день

	<p>введення ХГЛ середні рівні (СВ) прогестерону в популяції ІТТ становили 0,93 (1,193) нг/мл у групі препарату Фоліграф® і 1,07 (1,749) нг/мл у групі препарату Гонал-Ф. На момент вилучення більшість ооцитів були зрілими (ІІІ стадії): 671/919 (73,01 %) ооцитів у групі препарату Фоліграф® і 680/891 (76,32 %) ооцитів у групі препарату Гонал-Ф.</p> <p>Середня (СВ) кількість перенесених ембріонів була однаковою в обох терапевтичних групах популяції ІТТ: (2,47 [0,605] у 89 учасниць з групи препарату Фоліграф® і 2,61 [0,649] у 79 учасниць з групи препарату Гонал-Ф). На 6-й день стимуляції (до адаптації дози) середня кількість фолікулів була максимальною в діапазоні 11-14 мм порівняно з фолікулами розміром <math>\geq 15</math> мм. На 6-й день максимум 20 фолікулів у групі препарату Фоліграф® і 18 фолікулів у групі препарату Гонал-Ф мали розмір від 11 до 14 мм. Проте, після стимуляції дослідними препаратами розмір фолікулів зростав, їх максимальний розмір становив <math>\geq 18</math> мм при вимірюванні в день введення ХГЛ. У день введення ХГЛ максимум 18 фолікулів у групі препарату Фоліграф® і 19 фолікулів у групі препарату Гонал-Ф мали розмір <math>\geq 18</math> мм. Середня (СВ) товщина ендометрію на 6-й день дослідження (до адаптації дози) становила 7,67 (5,352) мм у групі препарату Фоліграф® і 6,99 (1,832) мм в групі препарату Гонал-Ф. Після подальшої стимуляції дослідними препаратами товщина ендометрію зростала і в день введення ХГЛ середня (СВ) товщина ендометрію в групі препарату Фоліграф® дорівнювала 9,06 (2,021) мм, а в групі препарату Гонал-Ф — 9,27 (1,904) мм.</p>
<p>21. Результати безпеки</p>	<p>Як правило, обидва препарати (Фоліграф® і Гонал-Ф) виявилися безпечними і добре переносилися. Загалом впродовж усього періоду дослідження відзначали 35 (15,6 %) випадків побічних реакцій: 13 (11,4 %) в групі препарату Фоліграф® і 22 (20,0 %) в групі препарату Гонал-Ф. В цілому, частота розвитку побічних реакцій у ході лікування у групі препарату Фоліграф® була порівнянною з такою в групі препарату Гонал-Ф (7/114 (6,1 %) і 9/110 (8,2 %) учасниць, відповідно). В ході дослідження не відзначали жодного летального випадку. Серйозні побічні реакції у ході лікування відзначали 4/224 (1,8 %) учасниць: по 2 (1,8 %) учасниці з групи препарату Фоліграф® і препарату Гонал-Ф. Жодна побічна реакція не вимагала відміни лікування. Жодна з учасниць не відзначала розвитку СГСЯ. Побічні реакції у ході лікування більшості учасниць були легкими. Тяжкі побічні реакції у ході лікування відзначали 4 учасниці (1 з групи препарату Фоліграф® і 3 з групи препарату Гонал-Ф). У більшості учасниць реакції минули, окрім двох випадків (нудоти в 1 учасниці з групи препарату Гонал-Ф і лейкоцитозу в 1 учасниці з групи препарату Фоліграф®), що тривали на момент завершення дослідження. Лише одна учасниця демонструвала розвиток антитіл до р-лФСГ після введення препарату Фоліграф®; встановлено їх не нейтралізуючий характер.</p>
<p>22. Висновок (заключення)</p>	<p>Дослідники встановили еквівалентність препаратів Фоліграф® і Гонал-Ф щодо первинної кінцевої точки ефективності «кількість отриманих ооцитів». Вторинні кінцеві точки були порівнянними, а саме: вагітність на <math>11 \pm 1</math> тижні після відміни циклу перенесення ембріона, кількість отриманих ооцитів в учасниць віком <math>&lt; 35</math> років і <math>\geq 35</math> років, сумарна необхідна доза р-лФСГ (МО) та кількість днів стимуляції р-лФСГ, відсоток пацієнок, які потребували корекції дози з 6-го дня (адаптування дози), відсоток пацієнок з відміною циклу перед забором ооциту, якість ооцитів, кількість і якість ембріонів, ендокринологічні параметри, кількість фолікулів і їхній розподіл за розміром</p>

(< 11 мм, 11-14 мм, 15 мм, 16 мм, 17 мм і ≥ 18 мм), а також товщина ендометрію (мм) на 6-й день дослідження до адаптування дози і в день введення ХГЧ. Отже, отримані результати щодо первинної кінцевої точки і вторинних кінцевих точок відповідали концепції еквівалентності. Імуногенний потенціал препарату Фоліграф® виявився вкрай низьким. В цілому, обидва препарати (Фоліграф® і Гонал-Ф) були безпечними і добре переносилися.

Заявник  
(власник  
реєстраційного  
посвідчення)

Підпис

Прізвище



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):	ФОЛІГРАФ®				
2. Заявник	Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед				
3. Виробник	Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лімітед				
4. проведене дослідження:	✓	так	о	ні	якщо ні, обґрунтувати
1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація	Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр)				
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	<b>Дослідження імуногенності і безпеки препарату Фоліграф® (рекомбінантного людського фолікулоstimулюючого гормону) у пацієток при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій BSV-rFSH-IMG-2012</b>				
6. Фаза клінічного випробування	Фаза IV				
7. Період проведення клінічного випробування	<b>Період дослідження</b> <b>Включення першої пацієтки: 26 вересня 2014 р.</b> <b>Вибуття останньої пацієтки: 28 квітня 2016 р.</b>				
8. Країни, де проводилося клінічне випробування	Індія				
9. Кількість досліджуваних	293				
10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування	Основною метою дослідження була оцінка безпеки препарату Фоліграф® при застосуванні для контрольованої стимуляції яєчників у пацієток в рамках допоміжних репродуктивних технологій за головною контрольною точкою імуногенності.  Вторинною метою дослідження була оцінка ефективності препарату Фоліграф® при застосуванні для контрольованої стимуляції яєчників у пацієток з безпліддям				
11. Дизайн клінічного випробування	Перспективне, багатоцентрове дослідження безпеки й імуногенності				



12. Основні критерії включення	Жінки в періоді передменопаузи віком від 20 до 40 років (включно) з нормальною анатомією статевих шляхів, сумісною з вагітністю, документально підтвердженою впродовж 1 року до включення у дослідження.																										
13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії	<b>Фоліграф® 75 МО</b> (Бхарат Сірамс енд Вакцинс Лтд.) Доза: 75–450 МО на добу Спосіб застосування: підшкірно (п/ш)																										
14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії	НЗ																										
15. Супутня терапія	НЗ																										
16. Критерії оцінки ефективності	Кількість фолікулів розміром $\geq 16$ мм, загальна доза і тривалість терапії р-лФСГ, коефіцієнт хімічної вагітності (тест на концентрацію $\beta$ -ХГЛ у сироватці крові), коефіцієнт клінічної вагітності та частота відміни циклу.																										
17. Критерії оцінки безпеки	Частота позитивних результатів тесту на антитіла до препарату (АТП), частота і абсолютна частота розвитку небажаних явищ (НЯ), пов'язаних із застосуванням препарату Фоліграф™ у учасниць.																										
18. Статистичні методи	Аналіз даних проводив незалежний фахівець з біостатистики. Всі аналізи даних проводили за допомогою програмного пакету «Graph Pad InStat» і системи «SPSS» версії 14 в «Microsoft® Windows® server 2003». Всі демографічні та вихідні дані, дані про безпеку та ефективність підбивали та аналізували згідно плану залежно від популяційних вибірок. Описові статистичні дані [кількість учасниць (n), середнє арифметичне (середнє значення), стандартне відхилення (СВ), медіану, мінімум і максимум (діапазон)] зазначали в зведених таблицях поточних даних. Мінімальні і максимальні значення відображали у вигляді діапазону. Для категоріальних даних зазначали показники частоти (n) і відсоткову частку (%).																										
19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса тощо)	<p><b>Резюме демографічних і відповідних характеристик учасниць</b></p> <table border="1" data-bbox="547 1541 1278 2042"> <thead> <tr> <th>Параметр/статистика/категорія</th> <th>Значення</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Вік (роки)</b></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>285</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>30,1</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>4,5</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Діапазон (мін. : макс.)</td> <td>20 : 40</td> </tr> <tr> <td>Дані відсутні</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Зріст (см)</b></td> </tr> <tr> <td>N</td> <td>283</td> </tr> <tr> <td>Середнє значення</td> <td>155,3</td> </tr> <tr> <td>СВ</td> <td>6,4</td> </tr> <tr> <td>Медіана</td> <td>155</td> </tr> </tbody> </table>	Параметр/статистика/категорія	Значення	<b>Вік (роки)</b>		N	285	Середнє значення	30,1	СВ	4,5	Медіана	30	Діапазон (мін. : макс.)	20 : 40	Дані відсутні	0	<b>Зріст (см)</b>		N	283	Середнє значення	155,3	СВ	6,4	Медіана	155
Параметр/статистика/категорія	Значення																										
<b>Вік (роки)</b>																											
N	285																										
Середнє значення	30,1																										
СВ	4,5																										
Медіана	30																										
Діапазон (мін. : макс.)	20 : 40																										
Дані відсутні	0																										
<b>Зріст (см)</b>																											
N	283																										
Середнє значення	155,3																										
СВ	6,4																										
Медіана	155																										

Діапазон (мін. : макс.)	120 : 176
Дані відсутні	2
<b>Маса тіла (кг)</b>	
N	282
Середнє значення	55,7
СВ	10,4
Медіана	53,7
Діапазон (мін. : макс.)	38 : 137
Дані відсутні	3
<b>ІМТ (кг/м<sup>2</sup>)</b>	
N	282
Середнє значення	23,02947
СВ	4,216821
Медіана	22,50693
Діапазон (мін. : макс.)	15,2 : 44,3
Дані відсутні	3

20. Результати ефективності

Ефективність при ВМІ

Ріст фолікулів: середня загальна доза препарату Фоліграф<sup>®</sup>, застосована для стимуляції яєчників у циклах ВМІ, становила 816 (± 543) МО, тоді як середня тривалість стимуляції препаратом Фоліграф<sup>®</sup> становила 8,1 (± 3,6) днів. Середня кількість фолікулів діаметром ≥ 16 мм після завершення стимуляції яєчників становила 1,7 (± 1,6). У 201 (86,6 %) циклі відзначали розвиток принаймні 1 фолікула діаметром ≥ 16 мм.

Результати ДРТ: із загалом 238 циклів ВМІ позитивний результат хімічного тесту на вагітність (тесту на концентрацію β-ХГЛ в сироватці крові) отримали у 30 (12,4 %) циклах на 14-й день після процедури ВМІ, тоді як у 28 (11,6 %) із них позитивний результат клінічної вагітності, підтверджений даними УЗД, отримали на 30-й день після процедури ВМІ.

Ефективність при ЕКЗ

Зростання фолікулів: середня загальна доза препарату Фоліграф<sup>®</sup>, застосована для стимуляції яєчників у циклах ЕКЗ, становила 2183 (± 869) МО, тоді як середня тривалість стимуляції препаратом Фоліграф<sup>®</sup> становила 9,5 (± 2,2) днів. Середня кількість фолікулів діаметром ≥ 16 мм після завершення стимуляції яєчників становила 5,1 (± 3,5).

Результати ДРТ: із загалом 107 циклів ЕКЗ позитивний результат хімічного тесту на вагітність (тесту на концентрацію β-ХГЛ в сироватці крові) отримали у 35 (32,7 %) циклах на 14-й день після ПЕ, тоді як у 32 (29,9 %) із них позитивний результат клінічної вагітності, підтверджений даними УЗД, отримали на 30-й день після ПЕ.

21. Результати безпеки

Імуногенність

Загалом після введення препарату Фоліграф<sup>®</sup> 4 зразки сироватки від 4 різних пацієнток демонстрували позитивний результат на антитіла до р-лФСГ. Дві учасниці демонстрували позитивний результат тесту на антитіла до р-лФСГ на 90-й день після першого

циклу ДРТ. Одна учасниця демонструвала позитивний результат тесту на антитіла до р-лФСГ на 30-й день, але згодом, на 90-й день, результат виявився негативним. Одна пацієнтка, яка отримала 2 цикли ДРТ-терапії, демонструвала позитивний результат тесту на антитіла до р-лФСГ на 30-й день після 2-го циклу ДРТ (приблизно 60-й день першого циклу ДРТ), але згодом, на ~60-й день (90-й день з першого циклу ДРТ), результат виявився негативним. При подальшій оцінці цих антитіл позитивний потенціал нейтралізації не виявили у ході жодного тесту.

#### Побічні реакції

Загалом у ході лікування 6 учасниць відзначили 7 випадків побічних реакцій, причому одна учасниця відзначила кілька побічних реакцій. Із цих 7 побічних реакцій, відзначених у ході лікування, 5 були легкими, 1 — середнього ступеня і 1 — тяжкою. Два випадки побічних реакцій у ході лікування (обидва СГСЯ) вважали пов'язаними з терапією досліджуваним препаратом. Побічні реакції у ході лікування найчастіше відзначали у класі «Порушення з боку ендокринної системи» (2 випадки СГСЯ). 3 випадки побічних реакцій у ході лікування вважали серйозними. В тому числі по одному випадку синдрому гіперстимуляції яєчників (СГСЯ), позаматкової вагітності та вірусної гарячки. Два випадки СГСЯ вважали пов'язаними з терапією препаратом Фоліграф®; в обох випадках ці реакції минули без жодних наслідків.

#### 22. Висновок (заключення)

Чотири пацієнтки демонстрували позитивні результати тесту на антитіла до р-лФСГ після введення препарату Фоліграф® у різних часових точках; всі результати згодом виявилися негативними.

Жоден зі зразків сироватки вищезгаданих учасниць, позитивних щодо антитіл до р-лФСГ, не демонстрував позитивного результату тесту на нейтралізацію антитіл до р-лФСГ.

Загалом 6 учасниць відзначали 7 випадків побічних реакцій, у ході лікування, причому одна учасниця відзначила кілька побічних реакцій. Із цих 7 випадків 5 були легкими, 1 — середнього ступеня і 1 — тяжким. Два випадки побічних реакцій у ході лікування (обидва СГСЯ) вважали пов'язаними з терапією досліджуваним препаратом. Всі реакції минули.

66 із 247 циклів лікування ВМІ (26,7 %) скасували.

У циклах ВМІ, проаналізованих щодо росту фолікулів, середня загальна доза препарату Фоліграф® становила 816 ( $\pm$  543) МО, тоді як середня тривалість стимуляції препаратом Фоліграф™ становила 8,1 ( $\pm$  3,6) дня. Середня кількість фолікулів діаметром  $\geq$  16 мм після завершення стимуляції яєчників становила 1,7 ( $\pm$  1,6). У 201 (86,6 %) циклі відзначали розвиток принаймні 1 фолікула діаметром  $\geq$  16 мм.

У циклах ВМІ, проаналізованих щодо наслідків ДРТ, позитивний результат хімічного тесту на вагітність (тесту на концентрацію  $\beta$ -ХГЛ в сироватці крові) отримали у 30 (12,4 %) циклах на 14-й день після процедури ВМІ, тоді як у 28 (11,6 %) з них позитивний

результат клінічної вагітності, підтверджений даними УЗД, отримали на 30-й день після процедури ВМІ.

21 із 107 циклів лікування ЕКЗ (19,6%) скасували.

У циклах ЕКЗ, проаналізованих щодо росту фолікулів, середня загальна доза препарату Фоліграф® становила 2183 ( $\pm$  869) МО, тоді як середня тривалість стимуляції препаратом Фоліграф® становила 9,5 ( $\pm$  2,2) дня. Середня кількість фолікулів діаметром  $\geq$  16 мм після завершення стимуляції яєчників склала 5,1 ( $\pm$  3,5).

У циклах ЕКЗ, проаналізованих щодо наслідків ДРТ, позитивний результат хімічного тесту на вагітність (тесту на концентрацію  $\beta$ -ХГЛ в сироватці крові) отримали у 35 (32,7 %) циклах на 14-й день після ПЕ, тоді як у 32 (30 %) з них позитивний результат клінічної вагітності, підтверджений даними УЗД, отримали на 30-й день після ПЕ.

Заявник (власник  
реєстраційного  
посвідчення)

Підпис

Прізвище

