

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • ТОМ 15 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 4

[www.gynecology.ru](http://www.gynecology.ru)

Информация о репринтах: можно получить в издательстве по адресу: [info@irbis41.ru](mailto:info@irbis41.ru), тел. +7 (495) 649-54-95, факс +7 (495) 649-54-95, эл. почта: [info@irbis41.ru](mailto:info@irbis41.ru).  
Данный интернет-версия сайта была подготовлена с использованием <http://www.gynecology.ru> специально для публикации в открытом доступе.  
© 2021 Издательство «ИРБИС»

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.246>

# Экспертный совет по возможностям импортозамещения препаратов фоллитропина альфа в циклах ЭКО

## Резюме

17 июля 2021 г. состоялся экспертный совет с участием более 60 ведущих репродуктологов и организаторов здравоохранения. Основной целью мероприятия было обсудить итоги применения первого российского биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике и возможности импортозамещения препаратов фоллитропина альфа. В научных докладах были приведены сведения об этапах разработки препарата, опыт применения при овариальной стимуляции для искусственной инсеминации и экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), результаты самого масштабного российского исследования в области репродуктологии «Фоллитропин», в рамках которого в 2020 г. было изучено применение биоаналогового препарата рекомбинантного человеческого фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в 5484 циклах ЭКО в реальной клинической практике, опыт применения препарата в ведущих профильных лечебно-профилактических учреждениях. После продолжительного обмена мнениями была разработана Резолюция экспертного совета.

**Ключевые слова:** фоллитропин альфа, биоаналог, биосимиляр, фолликулостимулирующий гормон, ФСГ, Примапур®, импортозамещение, реальная клиническая практика, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ

**Для цитирования:** Экспертный совет по возможностям импортозамещения препаратов фоллитропина альфа в циклах ЭКО. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(4):470–492. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.246>.

## Advisory Board on potential import substitution of follitropin alfa preparations in IVF cycles

## Abstract

On July 17, 2021, Advisory Board with the participation of more than 60 leading reproductive specialists and healthcare executives was held. The primary task was to discuss the real world data on the first Russian biosimilar follitropin alfa and the possibilities of import substitution of follitropin alfa drugs. The information about drug development stages, experience of usage in ovarian stimulation for artificial insemination and assisted reproductive technologies (ART), the results of the largest Russian study in reproduction "FOLLITROPIN" (2020), where biosimilar recombinant human follicle stimulating hormone (FSH) was studied in 5484 IVF cycles in real clinical practice, experience of drug use in leading ART medical centers have been provided in research reports. After discussion the Advisory Board Resolution has been developed.

**Keywords:** follitropin alfa, biosimilar, follicle stimulating hormone, FSH, Primapur®, import substitution, real clinical practice, assisted reproductive technologies, assisted reproductive technologies, ART

**For citation:** Advisory Board on potential import substitution of follitropin alfa preparations in IVF cycles. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(4):470–492. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.246>.

## Введение / Introduction

17 июля 2021 г. в г. Сочи состоялось одно из наиболее масштабных и ожидаемых событий в научной и общественной жизни специалистов в сфере вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) – экспертный совет по возможностям импортозамещения препаратов фоллитропина альфа в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

В работе мероприятия приняли участие ведущие репродуктологи, акушеры-гинекологи, а также пред-

ставители фундаментальных и прикладных наук, вовлеченных в разработку новых биологических лекарственных средств (ЛС). В работе экспертного совета участвовали д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ГК «Мать и Дитя», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Марк Аркадьевич Курцер (Москва); д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ НИИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России Геннадий Тихонович Сухих (Москва); д.м.н., профессор, Президент Российской



Заседание экспертного совета

Advisory Board panel session

ассоциации репродукции человека (РАРЧ), генеральный директор Международного центра репродуктивной медицины Владислав Станиславович Корсак (Москва); к.м.н., врач акушер-гинеколог, репродуктолог ФГБУ Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава России Ольга Александровна Алимova (Екатеринбург); д.б.н., заведующий лабораторией биоинженерии клеток млекопитающих ФИЦ Биотехнологии РАН, руководитель лаборатории биотехнологии гликопротеинов ФГБУН Институт биорганической химии РАН Иван Иванович Воробьев (Москва); к.м.н., главный специалист по ЭКО ГК «Мать и Дитя», главный врач клиники «Мать и Дитя» Кунцево



Марк Аркадьевич Курцер (Москва)

Mark A. Kurtser (Moscow)

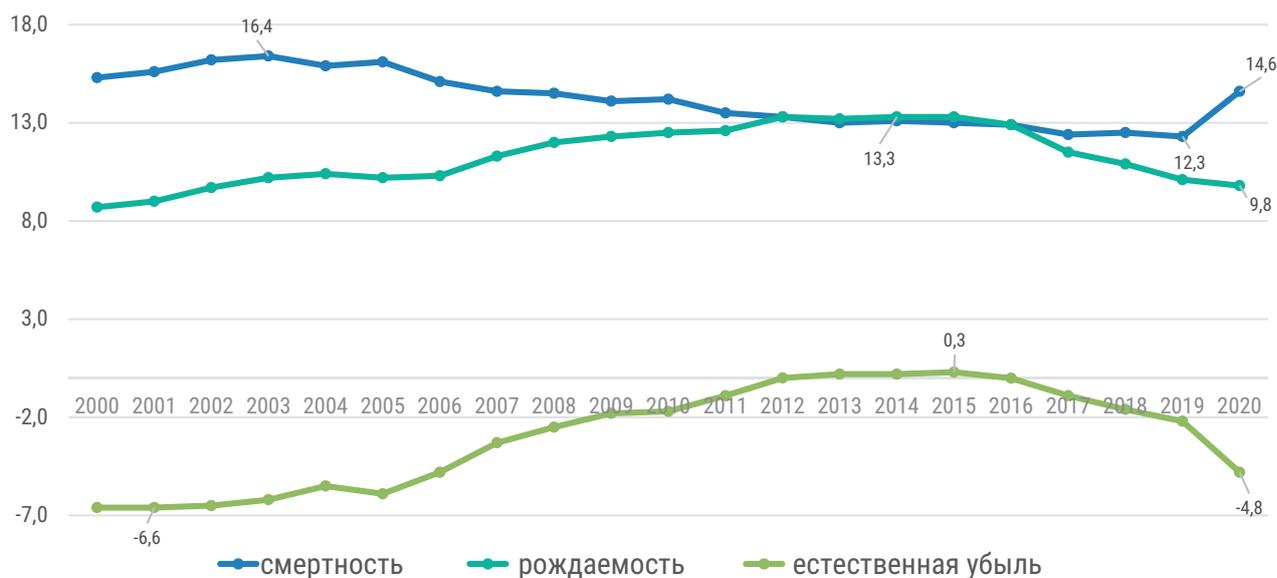
Дилором Пулатовна Камилова (Москва); д.м.н., профессор, директор института репродуктивной медицины, руководитель научно-клинического отделения ВРТ им. Ф. Паулсена ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России Татьяна Алексеевна Назаренко (Москва); врач-репродуктолог, главный врач Клиники Нуриевых Наиль Рафаилович Нуриев (Казань); врач акушер-гинеколог, репродуктолог, заведующая консультативным отделением Центра репродуктивной и клеточной медицины ГБУЗ ДГКБ Марина Романовна Щербань (Краснодар), а также более 60 практикующих врачей акушеров-гинекологов, репродуктологов и организаторов здравоохранения из 28 коммерческих клиник ЭКО и 11 ведущих государственных отделений ЭКО. Вёл мероприятие врач-репродуктолог, медицинский директор клиник NGS Николай Валерьевич Корнилов (Санкт-Петербург).

### Примапур® – биоаналоговый фоллитропин альфа / Primapur® – follitropin alpha biosimilar

М.А. Курцер привел статистические данные по смертности, рождаемости и естественной убыли населения России. Обращает на себя внимание резкое увеличение смертности с 12,3 до 14,6 на 1000 человек при продолжающемся тренде снижения рождаемости, негативно повлиявшее на естественную убыль населения в 2020 г., что, по-видимому, является следствием пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (рис. 1).

Кроме этого, есть и иные причины увеличения естественной убыли населения и сокращения репродуктивного потенциала России, включая демографические волны. Это соответствует общемировым тенденциям, отметил академик М.А. Курцер. Около 9 % мужчин и 10 % женщин в возрасте от 15 до 44 лет имеют проблемы с зачатием в США; одна из 4 пар в развивающихся странах страдает бесплодием; только одна из 4 здоровых женщин в возрасте от 20 до 30 лет забеременеет в течение любого менструального цикла; ожидается, что у 15 % пар возникнут проблемы с зачатием. Эти факты, а также распространяющаяся практика откладывать решение репродуктивных функций в семьях на возраст старше 30 лет создают условия для широкого применения ВРТ. По информации из регистра Российской ассоциации по репродукции человека (РАРЧ), в России неуклонно увеличивается число циклов ВРТ и число родов после ЭКО как в абсолютном значении, так и в доле от общего количества родов (рис. 2, 3).

Таким образом, по состоянию на 2018 г. на 145904 циклов ВРТ пришлось 30796 родов, что составило 2 % от всех родов в этот год. Марк Аркадьевич отметил, что некоторые женщины стремятся скрыть, что их ребенок родился в результате ЭКО, хотя количество таких матерей и снижается. Актуальной проблемой яв-



**Рисунок 1.** Естественное движение населения Российской Федерации на 1000 человек (по данным Росстат).

**Figure 1.** Natural movement of the population of the Russian Federation per 1000 people (according to Rosstat data).

ляется ведение регистров ВРТ, на ведении которых настаивает Минздрав России для контроля и планирования распределения средств на ВРТ в рамках обязательного медицинского страхования; делаются попытки рассчитать стоимость рождения одного ребенка в результате ВРТ, исходя из общего количества циклов ЭКО. Эту задачу осложняют трудности получения статистики от клиник и разные подходы в подсчетах. Так, ГК «Мать и Дитя» учитывают в качестве пролеченных пар те, которым выполнялись пункции, в то время как другие клиники учитывают не только пункции, но и криопереносы, таким образом завышая показатели.

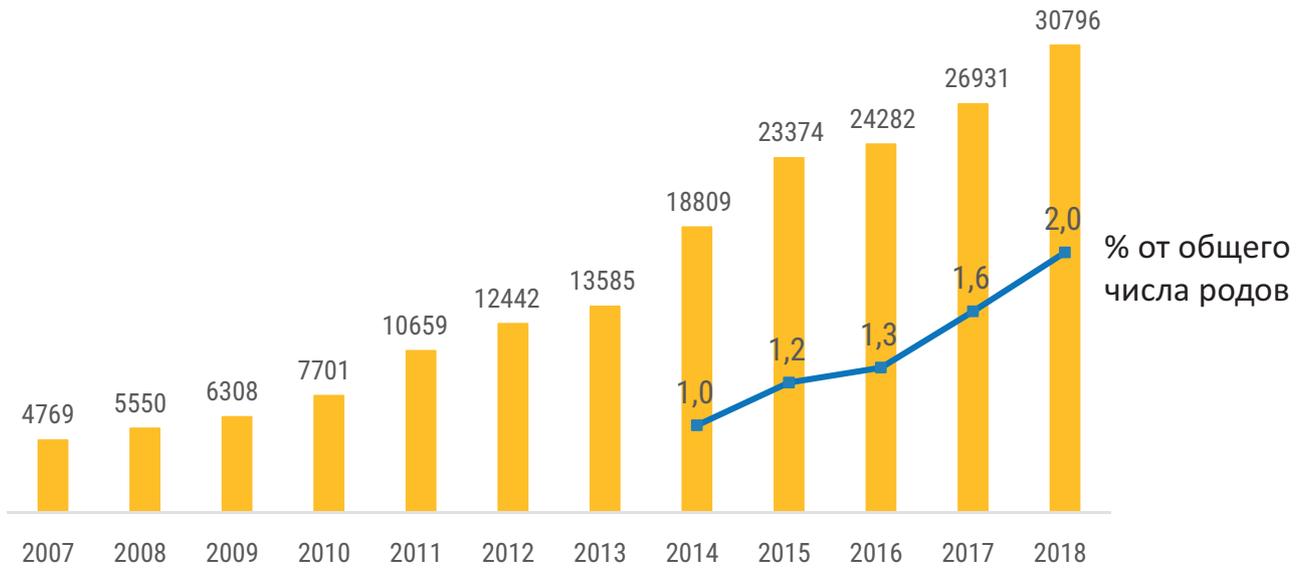
Проблемой является то, что оборудование и инструменты для работы эмбриологов, начиная от рас-

ходных материалов и заканчивая микроскопами, инкубаторами и рабочими станциями, являются импортными. Лекарственные препараты для проведения ЭКО также импортного производства. Их доступность варьирует в соответствии с колебаниями курса зарубежной валюты; есть и иные риски, начиная от длинной многоступенчатой холодной цепи и заканчивая возможными санкционными ограничениями из-за политической ситуации. В этих условиях Президентом РФ была поставлена задача в максимальном объеме проводить локализацию производства лекарственных препаратов на территории России. Далее М.А. Курцер рассказал историю создания первого российского биоаналогового фоллитропина альфа – препарата



**Рисунок 2.** Число циклов вспомогательных репродуктивных технологий в России [1].

**Figure 2.** Cycles number of assisted reproductive technologies in Russia [1].



**Рисунок 3.** Число родов после экстракорпорального оплодотворения в России (% от общего числа родов) [1].

**Figure 3.** Child births number after in vitro fertilization in Russia (% of the total child births number) [1].

Примапур®. Инициатором создания биоаналогового фоллитропина альфа является к.х.н. Михаил Александрович Ползиков, ранее работавший в фармацевтических компаниях Organon (Нидерланды) и MSD (США). В 2012 г. он обратился с идеей и первичными наработками в ГК «Мать и Дитя», где получил необходимую поддержку для доклинических и клинических исследований (рис. 4). В 2019 г. Примапур® был зарегистрирован. В целом, путь от начала разработки до регистрации препарата составил 7 лет.

Основными этапами создания препарата Примапур® были поиск изначальной клетки-продуцента для получения фоллитропина (выбраны клетки яичников китайского хомячка) и встраивание в эти «клетки-пустышки» ДНК, полностью кодирующей фолликуло-

стимулирующий гормон человека (ФСГ). На следующем этапе проведена многостадийная селекция единственной клетки, которая способна синтезировать фоллитропин в нужном количестве и качестве. Далее были налажены получение рекомбинантного белка ФСГ (рФСГ) и многократная очистка от остатков примесных белков и соединений.

Клеточная линия-продуцент была разработана в Федеральном исследовательском центре биотехнологии РАН под руководством академика РАН К.Г. Скрябина, которая затем была передана в ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи Минздрава России для отладки производства субстанции препарата. Доклинические исследования и исследования структуры созданного фол-



**Рисунок 4.** Идея создания российского фоллитропина альфа (на фото к.х.н. М.А. Ползиков).

**Figure 4.** The idea of development Russian follitropin alfa (M.A. Polzikov, PhD in chemistry).

2011-2012 гг. – обращался в различные  
– **инвестиционные фонды,**  
– **фармакологические компании,**  
– **частные клиники –**

**Безрезультатно**

В 2012 г. обратился в ГК «Мать и дитя»  
**с идеей** создания российского  
фоллитропина альфа – Примапур®

литропина были проведены во ФГУП Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ, ФИЦ Биотехнологии РАН, ФГБУН Институт биоорганической химии РАН, ФГБУН Институт белка РАН, НИЦ Курчатовский институт – ГосНИИгенетика. Также исследования и разработки выполнялись в партнерстве с зарубежными компаниями Probiogen (Германия), Bioassay (Германия), Procognia (Израиль), Gifford Biosciences (Великобритания) и Texcell (Франция). Регистрационные клинические проспективные рандомизированные исследования I–III фаз проводились на базе ГКБ № 15 им. О.М. Филатова, клиник ГК «Мать и Дитя» и «АльтраВита». Производство препарата налажено на фармацевтическом заводе «Медсинтез» (Новоуральск), где он выпускается в предзаполненных шприц-ручках с уникальным минимальным шагом дозирования 5 МЕ. В 2020 г. прошло самое масштабное в России исследование препаратов ЭКО в реальной клинической практике – наблюдательное исследование «Фоллитропин» с участием 5484 циклов ЭКО на препарате Примапур® в 35 клиниках ВРТ, подтвердившее его эффективность и безопасность (рис. 5, 6) [2, 3].

В завершение выступления академик М.А. Курцер показал фото первого ребенка, появившегося в ходе клинических испытаний препарата Примапур® в 2017 г., поблагодарил А.А. Мосалева, Н.В. Корнилова за организацию и проведение данного совета, Д.П. Камилову и М.М. Овчинникову за консультации при подготовке выступления и произнес слова благодарности возглавлявшему ФИЦ Био-

технологии РАН акад. К.Г. Скрябину (ныне покойному), директору ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи Минздрава России А.Л. Гинцбургу, директору ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России Г.Т. Сухих, Президенту РАРЧ В.С. Корсаку, Президенту завода «Медсинтез» А.П. Петрову, зав. лабораторией биоинженерии клеток млекопитающих ФИЦ Биотехнологии РАН, руководителю лаборатории биотехнологии гликопротеинов ФГБУН Институт биоорганической химии РАН И.И. Воробьеву, а также генеральному директору фармацевтической компании «АйВиФарма» М.А. Ползикову.

### Биохимическая история первого российского препарата в ВРТ: от идеи к реализации / Biochemical history of the first Russian drug in ART: from idea to implementation

Главный разработчик препарата Примапур® И.И. Воробьев представил историю разработки первого российского биоаналогового фоллитропина альфа. Гонадотропные гормоны используются в биофармацевтике более 60 лет. Исходно их получали из природных источников (из мочи), но по мере развития технологии стали получать с использованием технологии рекомбинантной ДНК. После завершения действия патентов на оригинальные ЛС в мире стали появляться биоаналоговые препараты. В циклах ВРТ применяются 2 фоллитропина: фоллитропин альфа и фоллитропин бета, представляющие один и тот же белок, но имею-



**Рисунок 5.** Примапур® – результат труда сотен высококлассных специалистов.

**Figure 5.** Primapur® – the result of the work of hundreds of highly qualified specialists.



Рисунок 6. История создания первого российского биоаналогового фоллитропина альфа – препарата Примапур®.

Figure 6. The history of the research and development of the first Russian follitropin alfa biosimilar – Primapur®.

ший различия в генетических векторах и методах промышленной очистки. При этом оба фоллитропина не различаются по клинической эффективности (рис. 7). При разработке биоаналога следует ориентироваться на один из вариантов, в данном случае был выбран фоллитропин альфа.

В выработке рекомбинантных фоллитропина альфа и фоллитропина бета, а также большинства новых биологических препаратов используют линию клеток яичника китайского хомяка (англ. chinese hamster ovary, CHO), которая является абсолютным стандартом в индустрии. Почему именно она? Потому что точно известно, что клетки яичника китайского хомяка не выделяют вирусы, которые можно привить человеку. Также они не выделяют белки-протеазы, которые способны повреждать целевые белки в процессе промышленного культивирования. Это дает возможность культивировать их в течение долгого времени и получать большое количество терапевтического белка. Также они легко растут в биореакторах в безбелковой среде, не нуждаясь в ростовых факторах. На рисунке 8 показаны сами клетки линии яичника китайского хомяка и перечислены их преимущества.

Законодательно определены понятия оригинальное и воспроизведенное ЛС. Оригинальное (инновационное) лекарственное средство – это ЛС, которое было впервые зарегистрировано на основе полной документации в отношении его качества, безопасности и эффективности, защищенное патентом на срок до 20 лет. Воспроизведенное лекарственное средство – ЛС, со-

держающее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального ЛС [5, 6]. Но в случае воспроизведенных биологических препаратов нет возможности точно скопировать оригинальное ЛС, так как его структура несколько неопределенная: например, гликозилированные белки содержат неопределенный состав олигосахаридов. Поэтому используется принцип взаимозаменяемости (англ. interchangeability): если воспроизведенное средство эквивалентно оригинальному в четырех группах тестов – терапевтических, фармацевтических, биологических и *in vitro*, то тогда считается, что средства являются взаимозаменяемыми. Таким образом, для регистрации воспроизведенного ЛС нужно показать соответствие оригинальному средству в этих четырех группах тестов [7]. Это означает, что при разработке биоаналогового ЛС необходимо проводить клинические исследования III фазы, сравнивающие эффективность и безопасность с оригинальным препаратом, в то время как для дженерика обычного препарата достаточно лишь подтвердить биоэквивалентность в рамках фармакокинетического исследования I фазы (рис. 9).

Разработка как оригинального биологического ЛС, так и его биоаналога ведется одинаково (рис. 10). Гены целевого белка вставляют в кольцевую ДНК (плазмиду). Плазмиду внедряют в клетку импульсом электрического тока или в составе липосом, поскольку нужно

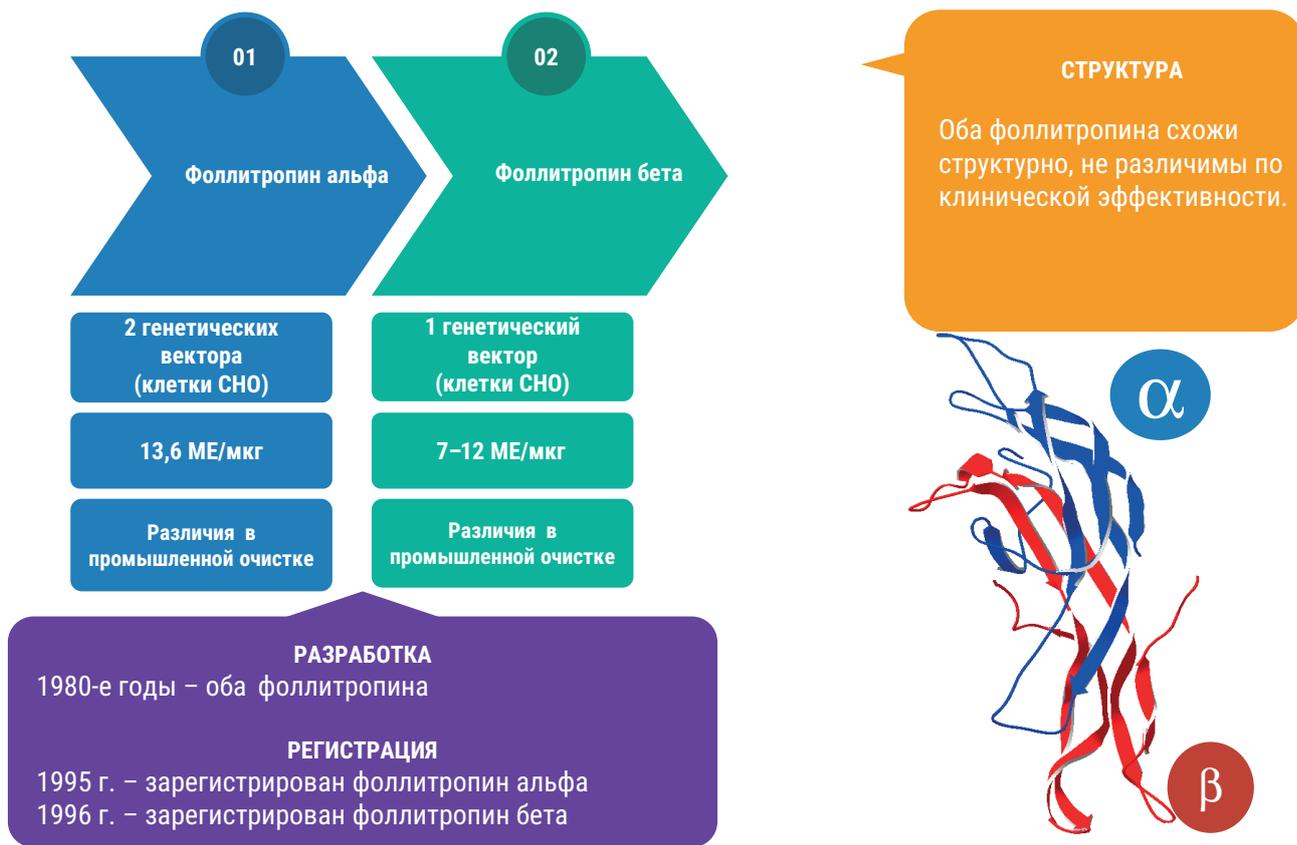


Рисунок 7. Сходства и различия фоллитропина альфа и фоллитропина бета [4].

Figure 7. Similarities and differences between follitropin alpha and follitropin beta [4].



Рисунок 8. Клетки яичника китайского хомяка (chinese hamster ovary, CHO) для биофармацевтики.

Figure 8. Chinese hamster ovary (CHO) cells for biopharmaceuticals.

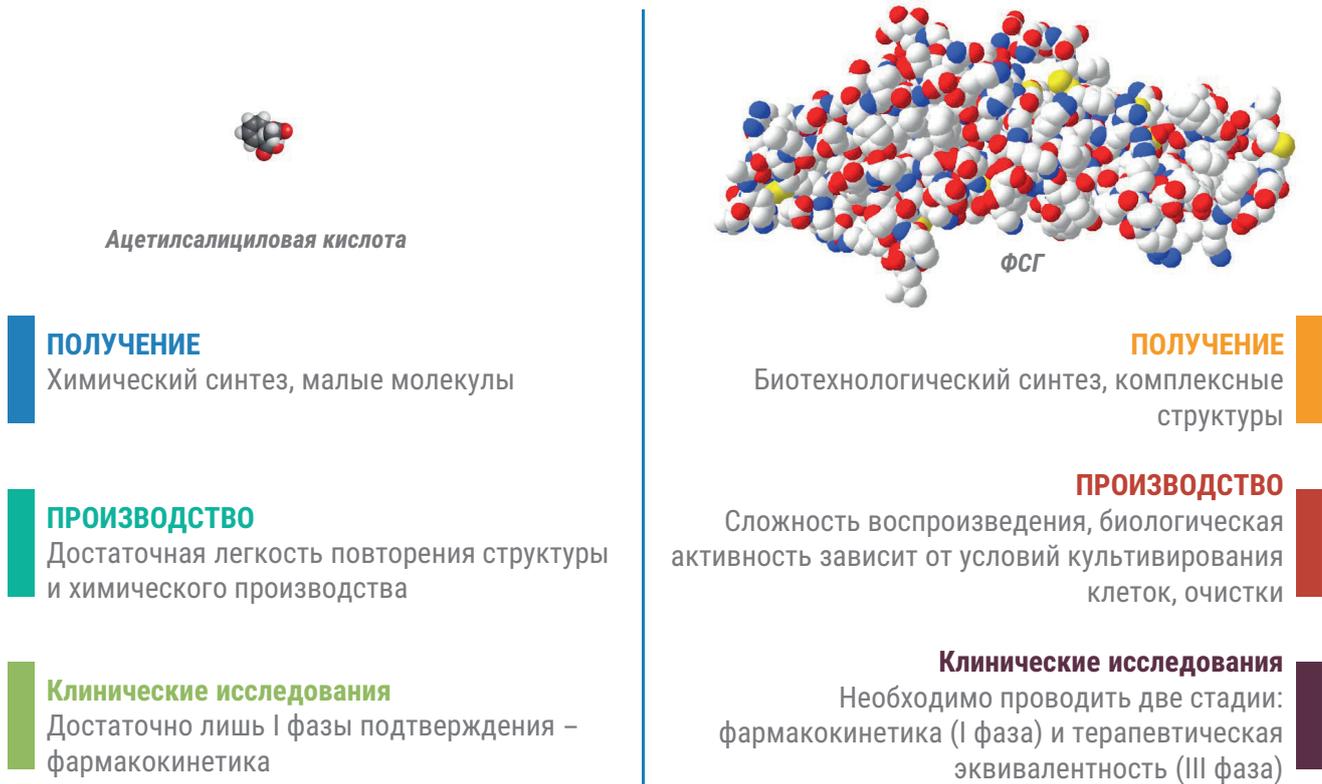


Рисунок 9. Дженерик и биоаналог: сходства и различия.

Figure 9. Generic vs. biosimilar: similarities and differences.

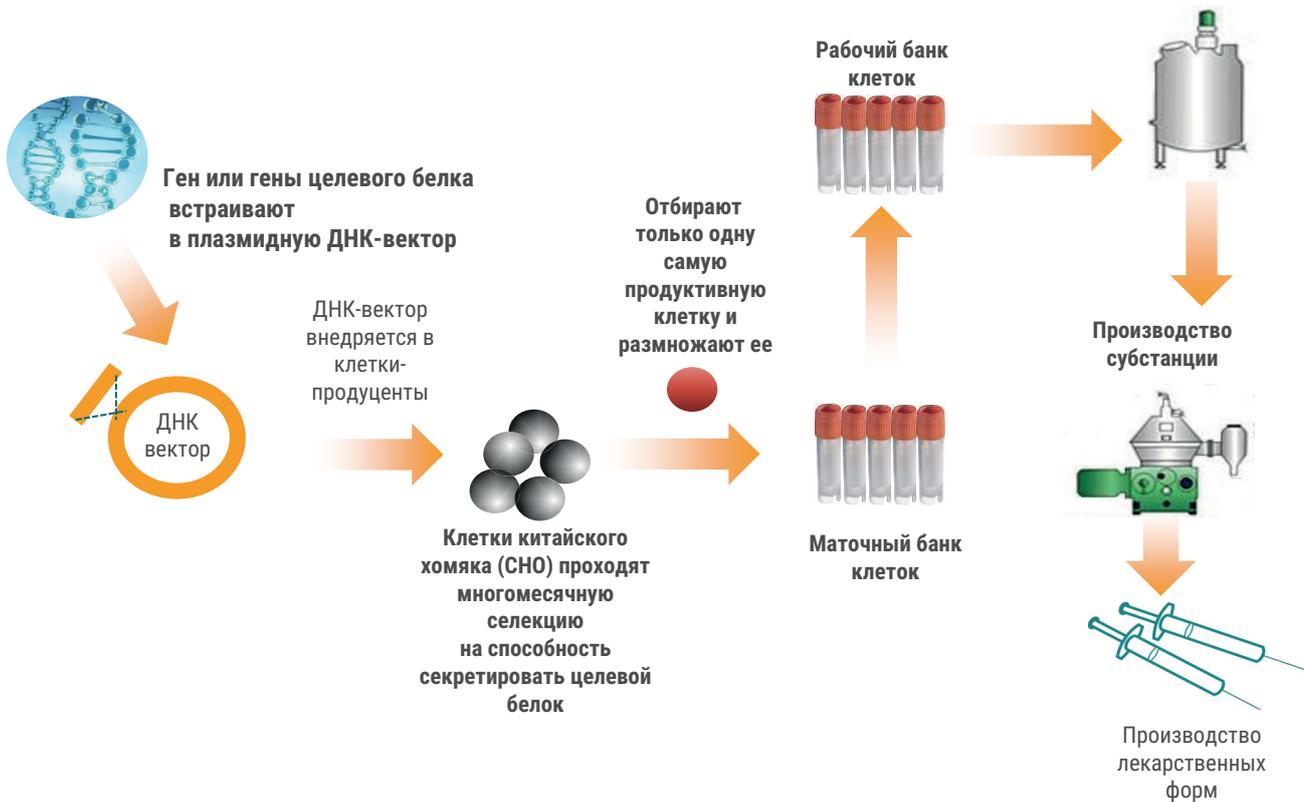


Рисунок 10. Получение биофармацевтических лекарственных средств.

Figure 10. Production of biopharmaceutical drugs.

внедрить плазмиды в очень большое число клеток (порядка 1 млн). Тогда некоторые из них примут ее в свои хромосомы. Путем длительной селекции отделяют клетки, секретирующие много целевого белка, от клеток, выделяющих его малое количество. Среди трансформированных клеток отбирают одну самую продуктивную, а также вторую в качестве запасной. Ее размножают, создают маточный банк клеток, а из него – рабочий банк клеток, который используют для производства субстанции и готовой лекарственной формы. Действия до этапа создания маточного банка клеток выполняют в исследовательских лабораториях, а начиная с маточного банка – в лицензированных фармацевтических предприятиях со строгим контролем и документированием всех действий.

Рекомбинантный ФСГ – несколько нетипичный белок. Во-первых, это продукт не одного гена, а двух, причем имеющих между собой мало общего. Во-вторых, примерно треть его веса – не белок, а остатки олигосахаридов. Поэтому секретирующие клетки должны очень хорошо снабжать его олигосахаридами. Наконец, известно, что в отличие, например от эритропоэтина, ФСГ должен быть не самым кислым и не самым рН-нейтральным, а должен представлять собой смесь определенного состава, в которой содержались бы как кислые, так и слабокислые, близкие к рН-нейтральной формы. Только такая смесь обеспечит наивысшую удельную активность и правильное время полувыведения. Поэтому для оригинальных препаратов фоллитропина было известно, что их клетки-производители очень малопродуктивны: в существующих системах экспрес-

сии продуктивность составляла 0,5–1,5 пг/клетка/день – примерно в 50 раз меньше, чем для продуцентов моноклональных антител. Таким образом, эти ЛС невозможно сделать дешевыми, так как затраты на их производство весьма высоки. Низкая продуктивность клеток связана с тем, что методику разрабатывали достаточно давно, когда еще не было установлено, как заставить клетки китайского хомяка вырабатывать фоллитропин в более значительных количествах.

Наша исследовательская группа воспользовалась для этого разработанным нами плазмидным вектором, в котором почти целиком содержался ген китайского хомяка – ген фактора элонгации трансляции 1 альфа, в котором кодирующая часть была удалена и заменена на гены альфа- и бета-цепи, соединенные с внутренним сайтом связывания рибосом [9, 10]. В этих же плаزمиде располагались селекционные маркеры, использовалось построение сначала альфа, затем бета и сначала бета, затем альфа (рис. 11).

Также мы установили, что не все сублинии клеток CHO китайского хомяка вырабатывают одинаковое количество ФСГ. Сублиния CHOS была значительно более продуктивна, чем стандартная CHODG44, что было вызвано метаболическими причинами. После 3 мес селекции мы удвоили продуктивность до около 10 пг на клетку – значительно большего количества, чем сообщалось в зарубежных работах ранее. При этом копияность целевого гена сильно возросла, а затем снизилась до минимальных значений, но продуктивность не упала. Также было обнаружено, что клетки секретируют в основном не нужный нам гетеродимер

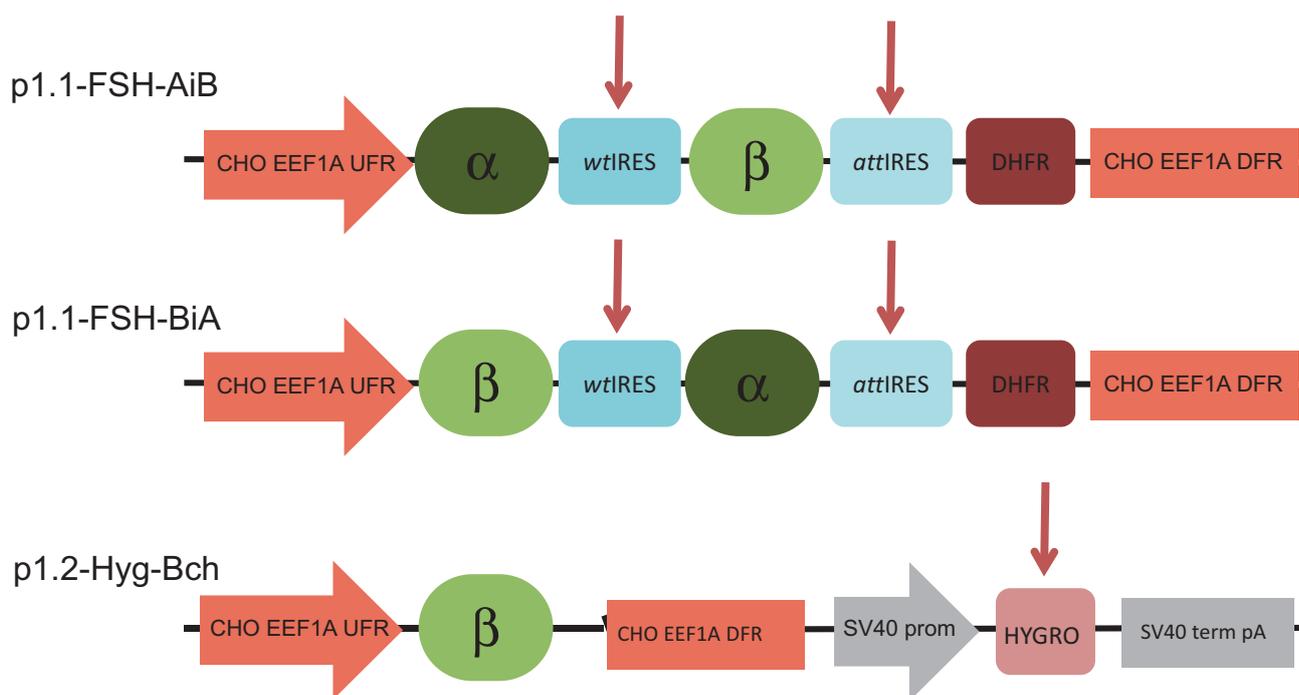


Рисунок 11. Структура экспрессионных плазмид [9, 10].

Figure 11. The structure of expression plasmids [9, 10].

ФСГ, а свободную альфа-цепь. Мы подставили в эти клетки еще одну плазмиду, кодирующую только бета-цепь, получив после этого клональные линии, которые секретируют в основном гетеродимер и очень небольшие количества свободных альфа-цепей. Таким образом была достигнута невиданная ранее продуктивность около 70 мг/л. В дальнейшем именно эти клетки были использованы для производства. Также было продемонстрировано, что при их корректном культивировании в течение по крайней мере 60 дней их продуктивность не изменяется. Этого времени достаточно для организации масштабного производства: от момента получения банка клеток до окончания выращивания всегда проходит меньше 2 мес.

Процесс производства субстанции Примапура организован следующим образом: клетки из одного криофлакона из рабочего банка клеток размораживают, затем перемешивая, выращивают сначала в одной, затем в нескольких колбах. На следующем этапе их переносят в волновой биореактор, где происходит наработка ФСГ. После этого центрифугированием отделяют клетки и проводят для осветленной культуральной среды вирус-инактивацию, т. е. процедуру удаления вирусов (на случай, если они там гипотетически могут оказаться) двумя различными методами – это обязательное требование законодательства. После вирус-инактивации культуральную среду передают в другой цех, где выполняют многостадийную очистку с применением различных методов хроматографии, включая аффинную хроматографию с одноцепочечными антителами, которые «узнают» только гетеродимер ФСГ и полностью отбрасывают свободные цепи и другие примесные белки. После этого проводят повторную процедуру удаления гипотетических вирусов методом нанофильтрации. Полученный готовый раствор подвергают стерильной фильтрации и передают для производства готовой лекарственной формы, т. е. для наполнения картриджей для шприц-ручек (рис. 12).

Все производство ФСГ при такой высокой продуктивности клеток сводится к работе волновых биореакторов и хроматографов, размещенных в «чистых» зонах с ограниченным доступом. Заполнение картриджей для шприц-ручек ведется в автоматическом режиме.

Мы не могли в точности копировать состав вспомогательных ингредиентов оригинального препарата, поскольку на него действует отдельный патент. Мы создали свою композицию вспомогательных веществ, каждое из которых применяется в композициях оригинальных препаратах фоллитропина альфа и фоллитропина бета, но не копирует ни одну из них (рис. 13).

Готовое ЛС было исследовано во множестве экспериментальных и клинических исследований. И.И. Воробьев привел результаты ключевых доклинических исследований. Так, при изучении взаимодействия ФСГ с рецептором на культуре клеток была получена одинаковая константа диссоциации для оригинального

и биоаналогового препарата. Это свидетельствует об одинаковой скорости взаимодействия с рецептором. Тестирование биологической активности на модели *in vivo* в сравнении с международным стандартом показало ожидаемую биологическую активность. Данная методика используется и для каждой серии препарата. Также для каждой серии исследуются структуры, доли сиаловых кислот, окисленные формы, биологическая активность, точная концентрация, возможные свободные цепи, и варианты заряда гормона (рис. 14). В целом, процесс производства является хорошо управляемым, показатели существенно не изменяются от серии к серии.

Разработка данного лекарственного препарата предполагала напряженную работу множества ученых из разных институтов, зачастую не связанных между собой. Данный препарат прошел множество проверок и подтвердил высокое качество, заключил И.И. Воробьев.

### Маленький шаг большого российского препарата. Овариальная стимуляция для естественного зачатия и искусственной инсеминации / A small step of a large Russian drug. Ovarian stimulation for natural conception and artificial insemination

Н.В. Корнилов в начале своего выступления рассказал о месте гонадотропинов в ВРТ. Их используют не только для целей ЭКО, но и для стимуляции яичников для наступления беременности в обычной жизни или при инсеминации. Он поделился своим более чем 20-летним опытом применения фоллитропина альфа: Н.В. Корнилов был первым в России репродуктологом, получившим беременность на фоллитропине альфа, который в 1997 г. ввозился из Финляндии. «Тогда я не мог предположить, что через 20 лет будет возможность использовать российский рекомбинантный ФСГ», – подчеркнул докладчик.

«Маленький шаг...» в названии доклада – это намек на уникальное устройство, шприц-ручку с минимальным шагом, которая позволяет делать шаг в 5 МЕ. Задача при овариальной стимуляции намного сложнее, чем при ЭКО. При ЭКО мы большими дозами ФСГ «бьем» по яичникам, чтобы получить большое количество яйцеклеток. В овариальной стимуляции же нужно пройти по тонкой тропинке и не заступить ни вправо, ни влево: нам нужно получить не больше чем 1–2 фолликула, чтобы не индуцировать гиперстимуляцию и многоплодную беременность.

Очень длительной стимуляция может быть при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). И здесь решающее значение имеет дозировка препарата. Дозировка фоллитропина альфа может составлять 80 или 85 МЕ. Она может быть позже увеличена до 95 МЕ. Если

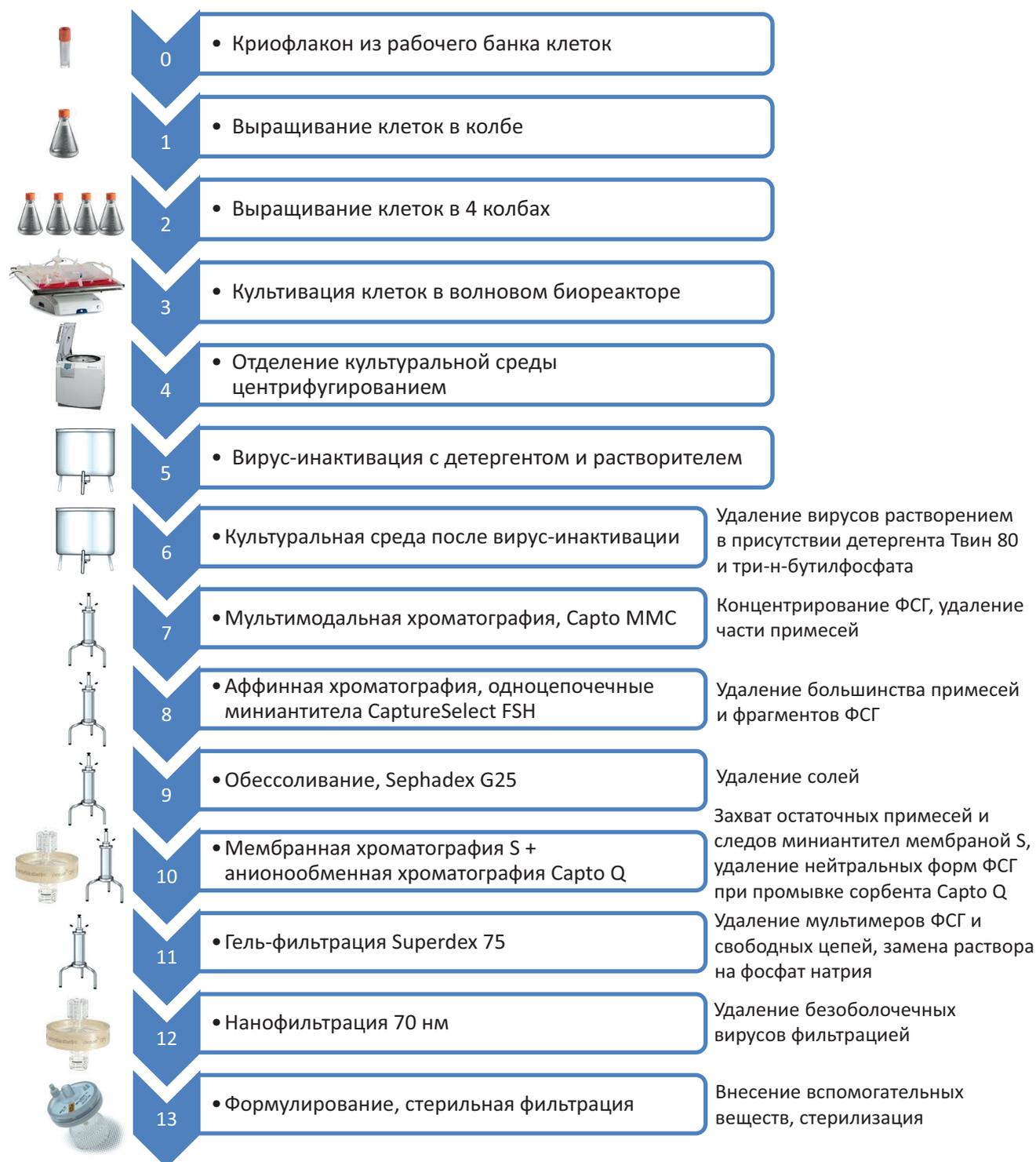


Рисунок 12. Процесс производства субстанции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Figure 12. Manufacturing process of the follicle stimulating hormone (FSH) substance.

чрезмерно увеличить дозировку препарата, что может случиться при слишком большом шаге, можно получить гиперстимуляцию яичников и отмену всей программы [12].

Нужно ли делать овариальную стимуляцию в овуляторном цикле? Это спорный момент, заявил докладчик. Овариальная стимуляция повышает вероятность беременности в цикле, потому что мы добиваемся со-

зревания не одного, а двух фолликулов. При наличии двух фолликулов повышается вероятность наступления беременности. Вероятность многоплодной беременности также увеличивается, но не в большой степени. Поэтому ряд специалистов считает это оправданной тактикой при бесплодии неясного генеза.

«Занимаясь ЭКО 25 лет, я остаюсь небольшим ее сторонником, – заявил докладчик, – и стараюсь там,



| Примапур®        | Оригинальный фоллитропин альфа | Фоллитропин бета |
|------------------|--------------------------------|------------------|
| бензиловый спирт | м-крезол                       | бензиловый спирт |
| метионин         | метионин                       | метионин         |
| сахароза         | сахароза                       | сахароза         |
| твин 20          | полоксамер 188                 | твин 20          |
| фосфатный        | фосфатный                      | цитратный        |

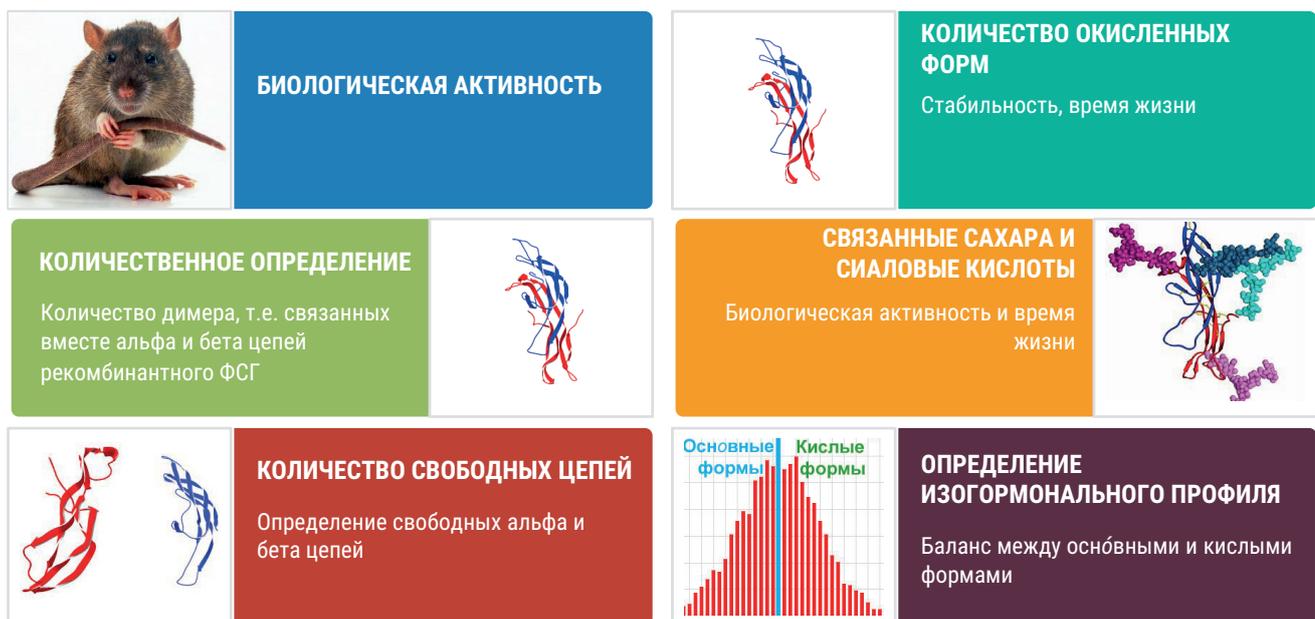
**Рисунок 13.** Вспомогательные вещества в препаратах фолликулостимулирующего гормона.

**Figure 13.** Adjuvants in follicle stimulating hormone preparations.

где это возможно, обойтись без нее, например, применяя искусственную инсеминацию. Искусственная инсеминация позволяет в ряде случаев избегать ЭКО, и многие пациенты этим довольны. При инсеминации мы имеем многоплодную беременность, потому что, как правило, она проводится со стимуляцией». Н.В. Корнилов поделился опытом использования препарата Примапур® при ведении 133 циклов овариальной стимуляции при искусственной инсеминации, показавшей наступление беременности в 22,6 % случаев, а при использовании донорской спермы – в 37,0 %.

9,0 % случаев беременность была многоплодной. При этом овариальная стимуляция в 22 циклах показала наступление беременности в 13,6 %, включая одну беременность двойней, завершившуюся саморедукцией.

Резюмируя, Н.В. Корнилов подчеркнул, что овариальная стимуляция имеет невысокую результативность и высокую вероятность возврата пациентки на новую процедуру: ее приходится повторять более чем в 75,0 % случаев. Поэтому такой мелкий шаг дозирования, как у препарата Примапур® даст возможность более прецизионно увеличивать дозу и добиваться раз-



**Рисунок 14.** Спектр методов контроля качества рекомбинантного фоллитропина альфа.

**Figure 14.** Spectrum of quality control methods for recombinant follitropin alfa.

вития одного (при овуляторных состояниях) или двух (при бесплодии неясного генеза) фолликулов у таких женщин, что способствует повышению эффективности. Также такой подход дает и экономию средств, поскольку мелкий шаг позволяет использовать меньше лекарственного препарата при последующих стимуляциях. Наконец, наличие одного или двух фолликулов дает снижение вероятности наступления многоплодия. Когда у репродуктолога есть выбор в назначении индивидуальной дозировки ФСГ, это положительным образом сказывается на вероятности успеха.

### Необходимость импортозамещения в BPT / The need for import substitution in ART

Подключившись онлайн, Г.Т. Сухих начал свое выступление со слов благодарности М.А. Курцеру, М.А. Ползикову и И.И. Воробьеву за разработку и внедрение первого российского биоаналогового фоллитропина альфа, а также участникам экспертного совета за высоконаучные доклады. Говоря об импортозамещении и создании конкурентных условий для ведения бизнеса как факторах защиты национальных интересов, Г.Т. Сухих процитировал Президента РФ В.В. Путина, который на совещании с представителями деловых кругов по вопросам повышения инвестиционной активности 11 марта 2021 г. заявил, что определенные политически мотивированные ограничения в экономической деятельности на мировых рынках и в отношении нашей страны побуждают к импортозамещению, и главным в российской реакции на политически мотивированные санкции является создание конкурентных условий для ведения бизнеса внутри страны и для привлечения инвестиций.

Импортозамещение в здравоохранении – абсолютно не новость. В качестве примера Г.Т. Сухих привел компанию «ДНК-Технология», которая, являясь отечественным производителем полного технологического цикла, имеет в ассортименте спектр современного оборудования для исследований методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При этом качество продукции – на уровне мировых аналогов, подтверждено международными сертификатами качества, что позволяет компании успешно конкурировать в России и за рубежом. Так, «ДНК-технология» реализовала в 2021 г. в России 240 амплификаторов серии ДТ, а за рубежом – 351, т. е. зарубежные продажи по ряду позиций превышают внутрироссийские. Также «ДНК-Технология» уже в апреле 2020 г. вывела на рынок одну из первых коммерческих тест-систем на SARS-CoV-2 [13]. Компания осуществляет экспорт более чем в 40 стран ближнего и дальнего зарубежья, включая Иран, Бразилию, Монголию, Германию, Францию, Италию, Австралию, Вьетнам, Египет.

Возвращаясь к теме биоаналоговых препаратов фоллитропина альфа, Г.Т. Сухих привел результа-



Геннадий Тихонович Сухих (Москва)  
и Николай Валерьевич Корнилов (Санкт-Петербург).

Gennady T. Sukhikh (Moscow)  
and Nikolay V. Kornilov (Saint Petersburg).

ты зарубежного метаанализа, куда Примапур® вошел наряду с двумя другими препаратами, не зарегистрированными в России – Bemfola® (Gedeon Richter, Венгрия), Ovaleap® (Theramex, Великобритания) [14]. По заключению исследователей, все три биоаналоговых препарата фоллитропина альфа оказались сопоставимы с оригинальным препаратом по количеству полученных ооцитов, биохимическим беременностям, количеству выписанных домой младенцев, риску развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), курсовой дозе, количеству дней овариальной стимуляции. Поэтому здесь также есть потенциал как для импортозамещения внутри страны, так и для выхода на внешние рынки, отметил Геннадий Тихонович.

«Я согласен с Николаем Валерьевичем Корниловым и Татьяной Алексеевной Назаренко, что мелкий шаг в 5 МЕ обладает преимуществами в ситуации овариальной стимуляции при искусственной инсеминации, я в огромном фрагменте разделяю Вашу идеологию, – подчеркнул Г.Т. Сухих. – Чем ближе мы к эволюции, чем меньше мы производим технологических вмешательств, отдавая им все должное, тем это более разумно. Глядя на историю создания препарата Примапур®, мы видим, что это был тяжелый маршрут», – заявил Г.Т. Сухих, сравнив его с восхождением на Эверест. Докладчик также отметил способность разработчиков быстро двигаться с внедрением в практику: стартовав в 2015 с I фазой клинических исследований, первую беременность получили уже в 2017 г. Г.Т. Сухих рассказал о планах исследовать препарат в лаборатории масс-спектрометрии ФГБУН НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России. В заключение Г.Т. Сухих показал слайд с результатами самого масштабного в сфере репродуктологии в России исследования «ФОЛЛИТРОПИН», в рамках которого проводилось изучение препарата Примапур® в условиях реальной клинической практики. Результаты показали высокую эффективность и безопасность российского биоаналогового фоллитропина альфа.

Завершая выступление, Г.Т. Сухих рассказал о визите 1 июня 2021 г. в ФГБУН НМИЦ АГП им. В.И. Ку-

лакова Председателя правительства РФ М.В. Мишустина, вице-преьера РФ Т.А. Голиковой, министра здравоохранения РФ М.А. Мурашко и мэра Москвы С.С. Собянина, в ходе которого он сообщил им о замечательном препарате Примапур®, команда создателей которого занимается «не бесконечными разговорами, а делами». Г.Т. Сухих еще раз поблагодарил М.А. Курцера, который совмещает в себе таланты клинициста и исследователя, а также отметил ощущение правильной тропы, которой следуют его коллеги для достижения независимости от зарубежных поставок.

## Репродуктивная медицина в Российской Федерации / Reproductive medicine in the Russian Federation

### От истоков к настоящему времени / From the beginnings to the present

В.С. Корсак поблагодарил М.А. Курцера и команду разработчиков за то, что они сделали для страны, поскольку решиться пойти на неизвестное по своему окончанию дело – это колоссальный вклад в нашу родину, и это можно только приветствовать. Также проф. Корсак рассказал, что находится под впечатлением от выступления Н.В. Корнилова о применении препарата Примапур® в его клиниках. Вместе с тем он отметил некоторые расхождения в понимании терминологии и подходах к искусственной инсеминации, для которой, по мнению докладчика, должны быть четкие показания, руководства для врачей и обоснование для диагноза.

В.В. Корсак отметил, что он не хотел бы, чтобы Примапур® попал в такую «переделку», свидетелями которой мы все сейчас являемся. Докладчик рассказал о своем опыте вакцинации от SARS-CoV-2 вакциной «Спутник V», как только появилась такая возможность, а также о выявленной невысокой эффективности другой российской вакцины «ЭпиВакКорона», что подорвало всю большую работу, которая была сделана разработчиками. Со «Спутником V» связаны другие проблемы, когда достижение нашей фармацевтической промышленности не признают за рубежом, требуя от туристов и пилотов прививаться европейскими вакцинами для получения возможности въезда. Хочется, чтобы Примапур® не испытал похожих проблем.

В.В. Корсак напомнил участникам экспертного совета, что в этом году мы отмечаем 35 лет ЭКО в нашей стране: 35 лет исполнилось Алене Донцовой – первому ЭКО-ребенку СССР. Также в этом году мы будем отмечать 30-летие РАРЧ. Регистру РАРЧ в этом году исполняется 25 лет, и сегодня нет другого источника информации для понимания того, что происходит в стране в этой области медицины. В.В. Корсак поделился свежими статистическими данными, согласно которым значительно выросло количество центров ЭКО: если в 2018 г. их было 230, то в 2019 г. – уже

299, 219 из которых участвуют в наполнении регистра РАРЧ (рис. 15).

В общей сложности с 1995 по 2019 гг. включительно в рамках регистра РАРЧ удалось собрать данные о 1232977 циклах ВРТ, проведенных в нашей стране. При этом сведения о примерно 20 % циклов остались несобранными, так как ряд недавно открытых центров, по-видимому, неуверенные в своих результатах, не предоставляли данные.

Обсуждая тему появления первого российского биоаналогового фоллитропина альфа, В.В. Корсак заявил: «Благодарность и поклон тем людям, которые взяли на себя и выполнили всю очень сложную и трудную работу. Препарат есть. Препарат зарегистрирован. Он должен войти в жизнь».

### Год практического применения Примапура: наблюдательное исследование 5484 циклов ЭКО / One year of Primapur® use in real practice: observational study of 5484 IVF cycles

Д.П. Камилова рассказала о результатах самого масштабного российского исследования в области репродуктологии «ФОЛЛИТРОПИН» – «Применение биоаналогового препарата рекомбинантного человеческого **ФОЛ**ликулостимулирующего гормона в **ЦИ**клах **ЭКСТРА**корпорального **ОП**лодотворения – наблюдательное **Исследование** в условиях **реальной** клинической практики» [3, 15, 16]. До этого было выполнено многоцентровое сравнительное исследование препарата Примапур® с оригинальным (референтным) препаратом, показавшее сопоставимую эффективность и безопасность. Результаты опубликованы в ведущих российских и зарубежных научных журналах, представлены на международных и российских конференциях. Протокол и результаты также представлены в свободном доступе в международной базе клинических исследований ClinicalTrials.gov [17–19].

Препарат был зарегистрирован и вошел в рутинную практику. Стало возможным несколько удешевлять стоимость ЭКО, используя более бюджетный препарат с теми же самыми эффектами и свойствами, отметила Д.П. Камилова. На следующем этапе было реализовано исследование в реальной клинической практике с участием 5484 циклов овариальной стимуляции. Примапур® применялся в виде монотерапии в 52,1 % (2859 циклов) и в сочетании с другими гонадотропинами в 47,9 % (2625 циклов). Основным препаратом в сочетании для проведения стимуляции в 35,9 % был менотропин. Далеко не всегда есть реальная необходимость в смешанной терапии. Одним из действующих начал, которое вызовет стимуляцию, является ФСГ, и во всех препаратах для овариальной стимуляции ФСГ присутствует. Иногда смешанную терапию назначает сомневающийся в новом препарате репродуктолог с одной целью – чтобы подстраховаться. Этим можно объяснить наличие в рамках данно-



**Рисунок 15.** Количество работающих центров вспомогательных репродуктивных технологий в России, включая участников регистра Российской ассоциации репродукции человека (РАРЧ).

**Figure 15.** The number of operating centers for assisted reproductive technologies in Russia, including participants in the register of the Russian Association of Human Reproduction (RAHR).

го исследования циклов, где Примапур® смешивали с препаратами Гонал-ф® и Пурегон®. Результаты продемонстрировали высокую эффективность препарата Примапур® как в моно-, так и в комбинированной терапии, включая сопоставимое количество клинических беременностей на перенос эмбриона (табл. 1).

Также докладчик поделилась опытом ГК «Мать и Дитя» использования препарата Примапур® с января по июнь 2021 г. По среднему количеству полученных ооцитов, результату оплодотворения, частоте образования blastocyst, а также частоте наступления беременности не было отмечено никакой разницы между пациентками, которым Примапур® назначался в монотерапии, и женщинами, которым он назначался в сочетании с фоллитропином других производителей, ментропином и корифоллитропином.

Д.П. Камилова сделала вывод, что биоаналоговый препарат Примапур® не отличается от референтного препарата по основным сравниваемым показателям эффективности овариальной стимуляции (количество отмененных циклов, полученных зрелых ооцитов, частота оплодотворения, частота образования blastocyst хорошей морфологии). Вероятность достоверности различий частоты наступления беременности на произведенный перенос не является статистически значимой, что соответствует ожидаемому значению эффективности проведенной программы ВРТ в сравнении с международными данными и данными реестра РАРЧ.

В заключение Д.П. Камилова поделилась результатами зарубежного метаанализа (высшая степень доказательности по канонам доказательной медицины). М.С. Budani с соавт. сравнили группу из 428 пациентов, использовавших биоаналоги фоллитропина альфа,

включая Примапур®, с группой, состоящей из 314 женщин, использовавших оригинальный (референтный) препарат, по количеству полученных ооцитов и выписанных домой младенцев (рис. 16, 17).

Биоаналоговые препараты фоллитропина альфа – Bemfola®, Ovaleap® (Bemfola® и Ovaleap® не зарегистрированы в Российской Федерации) и Примапур® оказались сопоставимы с референтным препаратом (Гонал-ф®) по количеству полученных ооцитов, биохимическим беременностям, количеству выписанных домой младенцев, риску развития СГЯ, курсовой дозы, дней овариальной стимуляции.

### Применение препарата Примапур® в протоколах ВРТ / Primapur® use in ART protocols

#### Опыт применения препарата Примапур® на базе НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова / Experience of Primapur® use in Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology

Т.А. Назаренко представила доклад, подготовленный в соавторстве с коллегами из ФГБУ НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова Минздрава России И.Е. Корнеевой, С.Г. Перминовой и Н.Г. Мишиевой. Докладчик рассказала о поразившем ее факте, что среди всего нескольких зарегистрированных в мире биоаналогов фоллитропина альфа находится российский Примапур®. Не так много в российской фармацевтической промышленности таких успехов, а это, вне всякого сомнения, успех. Но репродуктологи должны попробовать новый препарат в своей личной клинической практике. Опыт применения препарата Примапур® в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова пока небольшой: на данный момент

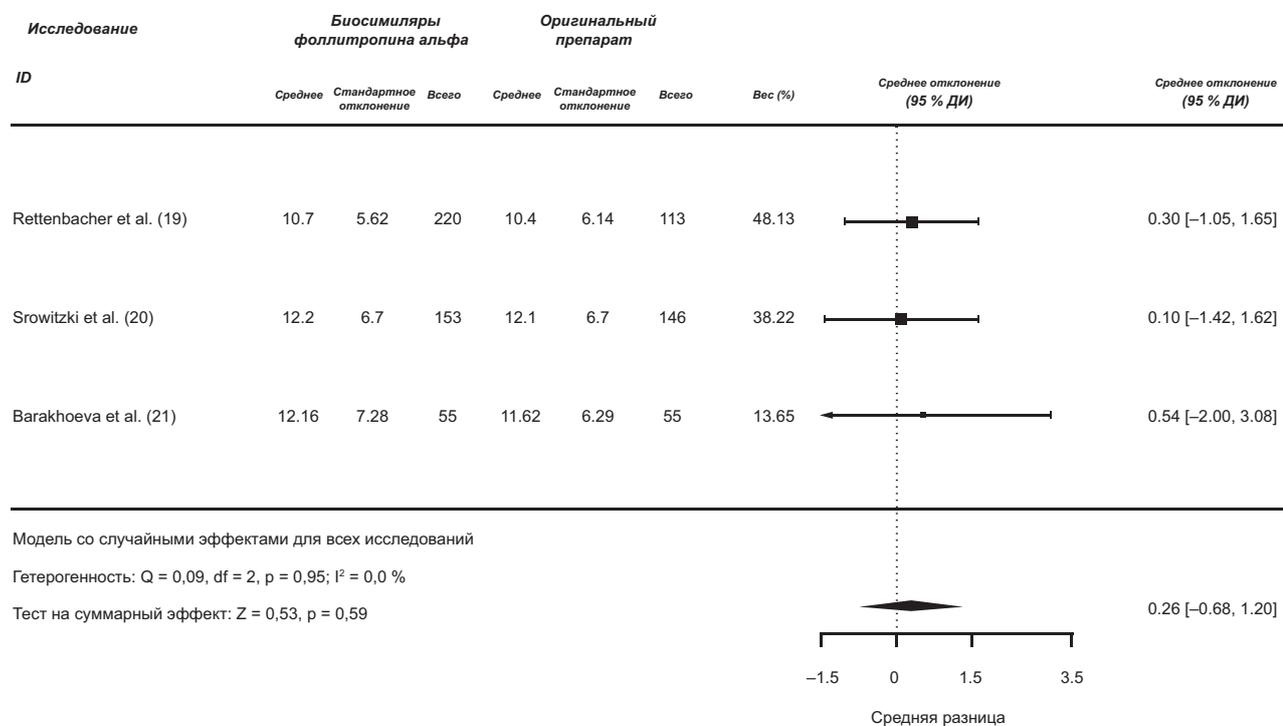
**Таблица 1.** Исследование «ФОЛЛИТРОПИН». Анализ эффективности протоколов овариальной стимуляции [3].**Table 1.** "FOLLITROPIN" study. Analysis of the efficacy of ovarian stimulation protocols [3].

| Параметр   | Смешанные протоколы (N = 2625) | Монотерапия Примапур® (N = 2859) | Значимость различий между средними (p) |
|--|--------------------------------|----------------------------------|--|
| Количество циклов, n (%)   | 2625 (100,0)                   | 2859 (100,0)                     |  |
| Количество отмененных циклов из-за отсутствия ответа яичников, n (%)         | 78 (3,0)                       | 89 (3,1)                         |  |
| Пациентки с пункцией фолликулов, n (%)                                       | 2547 (97,0)                    | 2770 (96,9)                      |  |
| Количество аспирированных ооцитов, среднее ± СО                              | 8,6 ± 6,8                      | 10,3 ± 7,4                       | < 0,001*                               |
| Зрелые ооциты (стадия МIII), среднее ± СО                                    | 6,7 ± 6,2                      | 7,7 ± 6,9                        | < 0,001*                               |
| Зиготы (2pn), среднее ± СО   | 5,8 ± 5,2                      | 7,2 ± 6,2                        | < 0,001*                               |
| Общая доза введенного препарата на цикл стимуляции, МЕ, среднее ± СО         | 1672 ± 568                     | 1919 ± 639                       | < 0,001*                               |
| Всего переносов эмбриона, n (%)  | 2007 (76,5)                    | 2213 (77,4)                      |  |
| Перенесено эмбрионов, среднее ± СО   | 1,2 ± 0,6                      | 1,2 ± 0,4                        |  |
| Развивающаяся клиническая беременность на перенос эмбриона, n (%)<br>95 % ДИ | 606 (39,3)<br>36,9–41,7        | 677 (37,6)<br>35,3–39,8          | 0,314**                                |

**Примечание:** \* – статистическая значимость различий (U-критерий Манна–Уитни); \*\* – статистическая значимость различий между пропорциями в выборках (Z-критерий, метод Клоппера–Пирсона).

**Note:** \* – statistical significance of differences (Mann–Whitney U-test); \*\* – statistical significance of differences between proportions in samples (Z-test, Clopper–Pearson method).

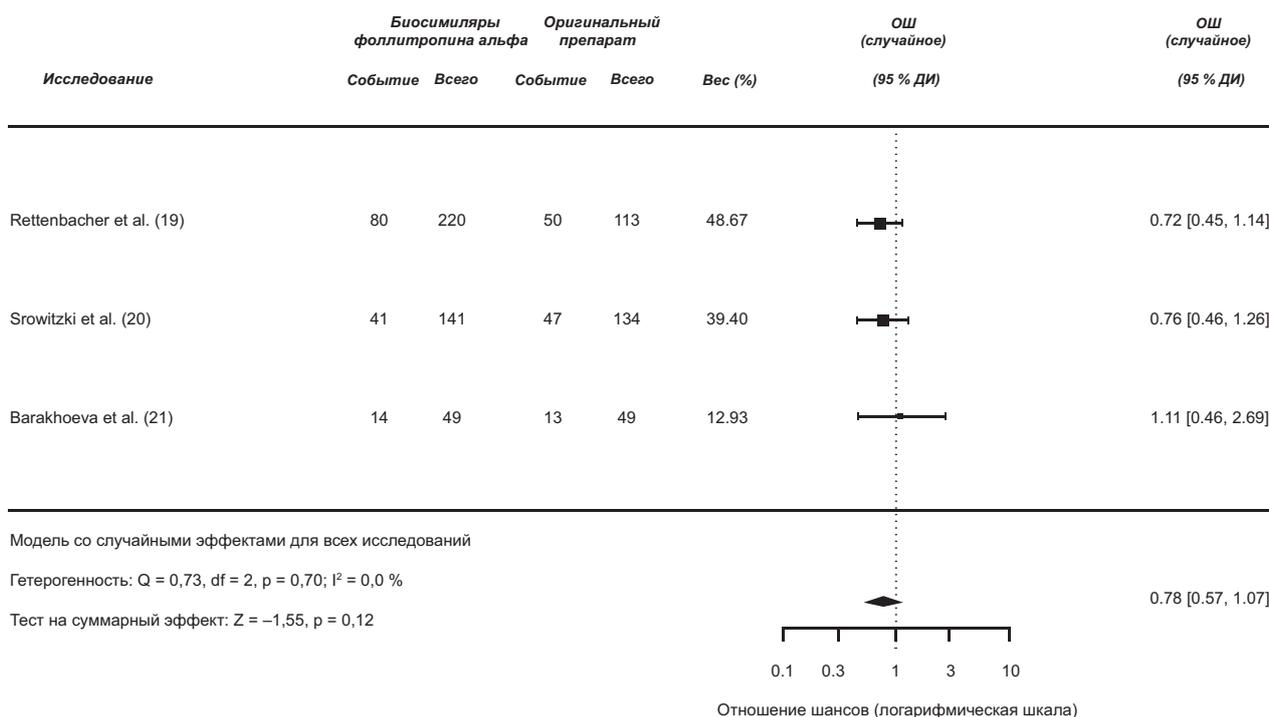
## Количество полученных ооцитов



**Рисунок 16.** Метаанализ М.С. Будани с соавт. [14]. Отсутствие статистической значимости различий между группами на биоаналоговом (включая Примапур®) и референтном фоллитропине альфа по количеству полученных ооцитов (3 исследования; WMD = 0,26; 95 % ДИ = 0,68–1,20; p = 0,59; отсутствие гетерогенности: I² = 0,0 %).

**Figure 16.** M.C. Budani et al. meta-analysis [14]. No statistical significance of differences between the groups on biosimilars (including Primapur®) and reference follitropin alpha in the number of obtained oocytes (3 studies; WMD = 0.26; 95% CI = 0.68–1.20; p = 0.59; no heterogeneity: I² = 0.0 %).

## Количество младенцев, выписанных домой



**Рисунок 17.** Метаанализ М.С. Budani с соавт. [14]. Отсутствие статистической значимости различий между группами на биоаналоговом (включая Примапур®) и референтном фоллитропине альфа по количеству выписанных домой младенцев (3 исследования;  $OR = 0,78$ ; 95 % ДИ = 0,57–1,07;  $p = 0,12$ ; отсутствие гетерогенности:  $I^2 = 0,0$  %).

**Figure 17.** M.C. Budani et al. meta-analysis [14]. No statistical significance of differences between groups on biosimilars (including Primapur®) and reference follitropin alfa in the number of infants discharged home (3 studies;  $RR = 0.78$ ; 95% CI = 0.57–1.07;  $p = 0.12$ ; no heterogeneity:  $I^2 = 0.0$  %).

проведены всего 20 протоколов стимуляции яичников. Но этот опыт особенный, поскольку Примапур® назначался в нестандартных ситуациях: для стимуляции яичников у онкологических больных с целью предварительного забора репродуктивного материала перед химиотерапией или радикальным хирургическим лечением. Стимуляция яичников выполнялась 20 пациенткам с раком молочной железы (РМЖ), ходжкинскими и неходжкинскими лимфомами, раком шейки матки (РШМ), еще 6 пациенток имели неонкологические заболевания – мужской/трубно-перитонеальный/эндокринный факторы. Стимуляция яичников онкологическим пациентам – очень сложное направление, которое развивается в НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова уже в течение двух лет. Онкологи дают перед началом химиотерапии 14 дней на данную манипуляцию. Для пациенток это единственный шанс получить законсервированные яйцеклетки перед стартом химиотерапии, обеспечив возможность заведения потомства в будущем. Женщины могут приходиться на любой день цикла, т. е. выполняется стимуляция в режимах Random-start протоколов. В таких нестандартных режимах женщинам назначали препарат Примапур®. Следует отметить, что выбор препарата был продиктован стремлением обеспечить попавшим в очень сложную ситуацию

женщинам максимально доступную помощь в этом направлении. Кроме этого, у больных РМЖ в протоколы стимуляции добавляли ингибиторы ароматазы (Летрозол). Возраст пациенток был от 16 до 35 лет. У всех женщин были хорошие показатели овариального резерва: антимюллеров гормон (АМГ) – 2,3–9,7 нг/мл, в каждом яичнике 9–17 антральных фолликулов. Десяти пациенткам проведены стандартные протоколы с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ), стимуляция со 2–3-го дня менструального цикла. Другим 10 пациенткам проведены Random-start протоколы: семи пациенткам – стимуляция в лютеиновую фазу цикла, трем пациенткам – в позднюю фолликулярную фазу.

Препарат показал свою эффективность (табл. 2). «Результаты были абсолютно предсказуемы – мы получили то, что мы хотели получить», – подчеркнула Т.А. Назаренко.

Следует отметить, что назначались довольно большие дозы препарата: 225–300 МЕ у молодых женщин, имеющих хорошие показатели овариального резерва. Во-первых, при стимуляции в лютеиновую фазу, а также в середину фолликулярной фазы доза не должна быть меньше (вне зависимости от того, оригинальный ФСГ или биоаналог). Во-вторых, если мы имеем един-

ственную возможность обеспечить отсроченное деторождение, криоконсервация 5 ооцитов не устраивает ни нас, ни наших больных, сообщила докладчик. Мы должны законсервировать достаточный объем репродуктивного материала. В то же время, если стимуляция производилась в начале фолликулярной фазы, использовали обычные 150 МЕ препарата.

Количество полученных ооцитов у онкологических больных не зависело от времени начала стимуляции. У 10 пациенток в качестве триггера овуляции использовали агонисты гонадотропин рилизинг-гормона (аГнРГ), что не повлияло на количество полученных зрелых клеток. У 8 пациенток криоконсервированы только ооциты, у 6 – эмбрионы и ооциты. Назначение ингибиторов ароматазы не сказалось на результатах лечения. Таким образом, мы получили, что хотели, со 100 % точностью: ни у одной пациентки не было ни осечки, ни клинически непредсказуемого результата. Те же результаты были получены и у 6 пациенток с неонкологическими заболеваниями. Это позволило сделать следующие выводы: результаты стимуляции яичников в программах ЭКО у молодых пациенток с хорошими/высокими показателями овариального резерва абсолютно сопоставимы при использовании биосимиляра препарата Примапур® и референтного препарата рекомби-

нантного фоллитропин альфа – Гонал-ф®; препарат Примапур® эффективен как при стандартных протоколах стимуляции, так и при использовании Random-start протоколов; нет различий в дозах препарата, длительности стимуляции, количестве зрелых ооцитов, частоте образования бластоцист и их качестве. Следующим этапом скрининговой работы специалистов НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова будет оценка эффективности по показателю клинической беременности.

Завершая выступление, Т.А. Назаренко от лица группы исследователей НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова постулировала, что российский препарат Примапур® – биосимиляр рекомбинантного фоллитропина альфа рекомендован для клинического использования в программах ЭКО для стимуляции яичников как препарат, аналогичный по эффективности, безопасности и переносимости референтному препарату рекомбинантного фоллитропина альфа – Гонал-ф®.

#### Опыт применения препарата Примапур® в ФГБУ НИИ ОММ Минздрава России / Experience of Primapur® use in Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care

О.А. Алимова представила клинический опыт применения препарата Примапур® в отделении ВРТ ФГБУ

**Таблица 2.** Опыт использования препарата Примапур® в стимуляции яичников у онкологических больных с целью криоконсервации ооцитов (14 пациенток).

**Table 2.** Experience of Primapur® use in cancer patients' ovarian stimulation for oocyte cryopreservation (14 patients).

| №  | Возраст | АМГ (нг/мл) | Число антральных фолликулов | Стартовая доза препарата | Дни стимуляции | Уровень E <sub>2</sub> в день введения триггера (пг/мл) | Триггер овуляции               | Количество зрелых клеток | Крио репродуктивного материала (ооциты, эмбрионы) |
|----|---------|-------------|-----------------------------|--------------------------|----------------|---|--------------------------------|--------------------------|---|
| 1  | 26 лет  | 3,62        | 10–11                       | 300 МЕ                   | 13             | 11 308  | Трипторелин 0,2                | 12                       | 6 ооцитов<br>9 эмбрионов                          |
| 2  | 29 лет  | 12,0        | 5–6                         | 225 МЕ                   | 12             | 11 659  | Трипторелин 0,2                | 34                       | 12 ооцитов<br>20 эмбрионов                        |
| 3  | 16 лет  | 2,7         | 8–8                         | 150 МЕ                   | 10             | 10 297  | Трипторелин 0,2<br>Овирель 250 | 9                        | 9 ооцитов   |
| 4  | 33 года | 2,5         | 7–8                         | 300 МЕ                   | 11             | 9028  | Трипторелин 0,2                | 19                       | 9 ооцитов<br>4 эмбриона                           |
| 5  | 24 года | 3,2         | 10–9                        | 225 МЕ                   | 10             | 18 748  | Трипторелин 0,2<br>Овирель 250 | 15                       | 15 ооцитов  |
| 6  | 31 год  | 4,8         | 12–9                        | 150 МЕ                   | 9              | 40 370  | Трипторелин 0,2                | 22                       | 9 эмбрионов                                       |
| 7  | 25 лет  | 7,4         | 12–12                       | 225 МЕ                   | 12             | 22 345  | Трипторелин                    | 17                       | 17 ооцитов  |
| 8  | 21 год  | 2,96        | 12–9                        | 300 МЕ                   | 9              | 5770  | Трипторелин 0,2                | 19                       | 19 ооцитов  |
| 9  | 34 года | 1,96        | 7–8                         | 300 МЕ                   | 9              | 3850  | ХГЧ 10 000                     | 7                        | 3 эмбриона  |
| 10 | 33 года | 5,91        | 10–9                        | 150 МЕ                   | 10             | 4125  | Трипторелин 0,2                | 14                       | 14 ооцитов  |
| 11 | 41 год  | 0,2         | 2–3                         | 150 МЕ                   | 10             | 1800  | ХГЧ 10 000                     | 2                        | 1 эмбрион   |
| 12 | 27 лет  | 1,3         | 4–5                         | 300 МЕ                   | 10             | 3100  | ХГЧ 10 000                     | 7                        | 7 ооцитов   |
| 13 | 35 лет  | 2,2         | 6–7                         | 225 МЕ                   | 9              | 11 110  | Трипторелин 0,2                | 11                       | 11 ооцитов  |
| 14 | 35 лет  | 1,95        | 6–8                         | 300 МЕ                   | 9              | 1028  | ХГЧ 10 000                     | 8                        | 8 ооцитов   |

Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава России (руководитель – главный акушер-гинеколог Уральского федерального округа, д.м.н., проф. Н.В. Башмакова). Выборку составила группа из 54 пациенток с показаниями к применению методов ВРТ – первичное и вторичное бесплодие. Применялись протоколы с анТГнРГ: Примапур® в монотерапии (n = 38) и смешанные протоколы овариальной стимуляции – Примапур® и мочевые гонадотропины (n = 16). Использовались одноразовые предварительно заполненные шприц-ручки с минимальным шагом 5 МЕ по 300 МЕ и 900 МЕ. Пациентки обеих групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, количеству антральных фолликулов. Пациентки в группе смешанных протоколов (n = 16) имели большее количество попыток ЭКО в сравнении с группой пациенток монотерапии (табл. 3).

Среднее количество аспирированных ооцитов составило  $10,7 \pm 6,9$ , зрелых (MII) –  $7,7 \pm 4,7$ , общая средняя доза введенного препарата Примапур® на цикл –  $1670,3 \pm 607,3$  МЕ, количество дней стимуляции –  $10,59 \pm 1,59$ . Не было ни одного отмененного цикла из-за отсутствия ответа яичников. Был произведен перенос 46 пациенткам в свежем цикле и 3 пациенткам в криопротоколе. Беременность наступила у 19 (38,77 %) пациенток, из них у 16 в свежем цикле ЭКО и у 3 пациенток в криопротоколе (табл. 4).

Также было выполнено сравнение эффективности овариальной стимуляции препаратом Примапур® в монотерапии и в смешанных протоколах. Среднее количество аспирированных ооцитов в группе моно-

терапии была выше: 12 и 9 соответственно. Из них количество зрелых ооцитов существенно не различалось в группах сравнения. Количество зигот 2pn было меньше в группе пациенток смешанной терапии. Общая средняя доза введенного препарата Примапур® в группах не различалась. Количество переносов в группе смешанных протоколов было несколько выше, чем в группе монотерапии: 93,7 и 81,6 % соответственно. Количество клинических беременностей на перенос эмбриона в группе монотерапии было несколько выше, чем в группе смешанных протоколов: 39,4 и 37,5 % соответственно. Таким образом, клинический опыт применения препарата Примапур® в отделении ВРТ ФГБУ Уральский НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава России продемонстрировал, что Примапур® является безопасным фолликуло-стимулирующим гормоном и сопоставим с высокой клинической эффективностью. Отсутствие побочных эффектов и аллергических реакций свидетельствует о его хорошей переносимости, что позволяет рекомендовать Примапур® для широкого применения в клинической практике.

#### Холодовая цепь и влияние на качество лекарственных препаратов в ВРТ / Cold chain and the impact on drugs quality in ART

Н.Р. Нуриев напомнил членам экспертного совета о необходимости строгого соблюдения холодной цепи для препаратов, применяющихся в ВРТ. Температура при транспортировке рФСГ не должна превышать 2–8 °С. При этом при «разрушении» одного зве-

Таблица 3. Анализ эффективности овариальной стимуляции.

Table 3. Analysis of ovarian stimulation efficacy.

| Параметр   | Все протоколы овариальной стимуляции с использованием ПРИМАПУР® (N = 54) |
|--|--|
| Пациентки с проведенной овариальной стимуляцией, n (%)   | 54 (100,0)   |
| Количество отмененных циклов из-за отсутствия ответа яичников, n   | 0  |
| Количество не проведенных переносов эмбрионов, n (%)   | 8 (17,4)   |
| Пациентки с пункцией фолликулов, n (%)   | 54 (100,0)   |
| Количество аспирированных ооцитов, среднее $\pm$ CO  | $10,7 \pm 6,9$   |
| Зрелые ооциты (MII), среднее $\pm$ CO  | $7,7 \pm 4,7$  |
| Зиготы (2pn), среднее $\pm$ CO   | $6,0 \pm 3,9$  |
| Общая доза введенного препарата на цикл стимуляции в среднем, МЕ, среднее $\pm$ CO   | $1670,3 \pm 607,3$   |
| Количество дней стимуляции, среднее $\pm$ CO   | $10,59 \pm 1,59$   |
| Всего переносов эмбрионов в свежем цикле, n (%)  | 46 (85,1)  |
| Всего переносов в криопротоколе, n (%)   | 3 (5,5)  |
| Развивающаяся клиническая беременность на перенос эмбриона (наличие плодного яйца и сердцебиения от 6-й недели после переноса эмбриона), n (%) | 19 (38,77)   |

**Таблица 4.** Анализ эффективности овариальной стимуляции.**Table 4.** Analysis of ovarian stimulation efficacy.

| Параметр   | Монотерапия: протокол с анТГнРГ (N = 38) | Смешанные протоколы: протокол с анТГнРГ (N = 16) |
|--|--|--|
| Пациентки с проведенной овариальной стимуляцией, n (%)   | 38 (70,4)                                | 16 (29,6)  |
| Количество отмененных циклов из-за отсутствия ответа яичников, n   | 0  | 0  |
| Количество не проведенных переносов эмбрионов, n (%)   | 7 (22,6)                                 | 1 (6,25)   |
| Пациентки с пункцией фолликулов, n (%)   | 38 (100,0)                               | 16 (100,0)                                       |
| Количество аспирированных ооцитов, среднее ± СО  | 12,0 ± 7,25                              | 9,0 ± 6,14                                       |
| Зрелые ооциты (MII), среднее ± СО  | 6,6 ± 4,07                               | 6,8 ± 4,7  |
| Зиготы (2pn), среднее ± СО   | 6,58 ± 4,09                              | 4,35 ± 3,41                                      |
| Общая средняя доза введенного препарата ПРИМАПУР® на цикл стимуляции, МЕ, среднее ± СО   | 1784 ± 540,8                             | 1398 ± 685,4 + 992,2 ± 594,5 (чМГ)               |
| Всего переносов в свежем цикле, n (%)  | 31 (81,6)                                | 15 (93,7)  |
| Всего переносов в криопротоколе, n (%)   | 2 (5,26)                                 | 1 (6,25)   |
| Развивающаяся клиническая беременность на перенос эмбриона (наличие плодного яйца и сердцебиения от 6-й недели после переноса эмбриона), n (%) | 13 (39,4)                                | 6 (37,5)   |

на (транспортировка от места производства к складу дистрибьютора, со склада до аптеки, от аптеки в ЛПУ, а также хранение на месте производства, на складе, в аптеке и ЛПУ до введения) рушится вся цепь. Поэтому при одинаковом качестве двух препаратов ФСГ большой риск снижения эффективности и безопасности имеет тот, чья холодная цепь от места производства до места применения длиннее.

Также в процессе дискуссии представители дистрибьютора препарата Примапур® компании «Евросервис» указали, что имеет значение наличие собственного автопарка, сертифицированного склада и термоконтейнеров с холодowymi датчиками с возможностью ведения логов. Все эти требования выполняются компанией-дистрибьютором Примапура, также как и выполнение двойного контроля качества на каждом этапе.

#### Практическое применение препарата Примапур® / Primapur® use in real practice

М.Р. Щербань представила опыт применения препарата Примапур® в Центре репродуктивной и клеточной медицины (Краснодар). Всего было выполнено 24 протокола овариальной стимуляции пациенткам 24–44 лет (средний возраст – 31,1 год) с продолжительностью бесплодия от 1,5 до 8 лет (в среднем 37,4 мес). Уровень АМГ составил от 0,33 до 11,96 нг/мл (средний уровень – 3,9 нг/мл), уровень ФСГ – от 3,94 до 22,6 МЕ/л (средний уровень – 7,9 МЕ/л). У 71 % женщин попытка ЭКО была первой, у 21 % – второй, у 4 % – третьей. Еще у 4 % данная попытка ЭКО была четвертой.

У 10 (42 %) пациенток имел место трубный фактор бесплодия, у 7 (29 %) – мужской фактор, ановуляторное бесплодие – у 3 (13 %) пациенток. Еще у 3 пациенток были другие формы женского бесплодия, также у одной пациентки было сочетание трубного и мужского факторов. Первичное бесплодие имело место у 54 %, вторичное – у 46 % пациенток. Короткие протоколы с анТГнРГ применялись у 22 (92 %) пациенток, длинные протоколы – у 2 (8 %). В монотерапии Примапур® применялся у 7 (33 %) женщин, еще у 14 (67 %) пациенток Примапур® применялся в смешанных протоколах с рекомбинантными и мочевыми гонадотропинами. Число наступивших беременностей в монопротоколах и смешанных протоколах было равным. Переносы эмбрионов на 3-е сутки имели место у 3 женщин, на 5-е сутки – у 17, сегментированные протоколы – у 4 женщин. Из 20 нативных переносов было получено 6 беременностей. Четыре сегментированных протокола (по риску СГЯ) завершились криопереносом в следующем цикле, из них – 3 беременности (в том числе одна дихориальная диамниотическая двойня). Таким образом, в 24 программах ВРТ было получено 9 беременностей.

По завершению каждого выступления разворачивалась оживленная дискуссия, в которой принимали участие большинство экспертов – участников мероприятия. Также продолжительный обмен мнениями состоялся по завершению научных докладов. В результате обсуждения была разработана Резолюция экспертного совета, которую участники мероприятия приняли единогласно.

## Резолюция Экспертного совета по биоаналоговому фоллитропину альфа российского производства

17 июля 2021 г., Сочи

### Advisory Board Resolution on follitropin alpha biosimilar of Russian production July 17, 2021, Sochi

1. Российский биоаналог фоллитропина альфа (Примапур®) разработан и производится в Российской Федерации [2]. В ходе сравнительных доклинических [20], рандомизированных клинических исследований – фармакокинетического исследования (I фаза, 24 здоровых добровольца) [21] и терапевтической эквивалентности (III фаза, 110 пар с бесплодием) [17, 18] препарат доказал свою эффективность и безопасность. На основании данных исследований российский биоаналог был зарегистрирован в Минздраве России 27.09.2019.

2. Метаанализ данных исследований биоаналогов фоллитропина альфа, в том числе и российского, проведенный независимыми итальянскими учеными, доказывает эффективность и безопасность биоаналогов в сравнении с оригинальным препаратом [14].

3. В ходе проведенного самого масштабного в области ЭКО проспективного наблюдательного исследования «ФОЛЛИТРОПИН», включающего анализ 5484 циклов овариальной стимуляции, была доказана эффективность и безопасность биоаналога фоллитропина альфа в реальной практике репродуктолога в России [3].

4. Опубликованные ранее и представленные на экспертном совете научные данные свидетельствуют в пользу взаимозаменяемости оригинального препарата его биоаналогом.

5. Исследование в реальной клинической практике «ФОЛЛИТРОПИН» необходимо продолжить, что позволит расширить клинические данные для различных групп пациенток с бесплодием.

6. Производство в России сложных биотехнологических препаратов от субстанции до готовой формы снижает зависимость от зарубежных производителей и экономически более выгодно для конечного потребителя [22]. Необходимо провести клиничко-экономическое исследование в области ЭКО с целью оценки соотношения результатов применения биоаналога и связанных с ними затрат.

7. Интересы пациента являются приоритетными, независимо от любых внешних факторов, чем мы и призываем руководствоваться каждого специалиста здравоохранения. Руководствоваться в своей практике только проверенными данными, отраженными в заслуживающих доверия первоисточниках.

| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ  | ARTICLE INFORMATION  |
|--|--|
| Поступила: 29.07.2021. В доработанном виде: 11.08.2021.            | Received: 29.07.2021. Revision received: 11.08.2021.                   |
| Принята к печати: 19.08.2021. Опубликовано: 30.08.2021.            | Accepted: 19.08.2021. Published: 30.08.2021.                           |
| Финансирование   | Funding  |
| Экспертный Совет и публикация финансировались компанией АйВиФарма. | Advisory Board and the publication have been funded by by IVFarma LLC. |
| Происхождение статьи и рецензирование                              | Provenance and peer review   |
| Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.                | Not commissioned; externally peer reviewed.                            |

#### Литература:

1. Регистр ВРТ. Отчет за 2018 год. *РАРЧ*, 2018. 80 с. Режим доступа: [https://rahr.ru/registr\\_otchet.php](https://rahr.ru/registr_otchet.php). [Дата доступа: 10.08.2021].
2. Воробьев И.И., Семихин А.С., Головина Е.О. Производство нового биоаналогового фоллитропина альфа в России – это уже реальность в 2017 году. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2017;11(3):116–26. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.3.116-126>.
3. Камилова Д.П., Овчинникова М.М., Абляева Э.Ш. и др. Эффективность применения биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования «ФОЛЛИТРОПИН». *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(1):5–21. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.212>.
4. Niederberger C., Pellicer A., Cohen J. et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril*. 2018;110(2):185–324.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.005>.
5. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council, Art. 10.1. 2004. 24 p. Available at: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2004\\_27/dir\\_2004\\_27\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_en.pdf).
6. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ. Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=395983>.
7. WHO Technical Report Series 937, annex 7 «Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability». WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. *WHO*, 2006. 478 p. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO_TRS_937_eng.pdf?sequence=1).

- Genazzani A.A., Biggio G., Caputi A.P. et al. Biosimilar drugs: concerns and opportunities. *BioDrugs*. 2007;21(6):351–6. <https://doi.org/10.2165/00063030-200721060-00003>.
- Orlova N.A., Kovnir S.V., Hodak J.A. et al. Improved elongation factor-1 alpha-based vectors for stable high-level expression of heterologous proteins in Chinese hamster ovary cells. *BMC Biotechnol*. 2014;14:56. <https://doi.org/10.1186/1472-6750-14-56>.
- Orlova N., Kovnir S., Khodak Y. et al. High-level expression of biologically active human follicle stimulating hormone in the Chinese hamster ovary cell line by a pair of tricistronic and monocistronic vectors. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219434>.
- Государственный реестр лекарственных средств РФ. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>. [Дата доступа: 06.07.2021].
- Butts S.F., Seifer D.B., Koelper N. et al. Vitamin D deficiency is associated with poor ovarian stimulation outcome in PCOS but not unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):369–78. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00750>.
- Гончарова Е.В., Донников А.Е., Кадошникова В.В. и др. Диагностика вируса, вызывающего COVID-19, методом ПЦР в реальном времени. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(1):52–63. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.52-63>.
- Budani M.C., Fensore S., Di Marzio M., Tiboni G.M. Efficacy and safety of follitropin alpha biosimilars compared to their reference product: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(5):406–14. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1792437>.
- ФОЛЛИТРОПИН – «Применение биоаналогового препарата рекомбинантного человеческого Фолликулостимулирующего гормона в циклах экстракорпорального Оплодотворения – наблюдательное Исследование в условиях реальной клинической практики». Сайт исследования: <https://follitropin.ru>. [Дата доступа: 08.08.2021].
- An Observational Study of Follitropin Alpha Biosimilar: the Real-world Data. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04854707. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04854707>. [Accessed: 08.08.2021].
- Барахоева З.Б., Вовк Л.А., Зорина И.В. и др. Основные результаты сравнительного многоцентрового исследования III фазы биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®) и оригинального фоллитропина альфа (Гонал-ф®). *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2018;12(3):5–16. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.005-016>.
- Barakhoeva Z., Vovk L., Fetisova Yu. et al. A multicenter, randomized, phase III study comparing the efficacy and safety of follitropin alpha biosimilar and the original follitropin alpha. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;241:6–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.032>.
- Study to Compare Efficacy and Safety of Primapur and Gonal-f in Women for Assisted Reproductive Treatment. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03088137. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088137>. [Accessed: 08.08.2021].
- Воробьев И.И., Проскурина О.В., Ходак Ю.А. и др. Физико-химические свойства, токсичность и специфическая активность биоаналогового фоллитропина альфа. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(11):35–42.
- Тюлькина Е.Е., Гордеев И.Г., Гребенкин Д.Ю. и др. Сравнительное рандомизированное перекрестное исследование переносимости и фармакокинетики препаратов Примапур® и Гонал-ф® при однократном подкожном введении здоровым добровольцам. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017;80(4):13–7. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-4-13-17>.
- Кирсанова О.В., Омеляновский В.В. Анализ проблемы регулирования доступа к биосимилярам и пути решения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(1):50–5. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055>.

## References:

- ART Register. 2018 Annual Report. [Registr VRT. Otchet za 2018 god]. *RARCh*, 2018. 80 p. (In Russ.). Available at: [https://rahr.ru/registr\\_otchet.php](https://rahr.ru/registr_otchet.php). [Accessed: 08.10.2021].
- Vorobiev I.I., Semikhin A.S., Golovina E.O. The novel biosimilar of follitropin alpha to be manufactured in Russia starting from 2017. [Proizvodstvo novogo bioanalogovogo follitropina al'fa v Rossii – eto uzhe real'nost' v 2017 godu]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2017;11(3):116–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.3.116-126>.
- Kamilova D.P., Ovchinnikova M.M., Ablyayeva E.Sh. et al. An observational study «FOLLITROPIN» comparing the efficacy of follitropin alpha biosimilar: the real-world data. [Effektivnost' primeneniya bioanalogovogo follitropina al'fa v real'noj klinicheskoy praktike: rezul'taty nablyudatel'nogo issledovaniya «FOLLITROPIN»]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):5–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.212>.
- Niederberger C., Pellicer A., Cohen J. et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril*. 2018;110(2):185–324.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.005>.
- Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council, Art. 10.1. 2004. 24 p. Available at: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2004\\_27/dir\\_2004\\_27\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2004_27/dir_2004_27_en.pdf).
- Federal Law "On the Circulation of Medicines" dated 12.04.2010 No. 61-FZ. [Federal'nyj zakon «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» ot 12.04.2010 № 61-FZ]. (In Russ.). Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=395983>.
- WHO Technical Report Series 937, annex 7 «Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability». WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. *WHO*, 2006. 478 p. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO\\_TRS\\_937\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO_TRS_937_eng.pdf?sequence=1).
- Genazzani A.A., Biggio G., Caputi A.P. et al. Biosimilar drugs: concerns and opportunities. *BioDrugs*. 2007;21(6):351–6. <https://doi.org/10.2165/00063030-200721060-00003>.
- Orlova N.A., Kovnir S.V., Hodak J.A. et al. Improved elongation factor-1 alpha-based vectors for stable high-level expression of heterologous proteins in Chinese hamster ovary cells. *BMC Biotechnol*. 2014;14:56. <https://doi.org/10.1186/1472-6750-14-56>.
- Orlova N., Kovnir S., Khodak Y. et al. High-level expression of biologically active human follicle stimulating hormone in the Chinese hamster ovary cell line by a pair of tricistronic and monocistronic vectors. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219434. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219434>.
- State Register of Medicines of the Russian Federation. [Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv RF]. (In Russ.). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>. [Accessed: 07.06.2021].
- Butts S.F., Seifer D.B., Koelper N. et al. Vitamin D deficiency is associated with poor ovarian stimulation outcome in PCOS but not unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(2):369–78. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00750>.
- Goncharova E.V., Donnikov A.E., Kadochnikova V.V. et al. Real-time RT-PCR diagnostics of virus causing COVID-19. [Diagnostics virusa, vzyvayushchego COVID-19, metodom PCR v real'nom vremeni]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(1):52-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.52-63>.
- Budani M.C., Fensore S., Di Marzio M., Tiboni G.M. Efficacy and safety of follitropin alpha biosimilars compared to their reference product: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(5):406–14. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1792437>.
- FOLLITROPIN – "The use of a biosimilar recombinant human follicle stimulating hormone in cycles of extracorporeal fertilization – an observational study in a real clinical practice". [FOLLITROPIN – «Применение биоаналогового препарата рекомбинантного человеческого FOLLikulostimuliruyushchego hormona v ciklah ekstrakorporal'nogo Oplodotvoreniya – nablyudatel'noe issledovanie v usloviyakh real'noj klinicheskoy praktiki»]. (In Russ.). Research site: <https://follitropin.ru>. [Accessed: 08.08.2021].
- An Observational Study of Follitropin Alpha Biosimilar: the Real-world Data. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04854707. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04854707>. [Accessed: 08.08.2021].
- Barakhoeva Z.B., Vovk L.A., Zorina I.V. et al. Major results of a phase III comparative multicenter study on the follitropinalfa biosimilar (Primapur®) and the original follitropin alfa (Gonal-f®). [Osnovnye rezul'taty

- sravnitel'nogo mnogocentrovogo issledovaniya III fazy bioanalogovogo follitropina al'fa (Primapur®) i original'nogo follitropina al'fa (Gonal-f®)]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2018;12(3):5–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.005-016>.
18. Barakhoeva Z., Vovk L., Fetisova Yu. et al. A multicenter, randomized, phase III study comparing the efficacy and safety of follitropin alpha biosimilar and the original follitropin alpha. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;241:6–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.032>.
19. Study to Compare Efficacy and Safety of Primapur and Gonal-f in Women for Assisted Reproductive Treatment. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03088137/. Available at: [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088137/](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03088137). [Accessed: 08.08.2021].
20. Vorob'ev I.I., Proskurina O.V., Khodak Yu.A. et al. Physicochemical properties, toxicity and specific activity of follitropin alfa biosimilar. [Fiziko-himicheskie svoystva, toksichnost' i specificheskaya aktivnost' bioanalogovogo follitropina al'fa]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2016;50(11):35–42. (In Russ).
21. Tyul'kina E.E., Gordeev I.G., Grebenkin D.Yu. et al. Randomized crossover comparative study of safety, tolerance and pharmacokinetics of Primapur® vs. Gonal-f® upon singledose subcutaneous administration in healthy volunteers. [Sravnitel'noe randomizirovannoe perekrestnoe issledovanie perenosimosti i farmakokinetiki preparatov Primapur® i Gonal-f® pri odnokratnom podkozhnom vvedenii zdorovym dobrovol'cam]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2017;80(4):13–7. (In Russ). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-4-13-17>.
22. Kirsanova O.V., Omelyanovsky V.V. Options to optimize the access to biosimilars: analysis and solutions. [Analiz problemy regulirovaniya dostupa k biosimilyaram i puti resheniya]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2018;11(1):50–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055>.