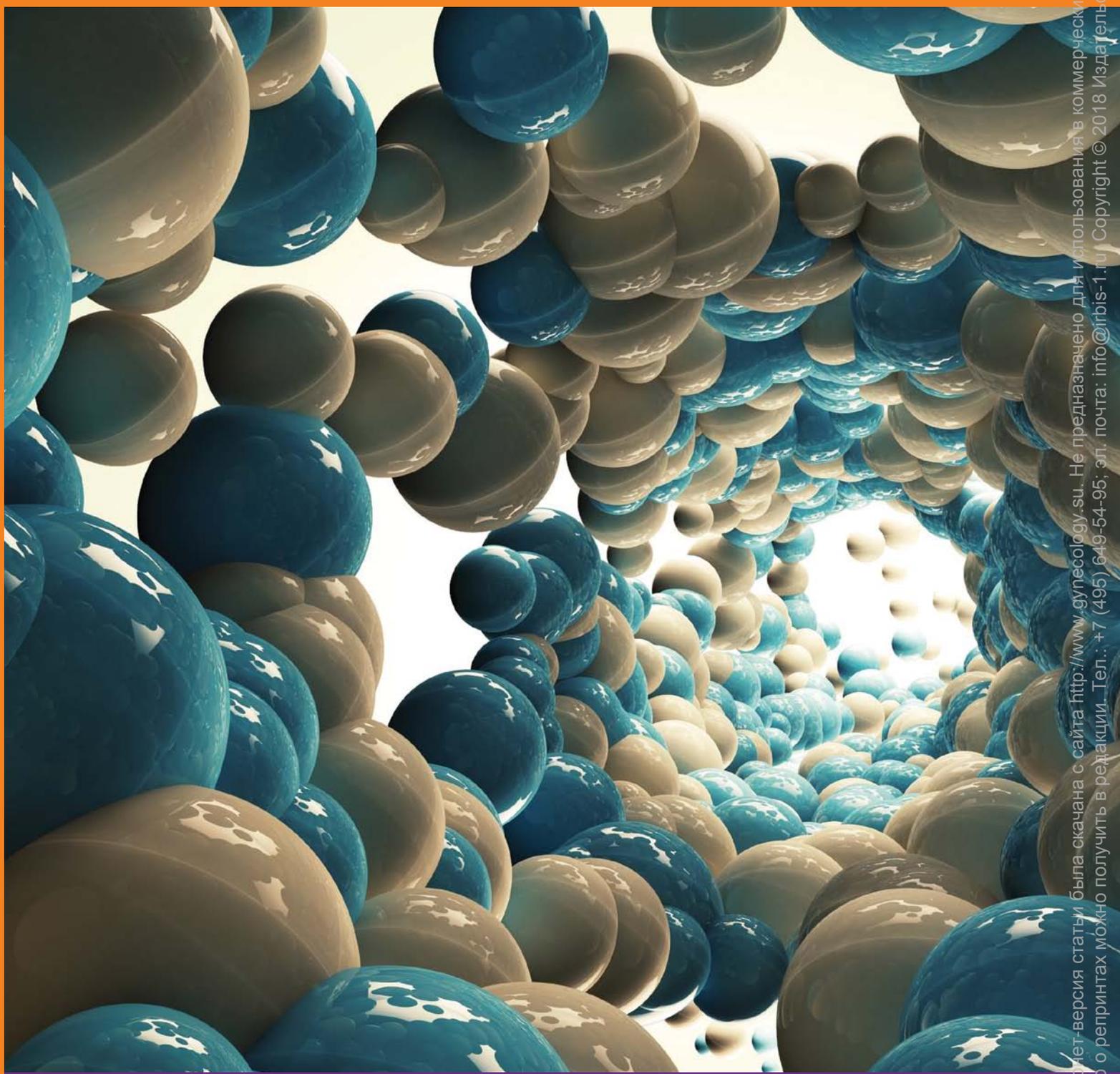


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 3

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru Copyright © 2018 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Основные результаты сравнительного многоцентрового исследования III фазы биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®) и оригинального фоллитропина альфа (Гонал-ф®)

Барахоева З.Б.¹, Вовк Л.А.², Зорина И.В.¹, Белоусова Н.Ю.¹,
Тетерина Т.А.¹, Яковенко С.А.^{1,3}, Апрышко В.П.¹, Фетисова Ю.А.²,
Марилова Н.А.², Морозова Е.Г.², Овчинникова М.М.⁴, Тищенко М.А.⁴,
Щербатюк Ю.В.⁴, Колотовкина А.В.⁴, Мискун А.А.⁴, Касьянова Г.В.⁴,
Сичинава Л.Г.^{2,5,6}, Шалина Р.И.^{4,5,6}, Ползиков М.А.⁷

¹ Клиника репродукции человека «АльтраВита»
Россия, 117186, Москва, ул. Нагорная, 4А

² Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя»
Россия, 117209, Москва, Севастопольский проспект, 24, корп. 1

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

⁴ Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»
Россия, 143081, Московская область, 1-ое Успенское шоссе, 111

⁵ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

⁶ ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции
Департамента здравоохранения города Москвы»
Россия, 117209, Москва, Севастопольский проспект, 24А

⁷ ООО «АйВиФарма»
Россия, 117246, Москва, Научный проезд, 20, стр. 2

Резюме

Проведено клиническое исследование эффективности и безопасности фоллитропина альфа. Цель исследования: подтвердить терапевтическую эквивалентность биоаналогового фоллитропина альфа (препарат Примапур®) референтному лекарственному препарату (Гонал-ф®) при проведении контролируемой индукции суперовуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Материалы и методы. Многоцентровое, рандомизированное, ослепленное на эмбриологическом этапе, в параллельных группах, сравнительное исследование III фазы (РКИ 754 от 26.10.16/НСТ03088137). 110 пациенток в возрасте 20-35 лет с установленными причинами бесплодия (трубный фактор, мужской фактор) рандомизированы в 2 равные группы по 55 человек. Критерии установления терапевтической эквивалентности: первичная точка – количество аспирированных ооцитов. Основные вторичные точки – количество оплодотворенных ооцитов, количество дней стимуляции, общая доза введенного препарата, частота биохимических и клинических беременностей. Результаты. В ходе исследования было показано, что биоаналоговый фоллитропин альфа эквивалентен оригинальному по количеству аспирированных ооцитов. Также не было обнаружено статистически значимых различий по количеству зрелых и оплодотворенных ооцитов, дней стимуляции, количеству введенного препарата за курс лечения, частоте наступления биохимической и клинической беременности. Заключение. Доказана терапевтическая эквивалентность препаратов Примапур® и Гонал-ф®, содержащих фоллитропин альфа.

Ключевые слова

Фоллитропин альфа, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, биоаналог, экстракорпоральное оплодотворение, вспомогательные репродуктивные технологии.

Статья поступила: 18.08.2018 г.; в доработанном виде: 03.09.2018 г.; принята к печати: 28.09.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Барахоева З.Б., Вовк Л.А., Зорина И.В., Белоусова Н.Ю., Тетерина Т.А., Яковенко С.А., Апрышко В.П., Фетисова Ю.А., Марилова Н.А., Морозова Е.Г., Овчинникова М.М., Тищенко М.А., Щербатюк Ю.В., Колотовкина А.В., Мискун А.А., Касьянова Г.В., Сичинава Л.Г., Шалина Р.И., Ползиков М.А. 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. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.005-016.

Major results of a phase III comparative multicenter study on the follitropin alfa biosimilar (Primapur®) and the original follitropin alfa (Gonal-f®)

Barakhoeva Z.B.¹, Vovk L.A.², Zorina I.V.¹, Belousova N.Yu.¹, Teterina T.A.¹, Yakovenko S.A.^{1,3}, Apryshko V.P.¹, Fetisova Yu.A.², Marilova N.A.², Morozova E.G.², Ovchinnikova M.M.⁴, Tishenko M.A.⁴, Sherbatyuk Yu.V.⁴, Kolotovkina A.V.⁴, Miskun A.A.⁴, Kasyanova G.V.⁴, Sichinava L.G.^{2,5,6}, Shalina R.I.^{4,5,6}, Polzikov M.A.⁷

¹ «AltraVita» Human Reproduction Clinic

4A, ul. Nagornaya, Moscow, 117186, Russia

² Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child»

24, korp. 1, Sevastopolskiy prospekt, Moscow, 117209, Russia

³ Lomonosov Moscow State University

12, str. 1, Leninskie Gory, Moscow, 119234, Russia

⁴ Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child»

111, Pervoe Uspenskoe shosse, Moscow region, 143081, Russia

⁵ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov,

Health Ministry of Russian Federation

1, ul. Ostrovityanova, Moscow, 117997, Russia

⁶ Moscow Center for Family Planning and Reproduction,

Moscow Healthcare Department

24A, Sevastopolskiy prospekt, Moscow, 117209, Russia

⁷ IVFarma LLC

20, str. 2, Nauchnyi proezd, Moscow, 117246, Russia

Summary

A clinical study on the efficacy and safety of follitropin alfa has been conducted. *The aim* of the study was to confirm the therapeutic equivalence between the follitropin alfa biosimilar (Primapur®) and the reference medication (Gonal-f®) in controlled induction of superovulation within the assisted reproductive technologies (ART) programs. *Materials and methods*. This multicenter, randomized, blind at the embryological stage, in parallel groups, comparative study of phase III (RCT 754 from 26.10.16/NCT03088137) involved 110 women aged 20-35 years with established causes of infertility (tubal factor, male factor). The patients were randomized into 2 equal groups of 55 participants each. The primary end-point for assessing the therapeutic equivalence was the number of aspirated oocytes. The secondary end-points included the number of fertilized oocytes, the number of days of stimulation, the total dose of the injected drug, the occurrence rate of biochemical and clinical pregnancies. *Results*. In this study, the follitropin alfa biosimilar was shown to be equivalent to the original follitropin in terms of the number of aspirated oocytes. Also, no statistically significant differences were found in the number of mature and fertilized oocytes, the days of stimulation, the dose of the drug administered during the treatment, and the rate of the onset of biochemical or clinical pregnancy. *Conclusion*. The therapeutic equivalence between the follitropin alfa containing Primapur® and Gonal-f® has been demonstrated.

Key words

Follitropin alfa, recombinant follicle-stimulating hormone, biosimilar, in vitro fertilization, assisted reproductive technologies.

Received: 18.08.2018; **in the revised form:** 03.09.2018; **accepted:** 28.09.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Barakhoeva Z.B., Vovk L.A., Zorina I.V., Belousova N.Yu., Teterina T.A., Yakovenko S.A., Apyrshko V.P., Fetisova Yu.A., Marilova N.A., Morozova E.G., Ovchinnikova M.M., Tishenko M.A., Sherbatyuk Yu.V., Kolotovkina A.V., Miskun A.A., Kasyanova G.V., Sichinava L.G., Shalina R.I., Polzikov M.A. Major results of a phase III comparative multicenter study on the follitropin alfa biosimilar (Primapur®) and the original follitropin alfa (Gonal-^f®). *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]*. 2018; 12 (3): 5-16 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.3.005-016.

Corresponding author

Address: 20, str. 2, Nauchnyi proezd, Moscow, 117246, Russia.

E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com (Polzikov M.A.).

Введение

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются востребованным направлением высокотехнологичной медицинской помощи. Количество циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) год от года увеличивается. Так, только по ОМС в 2017 г. количество циклов ЭКО в РФ составило около 62000, что на 30% больше показателей 2016 г. Наиболее дорогой составляющей стоимости являются препараты фолликулостимулирующего гормона (ФСГ): рекомбинантный ФСГ человека (рФСГч) – фоллитропин альфа и фоллитропин бета [1-4]. Сегодня для этих целей используют препараты зарубежного производства.

В целом, зависимость от зарубежных производителей создает риски, среди которых – возможный дефицит лекарственных препаратов, удорожание лекарств и медицинских услуг. Принимая во внимание эти аспекты, была разработана программа импортозамещения, согласно которой внутренний рынок лекарств в РФ должен быть на 90% наполнен российскими аналогами зарубежных препаратов [5]. В частности, подтверждена экономическая и социальная выгода замены оригинального биологического препарата на его биоаналог с доказанной терапевтической эквивалентностью [6]. Терапевтическую эквивалентность референтному препарату важно показать и для повышения доверия пациентов и

врачей к качеству отечественной фармацевтической продукции, что подчеркнуто в решениях VII Всероссийского конгресса пациентов [7].

Поэтому есть необходимость в обеспечении доступа пациентов к отечественному биоаналоговому фоллитропину альфа. Необходимые исследования и разработки были предприняты в последнее десятилетие [8-11]. Ранее была подтверждена биоэквивалентность по фармакокинетическим параметрам первого в России биоаналогового фоллитропина альфа оригинальному препарату [12]. На сегодняшнем этапе важно с научной и практической точки зрения подтвердить и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату.

Цель исследования: подтвердить терапевтическую эквивалентность биоаналогового фоллитропина альфа (препарат Примапур®) референтному лекарственному препарату (Гонал-ф®) при проведении контролируемой индукции суперовуляции в программах ВРТ.

Материалы и методы

Дизайн исследования выполнен на основе руководства Европейского медицинского агентства [13] и Минздрава РФ [14]: сравнительное многоцентровое исследование III фазы, рандомизированное, ослепленное на эмбриологическом этапе, в параллельных группах. В исследовании было рандомизировано 110 пациенток в 2 равные группы сравнения, состоявшие из 55 человек.

Первичная точка исследования: общее количество аспирированных ооцитов.

Вторичные точки исследования:

- количество фолликулов ≥ 16 мм на день введения человеческого хорионического гонадотропина (чХГ);
- количество зрелых ооцитов (МII);
- количество оплодотворенных ооцитов;
- число пациенток с переносом эмбриона (дни 2-3);
- число пациенток с переносом бластоцисты (дни 4-5);
- общая доза введенного препарата рФСГч;
- количество дней стимуляции;
- доля пациенток, которым потребовалась коррекция дозы ФСГ на 5-8-й день стимуляции;
- число пациентов, отказавшихся от программы ЭКО/ИКСИ в процессе стимуляции;
- число пациенток, не ответивших на стимуляцию;
- частота биохимических беременностей;
- частота клинических беременностей.

Также исследовали безопасность: собирали количество нежелательных явлений и оценивали иммунногенность.

Основные критерии включения пары в исследование:

- трубный фактор и/или мужской фактор бесплодия;
- возраст от 20 до 35 лет;
- первая или вторая попытка ЭКО/ИКСИ;
- $18 \text{ кг/м}^2 \leq \text{индекс массы тела (ИМТ)} \leq 30 \text{ кг/м}^2$;
- сывороточный уровень ФСГ $< 10 \text{ МЕ/л}$;
- сывороточный уровень эстрадиола (Е2) $< 50 \text{ пг/мл}$;
- сывороточный уровень антимюллера гормона (АМГ) $\geq 1,0 \text{ нг/мл}$;
- количество антральных фолликулов (АFC) ≤ 15 ;
- наличие матки, анатомически и функционально способной к вынашиванию беременности (в т.ч. отсутствие патологии эндометрия);
- наличие двух яичников, доступных для аспирации фолликулов;
- отсутствие противопоказаний к программе ЭКО/ИКСИ [15].

Протокол контролируемой индукции суперовуляции приведен на рис. 1. Поскольку для оценки эффективности двух препаратов протокол лечения должен быть обязательно единым в двух группах, протокол контролируемой индукции суперовуляции был для всех пациенток одинаков: короткий, с применением антагониста гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Первые 5 дней всем пациенткам назначали одинаковую дневную дозу исследуемого препарата и препарата сравнения, равную 150 МЕ (МЕ – международные единицы); далее на 5-8 дни была возможна корректировка первоначально выбранной дозы в зависимости от развивающегося ответа яичников на проводимую терапию, а также в эти дни и планировали введение антагониста ГнРГ. Триггер овуляции назначали не позднее, чем на 16-й день стимуляции; при росте множественных фолликулов и возможном риске развития синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ)

назначали альтернативный индуктор – агонист ГнРГ. Оплодотворение проводили методами ИКСИ/ЭКО, перенос эмбрионов проводили на 3-й или 5-й дни развития.

Для статистического анализа эффективности и безопасности использовали стандартный пакет статистических программ SPSS версии 22.0. Количественные данные, полученные в ходе исследования, проверяли на нормальность распределения с помощью теста Шапиро-Уилка и F-теста на равенство дисперсий. Для переменных, соответствующих нормальному распределению, рассчитаны средние значения, стандартное отклонение среднего; количественные данные, не соответствующие нормальному распределению, описаны при помощи медианы и интерквартильного размаха. Для сравнения двух групп нормально распределенных количественных данных между собой использовали t-критерий Стьюдента, при отличии распределения от нормального использовали U-критерий Манна-Уитни. Те же самые подходы применяли к парным критериям при сравнении признаков в динамике (парный t-критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона для парных сравнений). Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). Для межгрупповых сравнений по качественным признакам использован точный критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Сравнение двух пропорций проводили с помощью z-критерия; 95% доверительный интервал (95% ДИ) для пропорций, выраженных бинарными переменными, был рассчитан методом Клоппера-Пирсона.

Для обеспечения мощности исследования не менее 80% при уровне значимости $\alpha = 0,05$, возможном стандартном отклонении количества полученных ооцитов, равном $\sigma = 6$, значении порога эквивалентности $d = 3,4$ ооцита, необходимый объем выборки для каждой группы (nA) составлял 55 человек, всего 110 человек.

Клиническое исследование было зарегистрировано в Реестре разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов (РКИ 754 от 26.10.2016) и в международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov (NCT03088137).

Результаты и обсуждение

В ходе клинического исследования было скринировано 118 пациенток, 110 из которых было рандомизировано для проведения терапии в группах сравнения.

В исследование включали пары со следующими установленными причинами бесплодия: наличие трубного фактора и/или мужского фактора, нормальные уровни гормонов, нормальный ИМТ, а также отсутствие противопоказаний к проведению ЭКО. Таким образом, для проверки гипотезы эквивалентности двух препаратов по критериям включения в исследование отбирали женщин с достаточным овариальным резервом и предполагаемым нормальным ответом на стимуляцию в программе ВРТ.

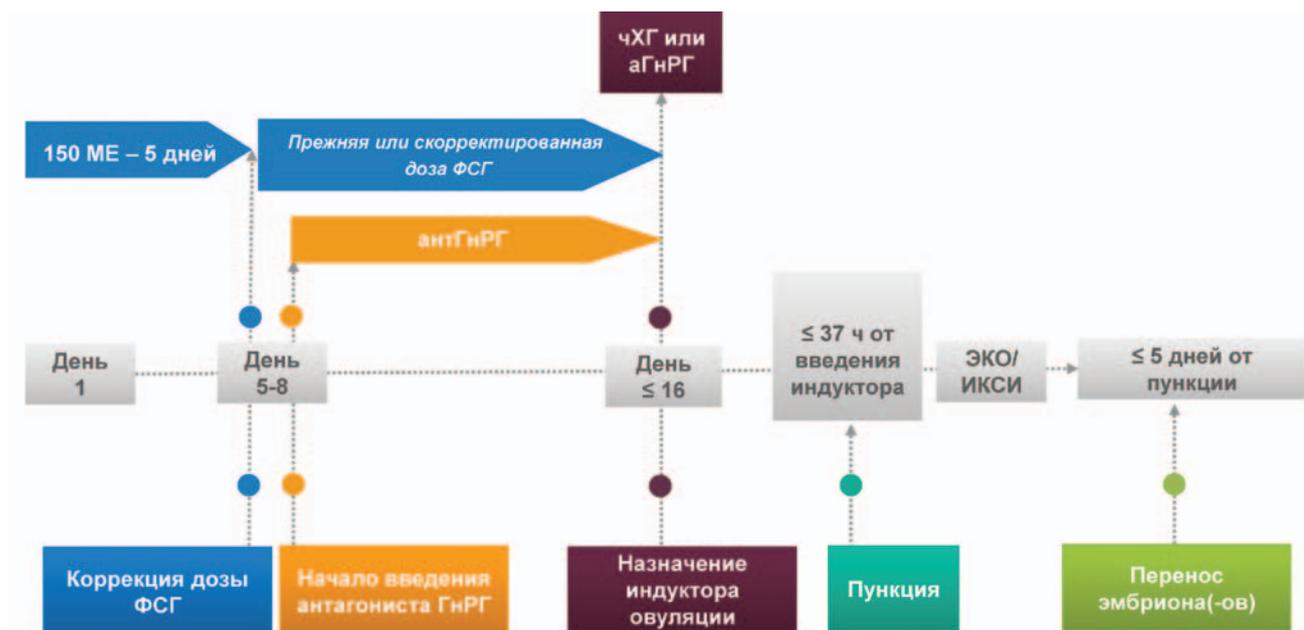


Рисунок 1. Протокол контролируемой индукции суперовуляции.

Примечание: ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; МЕ – международные единицы; чХГ – человеческий хорионический гонадотропин; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон; аГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона; антГнРГ – антагонист гонадотропин-рилизинг гормона; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида.

Figure 1. Protocol for the controlled induction of superovulation.

Note: ФСГ – follicle-stimulating hormone; МЕ – international units; чХГ – human chorionic gonadotropin; ГнРГ – gonadotrophin releasing hormone; аГнРГ – agonist of gonadotrophin releasing hormone; антГнРГ – antagonist of gonadotrophin releasing hormone; ЭКО – in vitro fertilisation; ИКСИ – intracytoplasmic sperm injection.

Рандомизированных пациенток – 110. Скринированных пациенток – 118

	Прималур® N=55	Гонал-ф® N=55
Возраст, лет	31,3 ± 2,68	30,0 ± 2,71
ИМТ, кг/м ²	22,0 ± 2,69	22,3 ± 3,06
Продолжительность бесплодия (мес.)	46,4 ± 32,4	36,9 ± 26,6
AFC	11,2 ± 3,2	12,4 ± 2,4
АМГ, нг/мл	4,57 ± 2,96	5,47 ± 3,82
ФСГ, МЕ/л	6,46 ± 1,86	6,76 ± 1,89
Эстрадиол, пг/мл	35,87 ± 12,67	33,82 ± 12,45
Причина бесплодия, n (%)		
Трубное бесплодие	21 (38,2%)	18 (32,7%)
Мужской фактор	21 (38,2%)	27 (49,1%)
Трубное бесплодие + мужской фактор	13 (23,6%)	10 (18,2%)

Различия между группами статистически недостоверны.

Рисунок 2. Демографические, антропометрические данные, овариальный резерв пациенток, включенных в клиническое исследование.

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; AFC – количество антральных фолликулов; АМГ – антимюллеров гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

Figure 2. Anthropometric/clinical characteristics and the ovarian reserve levels in patients included in the study.

Note: ИМТ – body mass index; AFC – the number of antral follicles; АМГ – anti-Mullerian hormone; ФСГ – follicle-stimulating hormone.

По демографическим, антропометрическим данным, в том числе и по овариальному резерву, обследованные группы не различались (рис. 2).

В группе пациенток, получавших терапию препаратом Примапур®, было получено $12,16 \pm 7,28$ яйцеклетки, в группе оригинального препарата Гонал-ф® – $11,62 \pm 6,29$; 95% ДИ разности между средними значениями аспирированных ооцитов соответствовал принятой гипотезе о пороге эквивалентности препаратов $\pm 3,4$ ооцита и составил $[-2,026; 3,116]$. Таким образом, экви-

валентность препаратов была доказана с вычисленной достоверностью $p = 0,002$ (рис. 3).

Следует отметить, что оценка терапевтической эквивалентности препаратов по сравнению общего количества аспирированных ооцитов в двух группах соответствует как российским, так и международным требованиям. Порог эквивалентности двух сравниваемых препаратов, равный $\pm 3,4$ ооцита, был выбран на основании данных существующих международных исследований эффективности терапии при ВРТ с участием

Популяция	Примапур® (среднее±СО), N=55	Гонал-ф® (среднее±СО), N=55	Разность между средними значениями (среднее±СО)	Достоверность эквивалентности*	95% доверительный интервал разности между средними значениями	
					Нижняя граница	Верхняя граница
ИТТ (n=110)	12,16±7,28	11,62±6,29	0,546±1,297	0,002	-2,026	3,116

*Достоверность различия оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Различия статистически недостоверны.

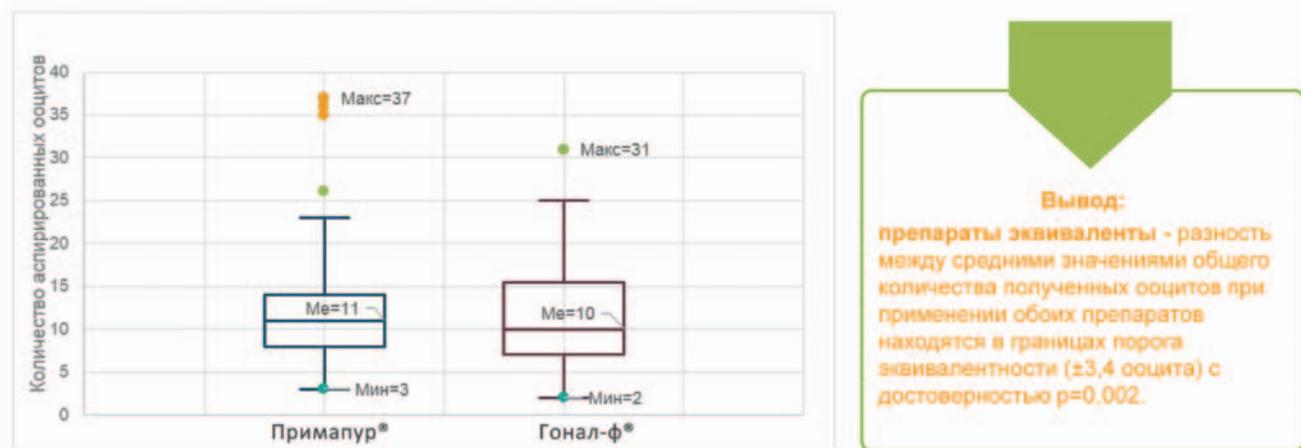


Рисунок 3. Статистические данные обсчета первичной точки исследования: сравниваемые препараты Примапур® и Гонал-ф® эквивалентны по количеству аспирированных ооцитов.

Figure 3. The primary end-point results showing the equivalence between Primapur® and Gonal-f® in terms of aspirated oocytes.

Критерий	Примапур® (среднее±СО), N=55	Гонал-ф® (среднее±СО), N=55	Разность между средними значениями (среднее±СО)	Достоверность различия между средними*	95% доверительный интервал разности между средними значениями	
					Нижняя граница	Верхняя граница
Ооциты (MII стадия)	9,64±6,27	9,86±5,55	0,218±1,129	0,617	-2,455	2,019
Оплодотворенные ооциты (2PN)	8,13±6,61	8,76±5,85	0,636±1,190	0,445	-2,995	1,723
Общая доза введенного ФСГ (МЕ)	1532,7±267,2	1517,9±255,2	14,9±49,8	0,488	-83,9	113,6
Дней стимуляции	9,75±1,08	9,73±1,03	0,018±0,201	0,629	-0,379	0,416

*Достоверность различия оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Различия статистически недостоверны.

Рисунок 4. Статистические данные обсчета вторичных точек исследования: применение сравниваемых препаратов Примапур® и Гонал-ф® статистически не отличается по количеству получаемых зрелых и оплодотворенных ооцитов, общей дозе введенных препаратов и количеству дней стимуляции.

Figure 4. The secondary end-points results showing no significant differences between Primapur® and Gonal-f® for the number of mature and fertilized oocytes, the total dose of injected drugs, and the number of days of stimulation.

женщин с нормальным овариальным резервом, в циклах с антагонистами ГнРГ и стартовой дозой ФСГ, равной 150 МЕ [16-22].

При анализе вторичных точек в группах сравниваемых препаратов (Примапур® и Гонал-ф®) не наблюдалось статистически значимой разницы ($p < 0,05$) по количеству зрелых ооцитов на стадии развития МII –

$9,64 \pm 6,27$ и $9,86 \pm 5,55$ ооцита, оплодотворенных ооцитов с двумя пронуклеусами (2PN) – $8,13 \pm 6,61$ и $8,76 \pm 5,85$, введенной средней дозе препаратов – $1532,7 \pm 267,2$ и $1517,9 \pm 255,2$ МЕ и дней стимуляции – около 10 дней в каждой подгруппе (рис. 4).

В исследовании было рандомизировано 110 пациенток, что составляет так называемую ИТТ-популяцию

Популяция РР (N=98)	Примапур® N=49	Гонал-ф® N=49	Достоверность различия*
Перенос эмбрионов (3-й день)	11 (22,4%)	9 (18,4%)	0,623
Перенос эмбрионов (5-й день)	38 (77,6%)	40 (81,6%)	0,623

* Достоверность различия оценивали по U-критерию Манна-Уитни. Различия статистически недостоверны.

Рисунок 5. Статистические данные обчета вторичных точек исследования: применение сравниваемых препаратов Примапур® и Гонал-ф® статистически не отличается по количеству проведенных переносов на 3-й и 5-й день развития эмбрионов.

Figure 5. The secondary end-point results showing no significant difference between Primapur® and Gonalf® for the number of embryo transfers on days 3 and 5 of their development.

Частота наступления биохимической беременности (уровень чХГ ≥ 25 мЕд/мл, 12-17-й день после переноса эмбрионов)

	Примапур®	Гонал-ф®	Разность [95% доверительный интервал]	P* критерий χ^2
ИТТ-популяция (N=110)	N=55 17 (30,9%) [18,7; 43,1]%	N=55 18 (32,7%) [20,3; 45,1]%	-1,8% [-19,2; 15,6]%	0,838
РР-популяция (N=98)	N=49 17 (34,7%) [21,4; 48,0]%	N=49 18 (36,7%) [23,2; 50,2]%	-2,0% [-21,0; 17,0]%	0,833

* Достоверность различия между пропорциями в выборках не является статистически значимой.

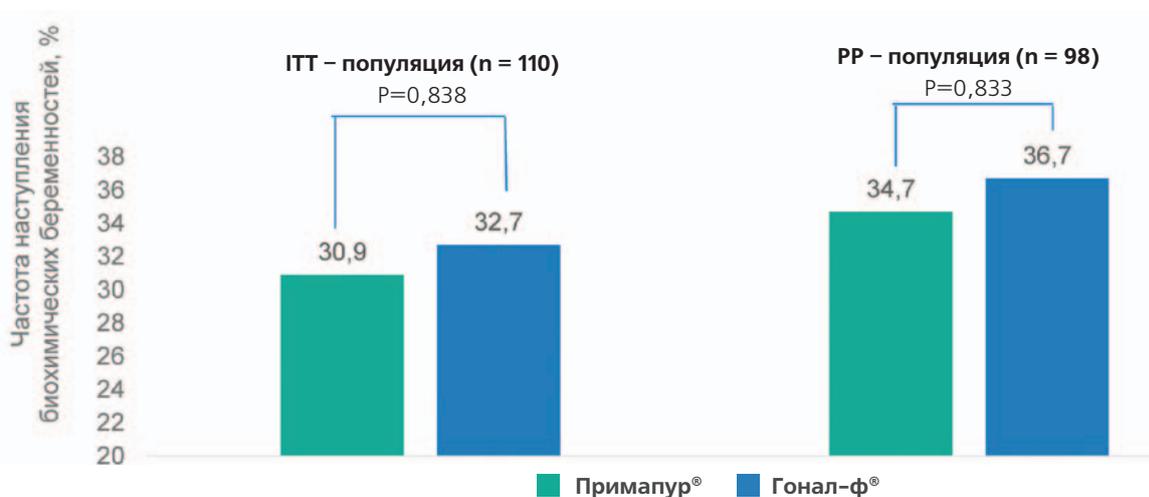


Рисунок 6. Статистические данные обчета вторичных точек исследования: применение сравниваемых препаратов Примапур® и Гонал-ф® статистически не отличается по частоте наступления биохимической беременности.

Figure 6. The secondary end-point results showing no significant difference between Primapur® and Gonalf® for the occurrence rate of biochemical pregnancy.

(англ. Intention-to-Treat – выборка субъектов, выразивших желание лечиться в рамках клинического исследования и принявших исследуемый препарат хотя бы 1 раз [23]). Перенос эмбрионов был произведен 98 пациенткам, составивших PP-популяцию (англ. Per Protocol – все пациенты, выполнившие требования протокола [24]), по 49 переносов эмбрионов в каждой группе. Среднее количество перенесенных эмбрионов в каждой группе составило 1,2. Количество переносов на 3-й и 5-й дни развития эмбрионов статистически не различалось между исследуемыми препаратами и составляло около 20% на 3-й день развития и около 80% на 5-й день развития (рис. 5).

Другой важной вторичной точкой исследования была оценка частоты биохимической беременности, что соответствовало по протоколу исследования определяемому уровню ХГН на 12-17 дни после переноса эмбриона более 25 мЕд/мл в сыворотке крови.

При расчете на популяцию пациенток с переносом эмбриона (PP-популяцию) в группе Примапур® частота наступления биохимической беременности составила

34,7% (или 17 беременностей), в группе Гонал-ф® – 36,7% (или 18 беременностей), что не являлось статистически значимым различием между сравниваемыми группами (рис. 6).

Частоту наступления клинической беременности оценивали не ранее, чем на 10-й неделе после переноса эмбриона по наличию плодного яйца в полости матки при ультразвуковом исследовании. При расчете на популяцию пациенток с переносом эмбриона (PP-популяцию), которых было в исследовании 98 (по 49 в каждой сравниваемой группе), в группе использовавших Примапур® частота наступления клинической беременности составила 26,5% (или 13 развивающихся беременностей), в группе использовавших Гонал-ф® – 32,7% (или 16 развивающихся беременностей), что не являлось статистически значимым различием между группами (рис. 7). Сбор данных об исходах беременностей еще продолжается, так как роды не у всех пациенток разрешились на момент подготовки данной статьи.

Безопасность сравниваемых препаратов также оказалась сопоставимой. Так, отмена переносов из-за

Частота наступления клинической беременности (10-я неделя от переноса эмбрионов)

	Примапур®	Гонал-ф®	Разность [95% доверительный интервал]	P* критерий X ²
ИТТ-популяция (N=110)	N=55 13 (23,6%) [12,4; 34,8]%	N=55 16 (29,1%) [17,1; 41,1]%	-0,55% [-22,0; 11,0]%	0,516
PP-популяция (N=98)	N=49 13 (26,5%) [14,1; 38,9]%	N=49 16 (32,7%) [19,6; 45,8]%	-0,62% [-24,3; 11,9]%	0,507

* Достоверность различия между пропорциями в выборках не является статистически значимой.

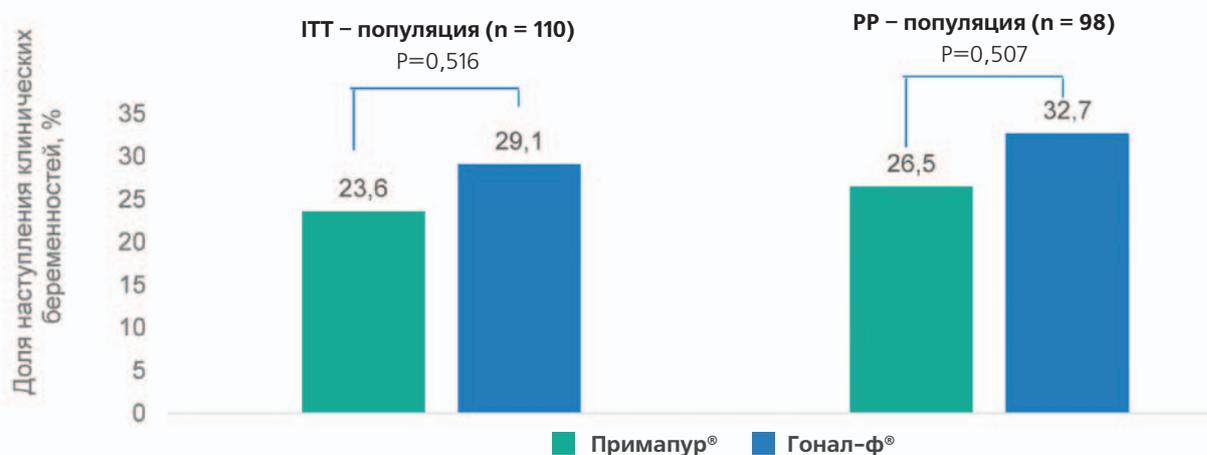


Рисунок 7. Статистические данные обсчета вторичных точек исследования: применение сравниваемых препаратов Примапур® и Гонал-ф® статистически не отличается по частоте наступления клинической беременности.

Figure 7. The secondary end-point results showing no significant difference between Primapur® and Gonal-F® for the occurrence rate of clinical pregnancy.

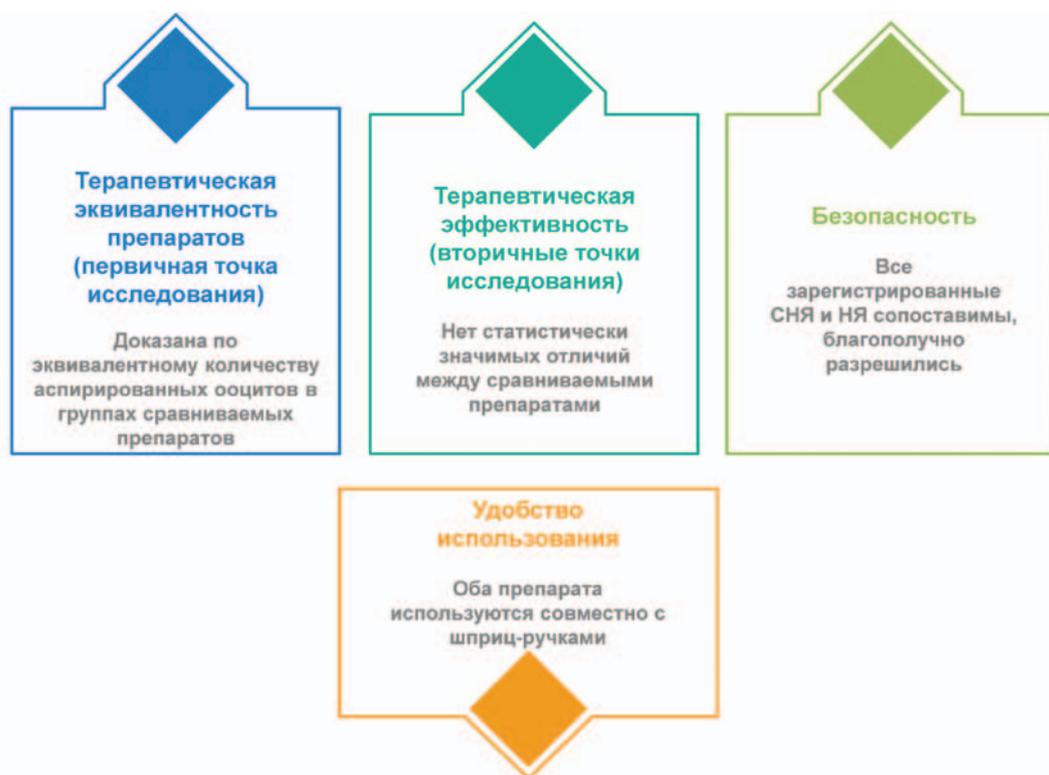


Рисунок 8. Выводы по результатам проведенного клинического исследования III фазы препарата Примапур® в сравнении с Гонал-ф®.

Figure 8. Conclusions on the results of the present Phase III clinical trial of Primapur® and Gonalf®.

риска развития СГЯ состоялась в двух случаях в каждой сравниваемой группе. Два случая развития СГЯ легкой степени наблюдали в группе с применением препарата Примапур® во время стимуляции. Другие нежелательные явления были схожи и классифицировались как явления, характерные для наступившей беременности, либо для контролируемой индукции суперовуляции.

Серьезные нежелательные явления включали в себя 4 госпитализации. В группе препарата Примапур® это была ятрогенная травма мочевого пузыря при трансвагинальной пункции яичников, а также госпитализация из-за угрозы прерывания беременности. В группе Гонал-ф® наблюдались 2 госпитализации из-за развития СГЯ на фоне беременности.

Случаев эктопических беременностей в ходе исследования зарегистрировано не было. Частота зарегистрированных многоплодных беременностей оказалась одинаковой в группах сравнения: 1 (1,82%) случай в группе исследуемого препарата Примапур® и 1 (1,82%) случай в группе препарата сравнения Гонал-ф®.

Кровь пациенток исследовали на наличие антител к ФСГ до начала стимуляции и после завершения программы. Не было обнаружено новых случаев появления антител к ФСГ. В одном случае антитела к ФСГ существовали у пациентки до стимуляции, и уровень их не увеличился после окончания программы ЭКО.

Следует отметить, что оба препарата применяли в виде шприц-ручек, удобство использования которых оценили все пациентки в исследовании (рис. 8). Шприц-ручка препарата Примапур®, разработанная в Российской Федерации, позволяет устанавливать разовую дозу рФСГ в диапазоне от 0 до 300 МЕ с минимальным шагом ее изменения, равным 5 МЕ. Точность минимальной дозы 5 МЕ соответствует требованиям ISO 11608-1:2014(E), предъявляемым к многодозовым устройствам-инжекторам [25].

Выводы

1. После анализа первичной точки исследования – количества аспирированных ооцитов – доказана терапевтическая эквивалентность сравниваемых препаратов Примапур® и Гонал-ф®.
2. После анализа вторичных точек не было обнаружено статистически значимых отличий между сравниваемыми препаратами. Все нежелательные явления в ходе исследования сопоставимы в двух группах и благополучно разрешились.

Заключение

Выполненное многоцентровое клиническое исследование по сравнению рекомбинантных препаратов, содержащих ФСГ, является самым масштабным и детальным исследованием III фазы, проведенным в

России в области репродуктивного здоровья человека. Эта статья является первым сообщением о его результатах. Полный анализ данных в настоящее время готовится к публикации.

Ожидаемый выход на рынок препарата биоаналогового фоллитропина альфа, полностью разработанного и произведенного в России, повысит доступ-

ность программ ВРТ для пациентов. Тот факт, что Примапур® помимо подтверждения биоэквивалентности получил базу, подтвердившую с позиций доказательной медицины его терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату, крайне важно для его последующего использования в повседневной врачебной практике.

Литература:

- Van Wely M., Kwan I., Burt A.L. et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2: CD005354.
- Van Wely M., Kwan I., Burt A.L. et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Hum Reprod Update.* 2012; 18 (2): 111.
- Recombinant Human FSH Product. Development Group. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. *Hum Reprod Update.* 1998; 4 (6): 862-81.
- Olijve W., de Boer W., Mulders J.W., van Wezenbeek P.M. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod.* 1996; 2 (5): 371-82.
- Дзанаева А.В., Омеляновский В.В., Кагермазова С.А. Принципы импортозамещения лекарственных препаратов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2015;8 (2): 38-42. DOI: 10.17749/2070-4909.2015.8.2.038-042.
- 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. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055.
- Резолюции VII Всероссийского конгресса пациентов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2016; 9 (4): 54-63.
- Воробьев И.И., Ковнир С.В., Орлова Н.А., Ходак Ю.А., Ползиков М.А. Составы растворов биологически активного рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2015; 13: 122-6.
- Воробьев И.И., Проскурина О.В., Ходак Ю.А., Государев А.И., Семихин А.С., Бырихина Д.В., Ползиков М.А. Физико-химические свойства, токсичность и специфическая активность биоаналогового фоллитропина альфа. *Химико-фармацевтический журнал.* 2016; 50 (11): 35-42.
- Воробьев И.И., Семихин А.С., Ползиков М.А. Биоаналоговый фоллитропин альфа: от разработки до клинических испытаний. XXVII Ежегодная международная конференция РАРЧ «Репродуктивные технологии сегодня и завтра»: тезисы докладов. *Санкт-Петербург.* 2017: 105.
- 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.
- 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.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). *EMA.* 2012; 2013: 597110.
- Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 4. *М.: Полиграф-Плюс.* 2014: 172 с.
- Приказ Минздрава России от 30.08.2012 № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» (Зарегистрировано в Минюсте России 12.02.2013 № 27010). URL: http://disuria.ru/_id/3/324_Pr107nMZ300812.pdf. [Дата доступа: 12.09.2018].
- Marci R., Caserta D., Lisi F. et al. In vitro fertilization stimulation protocol for normal responder patients. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29 (2): 109-12.
- Hamdine O., Eijkemans M.J., Lentjes E.W. et al. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2015; 30 (1): 170-8.
- Rombauts L. Is there a recommended maximum starting dose of FSH in IVF? *J Assist Reprod Genet.* 2007; 24 (8): 343-9.
- Rettenbacher M., Andersen A.N., Garcia-Velasco J.A. et al. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola® versus Gonal-f® in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online.* 2015; 30 (5): 504-13.
- Strowitzki T., Kuczynski W., Mueller A., Bias P. Safety and efficacy of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) for up to 3 cycles in infertile women using assisted reproductive technology: a phase 3 open-label follow-up to Main Study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14 (1): 1.
- Moon S.Y., Choi Y.S., Ku S.Y. et al. Comparison of the efficacy and safety of a new recombinant human follicle-stimulating hormone (DA-3801) with follitropin-alpha (Gonal-f®) in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007; 33 (3): 305-15.
- La Marca A., Papaleo E., Grisendi V. et al. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG.* 2012; 119 (10): 1171-9.
- Dic. Academic. URL: https://universal_ru_en.academic.ru/343282/intention_to_treat. [Accessed: 12.08.2018].
- Dic. Academic. URL: <https://translate.academic.ru/per-protocol/ru>. [Accessed: 12.08.2018].
- Подкорытов А.Б., Жилыев О.В., Ползиков М.А. Шприц-ручка для самостоятельного введения раствора фоллитропина альфа с минимальным шагом устанавливаемой дозы 5 МЕ. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017; 11 (4): 35-42.

References:

- Van Wely M., Kwan I., Burt A.L. et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 2: CD005354.
- Van Wely M., Kwan I., Burt A.L. et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Hum Reprod Update.* 2012; 18 (2): 111.
- Recombinant Human FSH Product. Development Group. Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. *Hum Reprod Update.* 1998; 4 (6): 862-81.
- Olijve W., de Boer W., Mulders J.W., van Wezenbeek P.M. Molecular biology and biochemistry of human recombinant follicle stimulating hormone (Puregon). *Mol Hum Reprod.* 1996; 2 (5): 371-82.
- Dzhanayeva A.V., Omelyanovskiy V.V., Kagermazova S.A. Principles of drug import replacement. [Principy importozameshcheniya lekarstvennykh preparatov]. *FARMAKOЭКОНОМИКА. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2015;8 (2): 38-42.

- DOI: 10.17749/2070-4909.2015.8.2.038-042 (in Russian).
6. Kirsanova O.V., Omelyanovskiy V.V. Analysis of the problem of regulating access to biosimilars and ways to solve them. [Analiz problemy regulirovaniya dostupa k biosimilyaram i puti resheniya]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2018; 11 (1): 50-5. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.1.050-055 (in Russian).
 7. Resolutions of the VII All-Russian Congress of Patients. [Rezolyucii VII Vserossijskogo kongressa pacientov]. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2016; 9 (4): 54-63 (in Russian).
 8. Vorobyev I.I., Kovnir S.V., Orlova N.A., Khodak Yu.A., Polzikov M.A. Solution compositions of biologically active recombinant human follicle-stimulating hormone. [Sostavy rastvorov biologicheskii aktivnogo rekombinantnogo follikulostimuliruyushchego gormona cheloveka]. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*. 2015; 13: 122-6 (in Russian).
 9. Vorobyev I.I., Proskurina O.V., Khodak Yu.A., Gosudarev A.I., Semihin A.S., Birikhina D.V., Polzikov M.A. Physicochemical properties, toxicity and specific activity of biosimilar follitropin alfa. [Fiziko-himicheskie svoystva, toksichnost' i specificheskaya aktivnost' bioanalogovogo follitropina al'fa]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal*. 2016; 50 (11): 35-42 (in Russian).
 10. Vorobiev I.I., Semihin A.S., Polzikov M.A. Biosimilar follitropin alfa: from development to clinical trials. [Bioanalogovyy follitropin al'fa: ot razrabotki do klinicheskikh ispytanij. XXVII Ezhegodnaya mezhdunarodnaya konferenciya RARCh «Reproduktivnye tekhnologii segodnya i zavtra»: tezisy dokladov. *Sankt-Peterburg*. 2017: 105 (in Russian).
 11. Vorobyev I.I., Semikhin A.S., Golovina E.O. The novel biosimilar of follitropin alfa to be manufactured in Russia starting from 2017. [Proizvodstvo novogo bioanalogovogo follitropina al'fa v Rossii – eto uzhe real'nost' v 2017 godu]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2017; 11 (3): 116-26 (in Russian).
 12. Tyulkina E.E., Gordeev I.G., Grebenkin D.Yu. et al. A comparative randomized cross-over study of the tolerability and pharmacokinetics of Primapur® and Gonal-f® preparations with a single subcutaneous injection to healthy volunteers. [Sravnitel'noe randomizirovannoe perekrestnoe issledovanie perenosimosti i farmakokinetiki preparatov Primapur® i Gonal-f® pri odnokratnom podkozhnom vvedenii zdorovym dobrovol'cam]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2017; 80 (4): 13-7 (in Russian).
 13. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH). *EMA*. 2012; 2013: 597110.
 14. Guideline for drugs examination. [Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennyh sredstv. Tom 4. *Moskva: Polygraph-Plus*. 2014: 172 s (in Russian).
 15. Order of Health Ministry of Russian Federation from 30.08.2012 № 107n «On the procedure for the use of assisted reproductive technologies, contraindications and limitations to their use» (Registered in Justice Ministry of Russia on February 12, 2013 No. 27010). [Prikaz Minzdrava Rossii ot 30.08.2012 № 107n «O poryadke ispol'zovaniya vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij, protivopokazaniy i ogranicheniyah k ih primeneniyu» (Zaregistrirvano v Minyuste Rossii 12.02.2013 № 27010)] (in Russian). URL: http://disuria.ru/_ld/3/324_Pr107nMZ300812.pdf. [Accessed: 12.09.2018].
 16. Marci R., Caserta D., Lisi F. et al. In vitro fertilization stimulation protocol for normal responder patients. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29 (2): 109-12.
 17. Hamdine O., Eijkemans M.J., Lentjes E.W. et al. Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod*. 2015; 30 (1): 170-8.
 18. Rombauts L. Is there a recommended maximum starting dose of FSH in IVF? *J Assist Reprod Genet*. 2007; 24 (8): 343-9.
 19. Rettenbacher M., Andersen A.N., Garcia-Velasco J.A. et al. A multi-centre phase 3 study comparing efficacy and safety of Bemfola® versus Gonal-f® in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Reprod Biomed Online*. 2015; 30 (5): 504-13.
 20. Strowitzki T., Kuczynski W., Mueller A., Bias P. Safety and efficacy of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) for up to 3 cycles in infertile women using assisted reproductive technology: a phase 3 open-label follow-up to Main Study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14 (1): 1.
 21. Moon S.Y., Choi Y.S., Ku S.Y. et al. Comparison of the efficacy and safety of a new recombinant humanfollicle-stimulating hormone (DA-3801) with follitropin-alpha (Gonal-®) in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007; 33 (3): 305-15.
 22. La Marca A., Papaleo E., Grisendi V. et al. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG*. 2012; 119 (10): 1171-9.
 23. Dic. Academic. URL: https://universal_ru_en.academic.ru/343282/intention_to_treat. [Accessed: 12.08.2018].
 24. Dic. Academic. URL: <https://translate.academic.ru/per-protocol/ru>. [Accessed: 12.08.2018].
 25. Podkorytov A.B., Zhilyaev O.V., Polzikov M.A. A pen injector for self-administration of follitropin alpha solution with a minimal dose increment of 5 IU. [Shpric-ruchka dlya samostoyatel'nogo vvedeniya rastvora follitropina al'fa s minimal'nyim shagom ustanavlivaemoj dozy 5 ME]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2017; 11 (4): 35-42 (in Russian).

Сведения об авторах:

Барахоева Зарема Бекхановна – к.м.н., врач-репродуктолог, Клиника репродукции человека «АльтраВита».
 Вовк Людмила Анатольевна – врач-репродуктолог, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя».
 Зорина Ирина Вадимовна – к.м.н., врач-репродуктолог, Клиника репродукции человека «АльтраВита».
 Белоусова Надежда Юрьевна – врач-репродуктолог, Клиника репродукции человека «АльтраВита».
 Тетерина Татьяна Александровна – к.м.н., врач-репродуктолог, Клиника репродукции человека «АльтраВита».
 Яковенко Сергей Александрович – Генеральный директор Клиники репродукции человека «АльтраВита»; к.ф.-м.н., кафедра биофизики физического факультета ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова».
 Апрышко Валентина Петровна – к.б.н., зав. эмбриологической лабораторией, Клиника репродукции человека «АльтраВита».
 Фетисова Юлия Андреевна – врач-репродуктолог, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя».
 Марилова Нина Александровна – к.м.н., врач-репродуктолог, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя».
 Морозова Екатерина Геннадьевна – врач-репродуктолог, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя».
 Овчинникова Мария Михайловна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя».
 Тищенко Марина Александровна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя».
 Щербатюк Юлия Владимировна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя».
 Колотовкина Александра Владимировна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя».
 Мискун Анна Анатольевна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя».
 Касьянова Галина Викторовна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя».

Сичинава Лали Григорьевна – акушер-гинеколог, Перинатальный медицинский центр, ГК «Мать и Дитя»; д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ».

Шалина Раиса Ивановна – акушер-гинеколог, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»; д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ; ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ».

Ползиков Михаил Александрович – к.х.н., Генеральный директор ООО «АйВиФарма». E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com.

About the authors:

Barakoeva Zarema Bekkhanovna – PhD, Reproductologist, «AltraVita» Human Reproduction Clinic.

Vovk Lyudmila Anatolyevna – Reproductologist, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child».

Zorina Irina Vadimovna – PhD, Reproductologist, «AltraVita» Human Reproduction Clinic.

Belousova Nadezhda Yurievna – Reproductologist, «AltraVita» Human Reproduction Clinic.

Teterina Tatyana Alexandrovna – PhD, Reproductologist, «AltraVita» Human Reproduction Clinic.

Yakovenko Sergey Aleksandrovich – PhD, General Director, «AltraVita» Clinic for Human Reproduction; Department of Biophysics, Faculty of Physics, Lomonosov MSU.

Aprishko Valentina Petrovna – PhD, Head of Embryology Laboratory, «AltraVita» Human Reproduction Clinic.

Fetisova Julia Andreevna – Reproductologist, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child».

Marilova Nina Alexandrovna – PhD, Reproductologist, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child».

Morozova Ekaterina Gennadievna – Reproductologist, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child».

Ovchinnikova Maria Mikhailovna – Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child».

Tishchenko Marina Alexandrovna – Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child».

Sherbatyuk Yulia Vladimirovna – Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child».

Kolotovkina Alexandra Vladimirovna – Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child».

Miskun Anna Anatolyevna – Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child».

Kasyanova Galina Viktorovna – Reproductologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child».

Sichinava Lali Grigoryevna – Obstetrician-gynecologist, Perinatal Medical Center, GC «Mother and Child»; MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, RNRMU n.a. N.I. Pirogov HM of RF; Moscow Center for Family Planning and Reproduction.

Shalina Raisa Ivanovna – Obstetrician-gynecologist, Lapino Clinical Hospital, GC «Mother and Child»; MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, RNRMU n.a. N.I. Pirogov HM of RF; Moscow Center for Family Planning and Reproduction.

Polzikov Mikhail Aleksandrovich – PhD, General Director, IVFarma LLC. E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com.