

ISSN 2313-7347 (print)
ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2021 • том 15 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2021 Vol. 15 No 1

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.



Эффективность применения биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике: результаты наблюдательного исследования «ФОЛЛИТРОПИН»

Д.П. Камилова¹, М.М. Овчинникова¹, Э.Ш. Абляева¹, М.М. Левиашвили¹,
Н.С. Стулева^{2,3}, Е.В. Бройтман¹, М.А. Ганихина¹, Е.Н. Маясина⁴, Л.Ф. Исхакова¹,
К.Ю. Боярский^{5,6}, Е.Н. Овсянникова¹, З.Б. Барахоева⁷, С.В. Никитин¹,
И.А. Бендусов¹, Ю.А. Фетисова¹, М.А. Юдина¹, Е.С. Тарарашкина¹,
Д.Т. Хетагурова⁸, Д.В. Блинов^{1,9}, М.А. Ползиков¹⁰

¹Группа компаний «Мать и дитя», Россия;

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

³Центр репродукции и генетики «Нова Клиник»; Россия, 119415 Москва, ул. Лобачевского, д. 20;

⁴ООО «Клинический институт репродуктивной медицины»; Россия, 620014 Екатеринбург, ул. Бориса Ельцина, д. 3;

⁵Центр репродукции «Генезис»; Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 64А;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

⁷Клиника репродукции человека «АльтраВита»; Россия, 117186 Москва, ул. Нагорная, д. 4А;

⁸ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁹Институт Превентивной и Социальной Медицины; Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

¹⁰ООО «АйВиФарма»; Россия, 117246 Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 2

Для контактов: Михаил Александрович Ползиков, e-mail: mikhail.polzikov@gmail.com

Резюме

Введение. Эффективность и безопасность биоаналогового фоллитропина альфа продемонстрирована в рандомизированных слепых проспективных клинических исследованиях I–III фазы. Однако существует пробел в накоплении данных, полученных в условиях реальной клинической практики. Такие данные вносят существенный вклад в формирование доказательной базы, способствуя переносу результатов на широкую популяцию пациентов.

Цель исследования: анализ эффективности циклов овариальной стимуляции с применением биоаналогового фоллитропина альфа (Примепур®) в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное анонимное когортное исследование эффективности и безопасности в условиях реальной клинической практики на неселективной популяции пациенток с показаниями к применению методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и биоаналогового фоллитропина альфа

(Примапур®) в виде шприц-ручки с шагом изменения дозы 5 МЕ. В анализ включались следующие протоколы: овариальная стимуляция монопрепаратом Примапур® (монотерапия); смешанные протоколы (рекомбинантные и мочевые гонадотропины); короткие протоколы с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ); длинные протоколы с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ). Анализ исходов выполняли для протоколов, в которых Примапур® применялся по крайней мере 5 дней.

Результаты. Общая клиническая эффективность овариальной стимуляции проведенных циклов ($N = 5484$) составила: аспирированные ооциты – $9,5 \pm 7,2$, зрелые (MII) – $6,8 \pm 6,6$, оплодотворенные (2PN) – $6,1 \pm 5,8$, частота наступления клинической беременности на перенос (ЧНБ) – 38,4 %. Анализ эффективности смешанных протоколов ($N = 2625$) vs. монотерапии Примапур® ($n = 2859$): аспирированные ооциты – $8,6 \pm 6,8$ vs. $10,3 \pm 7,4$ ($p < 0,001$), зрелые (MII) – $6,7 \pm 6,2$ vs. $7,7 \pm 6,9$ ($p < 0,001$), оплодотворенные (2PN) – $5,8 \pm 5,2$ vs. $7,2 \pm 6,2$ ($p < 0,001$). Установлена статистически значимая разница по среднему числу полученных ооцитов ввиду различий в возрасте, индексе массы тела (ИМТ), количестве попыток ЭКО/ИКСИ в сравниваемых популяциях. В то же время не выявлено статистически значимой разницы в клиническом исходе цикла стимуляции в расчете на ЧНБ: 39,3 % vs. 37,6 % ($p = 0,314$). Анализ эффективности монопротоколов с использованием антГнРГ ($N = 2183$) vs. аГнРГ ($N = 676$): аспирированные ооциты – $10,5 \pm 7,5$ vs. $9,6 \pm 7,0$ ($p = 0,032$), зрелые (MII) – $7,6 \pm 6,9$ vs. $6,7 \pm 5,7$ ($p < 0,001$), оплодотворенные (2PN) – $7,3 \pm 6,3$ vs. $5,7 \pm 5,0$ ($p < 0,001$). Установлена статистически значимая разница в ИМТ, количестве попыток ЭКО/ИКСИ. Не выявлено статистически значимой разницы в расчете на ЧНБ: 37,9 % vs. 35,9 % ($p = 0,482$). Все использованные препараты в протоколах овариальной стимуляции хорошо переносились, и не было получено сообщений о серьезных нежелательных лекарственных реакциях.

Заключение. Исследование является самым масштабным ретроспективным наблюдательным исследованием в России в области репродуктивного здоровья человека: анализ охватывает 5484 циклов овариальной стимуляции, проведенных в 35 клиниках ВРТ. Результаты подтверждают эффективность и безопасность биоаналога фоллитропина альфа Примапур® в неселективной популяции пациенток с применением различных протоколов овариальной стимуляции в реальной практике репродуктолога.

Ключевые слова: фоллитропин альфа, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон, ФСГ, биоаналог, биосимилар, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ

Для цитирования: Камилова Д.П., Овчинникова М.М., Абляева Э.Ш., Левиашвили М.М., Стулева Н.С., Бройтман Е.В., Ганихина М.А., Маясина Е.Н., Исакова Л.Ф., Боярский К.Ю., Овсянникова Е.Н., Барахоева З.Б., Никитин С.В., Бендусов И.А., Фетисова Ю.А., Юдина М.А., Тарарашкина Е.С., Хетагурова Д.Т., Блинов Д.В., Ползиков М.А. 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>.

An observational study «FOLLITROPIN» comparing the efficacy of follitropin alpha biosimilar: the real-world data

Dilorm P. Kamilova¹, Maria M. Ovchinnikova¹, Elmira Sh. Ablyayeva¹, Mziya M. Leviashvili¹, Nadezhda S. Stuleva^{2,3}, Evgeniya V. Broitman¹, Maria A. Ganikhina¹, Elena N. Mayasina¹, Liliya F. Iskhakova¹, Konstantin Yu. Boyarskiy^{6,6}, Elena N. Ovsyannikova¹, Zarema B. Barakoeva⁷, Sergey V. Nikitin¹, Ivan A. Bendusov¹, Yulia A. Fetisova¹, Marina A. Yudina¹, Elena S. Tararashkina¹, Diana T. Khetagurova⁸, Dmitry V. Blinov^{1,9}, Mikhail A. Polzikov¹⁰

¹MD Medical Group; Russia;

²Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

³Center of Reproductive Medicine and Genetics «Nova Clinic»; 20 Lobachevsky Str., Moscow 119415, Russia;

⁴Clinical Institute of Reproductive Medicine; 3 Boris Eltsin Str., Ekaterinburg 620014, Russia;

⁵«GENESIS» Reproduction Centre; 64 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁶Mechnikov North-Western State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia;

⁷«AltraVita» Human Reproduction Clinic; 4A Nagornaya Str., Moscow 117186, Russia;

⁸Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia;

⁹Institute for Preventive and Social Medicine; 4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;

¹⁰IVFarma LLC; 20 bldg. 2, Nauchnyi Proezd, Moscow 117246, Russia

Corresponding author: Mikhail A. Polzikov, e-mail: mikhail.polzikov@gmail.com

Abstract

Introduction. The efficacy and safety of biosimilar follitropin alpha have been demonstrated in randomized blinded prospective clinical trials of phases I and III. Unfortunately, there is a gap between the clinical trials and real clinical practice data. The real-world patient data helps to create an evidence-based background for successful implementation of medicine at everyday practice in a nonselected population.

Aim: to investigate the efficacy of follitropin alpha biosimilar therapy (Primapur®) in nonselected real-world population.

Materials and Methods. A retrospective observational anonymized cohort study of follitropin alpha biosimilar (Primapur®) as a pre-filled pen injector with a dose adjustment of 5 IU, aimed to investigate its efficacy and safety in a nonselected population with indications to assisted reproductive technologies (ART) was carried out. The ovarian stimulation (OS) protocols included: monotherapy protocols with using only Primapur®; mixed protocols (recombinant and urinary-derived gonadotropins); short protocols with using antagonists of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and long protocols with GnRH agonists. The stimulation protocols were analyzed with Primapur® application for at least 5 days.

Results. The overall clinical efficacy of ovarian stimulation cycles (N = 5484) was: oocytes retrieved – 9.5 ± 7.2 , mature (MII) – 6.8 ± 6.6 , fertilized (2PN) – 6.1 ± 5.8 , clinical pregnancy per ET (PR) – 38.4 %. Mixed gonadotropin protocols (N = 2625) vs. monotherapy with Primapur® (N = 2859): oocytes retrieved – 8.6 ± 6.8 vs. 10.3 ± 7.4 ($p < 0.001$), mature (MII) – 6.7 ± 6.2 vs. 7.7 ± 6.9 ($p < 0.001$), fertilized (2PN) – 5.8 ± 5.2 vs. 7.2 ± 6.2 ($p < 0.001$). There were statistically significant differences between oocyte yields in mixed vs. monotherapy protocols due to subgroup differences, including age, body mass index (BMI) and IVF/ICSI attempts. No statistically significant differences were found for PR: 39.3 % vs. 37.6 % ($p = 0.314$). Monotherapy protocols with GnRH antagonist OS (N = 2183) vs. GnRH agonist (N = 676) revealed: oocytes retrieved – 10.5 ± 7.5 vs. 9.6 ± 7.0 ($p = 0.032$), mature (MII) – 7.6 ± 6.9 vs. 6.7 ± 5.7 ($p < 0.001$), fertilized (2PN) – 7.3 ± 6.3 vs. 5.7 ± 5.0 ($p < 0.001$). There were statistically significant differences between BMI and IVF/ICSI attempts. No statistically significant differences were found for PR: 37.9 % vs. 35.9 % ($p = 0.482$). All medicines were well tolerated and no serious adverse reactions were reported.

Conclusion. This was the largest retrospective observational study conducted in the field of fertility in Russia and involved 5484 ovarian stimulation protocols at 35 IVF clinics. The obtained results demonstrated similar clinical efficacy for follitropin alpha biosimilar Primapur® in different OS protocols in real clinical practice

Keywords: follitropin alpha, recombinant follicle-stimulating hormone, FSH, biosimilar, in vitro fertilization, IVF, assisted reproductive technologies, ART

For citation: Kamilova D.P., Ovchinnikova M.M., Ablyeva E.Sh., Leviashvili M.M., Stuleva N.S., Broitman E.V., Ganikhina M.A., Mayasina E.N., Iskhakova L.F., Boyarskiy K.Yu., Ovsyannikova E.N., Barakhoeva Z.B., Nikitin S.V., Bendusov I.A., Fetisova Yu.A., Yudina M.A., Tararashkina E.S., Khetagurova D.T., Blinov D.V., Polzikov M.A. An observational study «FOLLITROPIN» comparing the efficacy of follitropin alpha biosimilar: the real-world data. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(1):5–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.212>.

Введение / Introduction

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) – гетеродимерный гликопротеин, является прямым индуктором роста и созревания фолликулов у женщин и сперматогенеза у мужчин [1, 2]. Впервые ФСГ человека был выделен в 1951 г. из мочи женщин, находящихся в постменопаузе, и стал доступен для применения в клинической практике в 1958 г. [1, 3]. В конце прошлого века с развитием методов генетической инженерии, а именно, рекомбинантной ДНК, появилась возможность создавать генетически модифицированные культивируемые клетки животных, так называемые клетки-продуценты, способные секретировать в том числе и рекомбинантный ФСГ человека

(рФСГч) [4, 5]. На сегодняшний день производимые лекарственные средства, содержащие как ФСГ мочевого происхождения, так и рФСГч, используются для стимуляции роста и созревания фолликула/фолликулов при проведении овариальной стимуляции в программах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), для коррективки сперматогенеза у мужчин [2, 6, 7].

Препараты ФСГ, получаемые из мочи женщин в постменопаузе, или так называемые менопаузальные гонадотропины – международное непатентованное наименование (МНН) менотропины, обладают активностью лютеинизирующего гормона (ЛГ), в основном за счет содержания примесного хориони-

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ С целью регистрации биоаналогичные препараты фоллитропина альфа исследуются в сравнительных рандомизированных контролируемых исследованиях.
- ▶ Основываясь на данных последнего метаанализа, биоаналогичные препараты фоллитропина альфа показали схожую эффективность и безопасность в сравнении с оригинальным фоллитропином альфа.
- ▶ Отсутствие данных реальной клинической практики может быть компенсировано проведением дополнительных постмаркетинговых исследований эффективности и безопасности биоаналогичных препаратов фоллитропина альфа с использованием различных протоколов овариальной стимуляции.

Что нового дает статья?

- ▶ Данные реальной клинической практики, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют в пользу того, что использование биоаналогичного фоллитропина альфа приводит как к стимуляции фолликулогенеза, так и к развитию клинической беременности в неселективной популяции пациентов.
- ▶ Биоаналогичный препарат фоллитропина альфа показал схожую терапевтическую эффективность и безопасность в реальной клинической практике.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Данные реальной клинической практики помогают формировать доказательную базу препарата для успешного внедрения в обычную практику врача-репродуктолога.
- ▶ Необходимы дополнительные сравнительные исследования биоаналогичного фоллитропина альфа у пациентов с различными установленными причинами бесплодия, включая бесплодие неясного генеза.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Follitropin alpha biosimilars investigated in randomized comparative controlled trials aimed at registration.
- ▶ Based on data from the last meta-analyses follitropin alpha biosimilars showed similar efficacy and safety compared to original follitropin alpha.
- ▶ The absence of real-world data can be compensated by additional post-marketing studies aimed at investigating the efficacy of follitropin alpha biosimilars in different ovarian stimulation protocols.

What are the new findings?

- ▶ The real-world patient data analyzed in this study were representative, showing the ability of follitropin alpha biosimilar to develop both folliculogenesis and clinical pregnancy in a nonselected population.
- ▶ Follitropin alpha biosimilar showed similar therapeutic efficacy and safety in real-world patient data.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The real-world patient data helps to create an evidence-based background for successful implementation of a medicine at everyday practice of reproductologists.
- ▶ Additional comparative studies are needed to confirm the efficacy of the biosimilars in patients with classified types of infertility causes, including unexplained infertility.

ческого гонадотропина человека (ХГЧ), действующего на те же рецепторы, что и ЛГ [8]; высокоочищенные мочевые гонадотропины (МНН – урофоллитропин) также обладают некоторой активностью ЛГ [9]. Получаемый с помощью методов генной инженерии рФСГч не содержит активности ЛГ и может быть отнесен к двум международным непатентованным наименованиям: фоллитропин альфа [5] и фоллитропин бета [10]. Оригинальные лекарственные средства фоллитропина альфа и фоллитропина бета получают при помощи клеток-продуцентов, созданных на основе культивируемых клеток яичника китайского хомячка (СНО). Оба варианта рФСГч обладают идентичными с природным ФСГ аминокислотными последовательностями, имеют схожую третичную структуру, неразличимы по своей биологической активности [11] и клинической эффективности [6, 12]. Использование двух различных МНН для рФСГч является следствием независимой регистрации двух оригинальных лекарственных препаратов: фоллитропин альфа был

первым зарегистрированным в мире рФСГч для лечения бесплодия [5, 11]. Фоллитропин альфа, в отличие от фоллитропина бета, подвергается очистке, в том числе при помощи аффинной хроматографии на иммобилизованных моноклональных антителах [11, 13], другие значимые различия в процессе производства фоллитропинов альфа и бета неизвестны.

Существенными преимуществами препаратов рФСГч над препаратами ФСГ из мочи являются: чистота более 99 %, полное отсутствие других примесных гонадотропинов (ЛГ и/или ХГЧ), посторонних белков мочи, а также постоянство состава изогормонов рФСГч, что обеспечивает более предсказуемую биологическую активность рФСГч [4, 5, 10, 11, 13, 14].

В связи с окончанием патентной защиты на фоллитропин альфа в мире в последние десятилетия на рынке стали появляться биоаналогичные препараты фоллитропина альфа или биоаналоги (биосимиляры) [15]. Биоаналогичные препараты не являются простыми дженериками, а представляют отдельный класс биотех-

нологических препаратов, являющихся биологическими копиями фоллитропина альфа, при производстве которых используют различные специально разработанные под каждый продукт культуры-продуценты, а также стадии очистки гормона [16]. Все биоаналоги, в отличие от дженериковых препаратов, проходят полный путь доклинических исследований и разработок, а также все обязательные фазы клинических испытаний, предписанных для биоаналогов, включая I фазу (подтверждение биоэквивалентности в сравнении с оригинальным препаратом фоллитропина альфа) и сравнительное исследование терапевтической эквивалентности или III фазу испытаний [16].

На сегодняшний день в международных рецензируемых журналах опубликованы результаты трех клинических исследований биоаналогов фоллитропина альфа, проведенных в соответствии с требованиями Европейского агентства по лекарственным препаратам (англ. European Medicines Agency, ЕМА) для рФСГч [17]: Bemfola® (Гедеон Рихтер, Венгрия), Ovaleap® (Терамекс, Ирландия) и Примапур® (АйВиФарма, Россия) [15]. Метаанализ результатов сравнительных клинических исследований терапевтической эквивалентности вышеуказанных биоаналогов, выполненный М.С. Budani с соавт. (2020), показал, что Bemfola®, Ovaleap® и Примапур® имеют сравнимые с оригинальным препаратом (Гонал-Ф®, Мерк-Сероно, Италия) результаты по количеству аспирированных ооцитов, частоте наступления биохимической беременности и родам живым ребенком [15]. В данном метаанализе также было показано, что количество курсовой дозы фоллитропина альфа, дней проведенной стимуляции и риск возникновения синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) одинаков для биоаналогов в сравнении с оригинатором [15].

Первый российский биоаналог фоллитропина альфа – препарат Примапур®, стадии производства которого от активной фармацевтической субстанции до готовой лекарственной формы в виде предзаполненной шприц-ручки находятся в России, используется клеточная линия-продуцент, также разработанная в России [16, 18], был зарегистрирован в 2019 г. и прошел все необходимые стадии исследований в соответствии с рекомендациями ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России [19] и ЕМА для рФСГч [17]. Так, были проведены необходимые сравнительные доклинические [20] и физико-химические исследования [20, 21], исследование биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев (номер протокола и результатов исследования в международной базе данных клинических исследований ClinicalTrials.gov: NCT03857230) [22], а также рандомизированное многоцентровое ослепленное на эмбриологическом этапе клиническое исследование III фазы (номер протокола и результа-

тов в ClinicalTrials.gov: NCT03088137), являющееся самым масштабным исследованием III фазы в области ВРТ в России [23, 24].

Однако большой научный и практический интерес представляют исследования эффективности и безопасности фоллитропина альфа в реальной клинической практике. Поскольку контролируемые проспективные исследования проводятся «в идеальных условиях», т. е. в группах с жесткими условиями включения и включают в себя более широкий, нежели применяющийся в рутинной практике набор тестов и инструментальных исследований, это может осложнить перенос их результатов на широкую популяцию пациентов. Данные исследований, полученные в условиях реальной клинической практики (англ. real-world data) помогают закрыть этот пробел. Наряду с данными проспективных рандомизированных контролируемых исследований, данные реальной клинической практики формируют доказательную базу препарата, необходимую в том числе и для вхождения в клинические рекомендации и перечни лекарственных средств [25–29]. В доступной для анализа научной литературе мы не встретили исследований как оригинальных препаратов, так и биосимиляров фоллитропина в условиях реальной клинической практики в России. Это и определило цель настоящего исследования.

Под эгидой Института Превентивной и Социальной Медицины в 2020 г. было проведено исследование «**ФОЛЛИТРОПИН**»: «Применение биоаналогового препарата рекомбинантного человеческого **ФОЛ**ликулостимулирующего гормона в **ЦИ**клах **ЭКСТРА**корпорального **ОП**лодотворения: наблюдательное **Ис**следование в условиях **реаль**ной клинической практики» (сайт исследования <http://www.follitropin.ru>).

Цель исследования: анализ эффективности циклов овариальной стимуляции с применением биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®) в реальной клинической практике.

Материалы и методы / Materials and Methods

Дизайн исследования / Study design

Проведено ретроспективное неинтервенционное (наблюдательное) анонимное когортное исследование эффективности и безопасности использования биоаналогового фоллитропина альфа (Примапур®, АйВиФарма, Россия), применяемого в соответствии с показаниями, указанными в действующей утвержденной инструкции по медицинскому применению.

Популяция пациенток / Study Population

Пациентки с показаниями к применению методов ВРТ, проходящие лечение бесплодия в специализированных клиниках репродукции человека. Причина

бесплодия: первичное и вторичное бесплодие (бесплодие I и II), а также доноры ооцитов.

Критерии включения: женщины с установленными причинами бесплодия и показаниями к применению методов ВРТ, согласно Приказу МЗ РФ от 30 августа 2012 г. N 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Критерии исключения: женщины с установленными противопоказаниями к применению методов ВРТ, согласно Приказу МЗ РФ от 30 августа 2012 г. N 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Этические аспекты / Ethical aspects

Все пациентки клиник ВРТ подписали согласие на использование их персональных данных, для проведенного анализа использовали обезличенные данные, содержащиеся в их медицинских файлах. Все процедуры, выполненные в данном исследовании, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеа, Бразилия, 2013 г.).

Клиники вспомогательных репродуктивных технологий / Assisted Reproductive Technologies Clinics

Всего в исследовании «ФОЛЛИТРОПИН» приняли участие 35 клиник репродукции человека во всех федеральных округах России. Среди них: 31 центр ВРТ в составе клиник и госпиталей группы компаний «Мать и Дитя», расположенных в гг. Москва, Санкт-Петербург, Краснодар, Нижний Новгород, Рязань, Тула, Кострома, Ростов-на-Дону, Владимир, Новосибирск, Волгоград, Тюмень, Самара, Ярославль, Уфа, Воронеж, Красноярск, Новокузнецк, Пермь, Иркутск, Барнаул, Владивосток, Омск, Казань, а также Центр репродукции и генетики «Нова Клиник» (Москва), Клиника ЭКО «АльтраВита» (Москва), Клинический институт репродуктивной медицины (КИРМ, Екатеринбург), Медицинский центр «Генезис» (Санкт-Петербург).

Протоколы овариальной стимуляции / Ovarian Stimulation Protocols

В анализ включались данные пациенток, вошедших в следующие протоколы овариальной стимуляции: овариальная стимуляция монопрепаратом Примапур® (монотерапия); смешанные протоколы овариальной стимуляции (рекомбинантные и мочевые гонадотропины); короткие протоколы с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ); длинные протоколы с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ).

Допускалось использование в качестве триггера овуляции ХГЧ (мочевой или рекомбинантный), альтер-

нативного индуктора аГнРГ; метод оплодотворения ЭКО/ИКСИ; использование витаминных комплексов и препаратов для поддержки беременности без ограничений в протоколе; использование другой необходимой медикаментозной терапии без ограничений, по назначению лечащего врача.

Необходимым условием было отсутствие противопоказаний к проведению программы ЭКО/ИКСИ.

Анализ исходов протоколов овариальной стимуляции / Analysis of Ovarian Stimulation Protocols Outcomes

Проведен анализ исходов циклов овариальной стимуляции, где препарат Примапур® применялся по крайней мере 5 дней. Проводили оценку антропометрических, демографических данных, продолжительности бесплодия, количества попыток ЭКО/ИКСИ, общего количества аспирированных ооцитов, зрелых ооцитов (стадия MII), зигот (2PN), общей дозы введенного препарата, количества перенесенных эмбрионов, частоты наступления клинических беременностей на перенос (ЧНБ) – наличие плодного яйца и сердцебиения от 6-й недели после переноса эмбриона.

Статистический анализ / Statistical analysis

Использовали стандартный пакет статистических программ SPSS версии 22.0 (IBM, США). Количественные данные, полученные в ходе исследования, проверяли на нормальность распределения с помощью теста Шапиро–Уилка и F-теста на равенство дисперсий. Для сравнения двух групп нормально распределенных количественных данных между собой использовали t-критерий Стьюдента, при отличии распределения от нормального использован U-критерий Манна–Уитни. Те же 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. Средние значения для измеряемых и сравниваемых величин (M) представлены вместе со стандартным отклонением ($\pm$ SD). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

В рамках исследования «ФОЛЛИТРОПИН» было проанализировано 5484 циклов овариальной стимуляции, по которым была доступна анонимная информация, необходимая для расчета эффективности циклов.

Анализ медикаментозной терапии / Analysis of Medication

Сводная информация по медикаментозной терапии циклов овариальной стимуляции приведена в **таблице 1**. Из 5484 циклов было проведено 4328 (или 78,9 % от анализируемых) циклов коротких протоколов с использованием антагонистов ГнРГ – препараты Оргалутран® (Органон, Нидерланды), Цетротид® (Мерк-Сероно, Италия); 1156 циклов (21,1 %) с использованием агонистов ГнРГ – препараты Декапептил® (Ферринг ГмбХ, Германия), Диферелин® (Ипсен Фарма, Франция).

Препарат Примапур® в виде монотерапии применялся при проведении 2859 циклов овариальной

стимуляции (52,1 % от проведенных протоколов). Совместно с другими гонадотропинами (**табл. 1**) Примапур® применялся в 2625 циклах (47,9 %). Основным сопутствующим препаратом для проведения стимуляции с использованием смешанного протокола у 1971 пациентки (в 35,9 % случаев) использовался менотропин (Менопур®, Ферринг ГмбХ, Германия). Также у 264 пациенток (4,8 % случаев) Примапур® применялся совместно с корифоллитропином альфа – рекомбинантным гонадотропином пролонгированного действия (Элонва®, Органон, Нидерланды), у 106 пациенток (1,9 %) – совместно с фиксированной комбинацией рекомбинантного фоллитропина альфа

Таблица 1. Анализ медикаментозной терапии в протоколах овариальной стимуляции.

Table 1. Analysis of medication in ovarian stimulation protocols.

Протоколы овариальной стимуляции Ovarian Stimulation Protocols	N (%)
Количество анализируемых циклов овариальной стимуляции с использованием препарата Примапур®: The total protocols of ovarian stimulation with Primapur®:	5484 (100,0)
– из них циклов с использованием антагонистов ГнРГ – protocols with GnRH antagonists	4328 (78,9)
– из них циклов с использованием агонистов ГнРГ – protocols with GnRH agonists	1156 (21,1)
Монотерапия только с применением препарата Примапур® Monotherapy with using Primapur® only	2859 (52,1)
Смешанные протоколы, где Примапур® использовался минимум 5 дней совместно с другими гонадотропинами: Mixed protocols where Primapur® was applied for at least 5 days	2625 (47,9)
– Примапур® и Менопур® – Primapur® and Menopur®	1971 (35,9)
– Примапур® и Элонва® – Primapur® and Elonva®	264 (4,8)
– Примапур® и Перговерис® – Primapur® and Pergoveris®	106 (1,9)
– Примапур® и Гонал-Ф® – Primapur® and Gonal-F®	81 (1,5)
– Примапур® и Пурегон® – Primapur® and Puregon®	75 (1,4)
– Примапур®, Менопур® и Элонва® – Primapur®, Menopur® and Elonva®	47 (0,9)
– Примапур®, Менопур® и Гонал-Ф® – Primapur®, Menopur® and Gonal-F®	46 (0,8)
– Примапур®, Менопур® и Пурегон® – Primapur®, Menopur® and Puregon®	27 (0,5)
– Примапур®, Менопур® и Перговерис® – Primapur®, Menopur® and Pergoveris®	8 (0,2)

Примечание: ГнРГ – гонадотропин-рилизинг гормон; торговые и международные непатентованные наименования препаратов, использованные в анализируемых циклах овариальной стимуляции: рекомбинантные гонадотропины – Примапур®, Гонал-Ф®, фоллитропин альфа; Пурегон®: фоллитропин бета; Элонва®: корифоллитропин альфа; Перговерис®: фоллитропин альфа + лутропин альфа; мочевые гонадотропины – Менопур®: менотропин.

Note: GnRH – gonadotropin-releasing hormone; trade and international nonproprietary names used at present analysis of ovarian stimulation protocols as follows: recombinant gonadotropins – Primapur®, Gonal-F®: follitropin alfa; Puregon®: follitropin beta; Elonva®: corifollitropin alfa; Pergoveris®: follitropin alpha + lutropin alfa; urinary gonadotropins – Menopur®: menotropin.

и лутропина альфа (Перговерис®, Мерк-Сероно, Швейцария). Всего препарат Примапур® применялся с другими рекомбинантными и мочевыми гонадотропинами в 284 протоколах овариальной стимуляции из 5484 проанализированных в исследовании, что возможно объяснить либо отсутствием необходимых препаратов в наличии в центре ВРТ, либо возможной осторожностью врачей-репродуктологов использовать Примапур® в монотерапии ввиду отсутствия предшествующего опыта работы с препаратом.

Анализ популяции пациенток / Analysis of Study Population

В **таблице 2** приведены общие демографические и антропометрические данные пациенток в анализируемых 5484 циклах овариальной стимуляции, а также продолжительность бесплодия и количество попыток ЭКО/ИКСИ, в том числе с разбивкой по группам.

Так, пациентки, прошедшие лечение с использованием смешанных протоколов ($N = 2625$), принадлежали к более старшей возрастной группе ($p < 0,001$), имели повышенный ($p = 0,045$) индекс массы тела (ИМТ), а также большее количество попыток ЭКО/ИКСИ ($p < 0,001$) в сравнении с группой пациенток с монотерапией препаратом Примапур®. Таким образом, применение смешанных протоколов и использование препаратов, содержащих дополнительную ЛГ-активность, может быть показано у данной категории пациенток [30]. Обнаруженная зависимость подтверждается данными из **таблицы 1**, где препараты с ЛГ-активностью использовались в большинстве случаев проведенных смешанных протоколов (1971 протокол из 2625 смешанных протоколов).

Монотерапию препаратом Примапур® проводили как в коротких протоколах с использованием аГнРГ ($N = 2183$), так и в длинных протоколах с использованием аГнРГ ($N = 676$) (**табл. 2**). Возраст и продолжительность бесплодия существенно не различались между анализируемыми группами ($p = 0,449$ и $p = 0,403$ соответственно). В то же время ИМТ пациенток в группе монотерапии с использованием аГнРГ был статистически значимо выше по сравнению с группой пациенток, использовавших аГнРГ ($p = 0,019$), а попыток ЭКО/ИКСИ было значимо больше ($p < 0,001$) в группе с аГнРГ (**табл. 2**).

Анализ эффективности овариальной стимуляции / Analysis of the Ovarian Stimulation Efficacy

Все протоколы овариальной стимуляции / Total Ovarian Stimulation Protocols

Анализ всех 5484 циклов овариальной стимуляции с использованием препарата Примапур® приведен в **таблице 3**. Из них 167 циклов стимуляции (3,1 %) было отменено из-за отсутствия ответа яичников на вводимые дозы препаратов, что является сопостави-

мым с опубликованными мировыми данными [31]. Всего у пациенток с пункцией фолликулов ($N = 5317$) было аспирировано в среднем $9,5 \pm 7,2$ ооцита, из числа которых было получено в среднем $6,8 \pm 6,6$ зрелых ооцитов на стадии МII. Количество оплодотворенных ооцитов с двумя пронуклеусами (2PN) составило $6,1 \pm 5,8$, что является стандартным ответом яичников в неселективной популяции на стимуляцию гонадотропинами в циклах ЭКО/ИКСИ [6, 31–33]. Был произведен перенос в среднем $1,2 \pm 0,5$ эмбриона. В качестве клинической беременности расценивали наличие плодного яйца и сердцебиения с 6-й недели после переноса эмбрионов. Частота наступления клинической беременности на произведенный перенос (**табл. 3**) составила 38,4 % (4220 переноса, из них 3342 с известным исходом, 1283 случая клинической беременности), что также соответствует ожидаемому значению эффективности проведенной программы ВРТ в неселективной популяции пациенток [6, 31–33].

Ввиду действовавших из-за пандемии COVID-19 в 2020 г. ограничений на выполнение плановой медицинской помощи, в том числе и ВРТ, к сожалению, достаточно значимое количество переносов эмбрионов было отменено, и клинический результат таких протоколов узнать на момент анализа данных не представилось возможным.

Сравнительный анализ эффективности смешанных протоколов и монотерапии препаратом Примапур® / Comparative analysis of the efficacy of mixed protocols and monotherapy with Primapur®

В сравнительный анализ вошли 2625 циклов с использованием смешанных протоколов и 2859 циклов с использованием монотерапии препаратом Примапур®.

Количество отмененных циклов овариальной стимуляции для обоих протоколов лечения составило сравнимые 3,0 и 3,1 % (**табл. 3**). Среднее количество аспирированных ооцитов в группе монотерапии было статистически значимо больше, чем при применении смешанных протоколов ($10,3 \pm 7,4$ и $8,6 \pm 6,8$ соответственно; $p < 0,001$). Среднее количество зрелых яйцеклеток на стадии развития МII также было статистически значимо больше в группе монотерапии, чем при применении смешанных протоколов ($7,7 \pm 6,9$ и $6,7 \pm 6,2$ соответственно; $p < 0,001$). Наконец, среднее количество правильно оплодотворенных ооцитов было статистически значимо выше (**табл. 3**) в группе с монотерапией препаратом Примапур®, чем при применении смешанных протоколов ($7,2 \pm 6,2$ и $5,8 \pm 5,2$ соответственно; $p < 0,001$).

Данные результаты по количеству ооцитов легко объяснимы ввиду показанных ранее различий в популяции пациенток в сравниваемых группах: обнаружены статистически значимые различия в возрасте,

Таблица 2. Демографические, антропометрические данные, продолжительность и причина бесплодия у пациенток с овариальной стимуляцией.
Table 2. Demographic, anthropometric data, duration and cause of infertility in patients with ovarian stimulation.

Параметр Parameter	Все протоколы овариальной стимуляции с использованием Примапур® The total protocols of ovarian stimulation with Primapur® N = 5484	Смешанные протоколы Mixed protocols N = 2625	Монотерапия Примапур® Monotherapy with Primapur® N = 2859	Значимость различий между средними (p) p-value	Монотерапия: короткий протокол (антГнРГ) Monotherapy: short protocol with GnRH antagonist N = 2183	Монотерапия: длинный протокол (аГнРГ) Monotherapy: long protocol with GnRH agonist N = 676	Значимость различий между средними (p) p-value
Возраст, лет, M ± SD Age, years, M ± SD	33,9 ± 4,8	34,9 ± 4,8	32,9 ± 4,7	< 0,001*	32,9 ± 4,6	33,1 ± 4,9	0,449*
Рост, см, M ± SD Height, cm, M ± SD	165,3 ± 6,3	165,6 ± 6,2	165,0 ± 6,4		165,0 ± 6,3	165,2 ± 6,7	
Вес, кг, M ± SD Weight, kg, M ± SD	65,1 ± 15,6	65,5 ± 13,1	64,7 ± 17,6		65,0 ± 18,6	63,2 ± 12,9	
Индекс массы тела, кг/м², M ± SD Body mass index, kg/m², M ± SD	23,8 ± 5,7	23,9 ± 4,7	23,6 ± 4,5	0,045*	23,7 ± 4,6	23,1 ± 4,5	0,019*
Продолжительность бесплодия, лет, M ± SD Duration of infertility, M ± SD	5,6 ± 4,2	5,7 ± 4,1	5,5 ± 4,2	0,164**	5,4 ± 4,3	5,6 ± 3,8	0,403**
Попытка ЭКО, n, M ± SD IVF attempt, n, M ± SD	1,3 ± 0,7	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,6	< 0,001**	1,2 ± 0,5	1,4 ± 0,9	< 0,001**
Причина бесплодия: The cause of infertility: Бесплодие I, % Infertility I, % Бесплодие II, % Infertility II, %	47,1 40,1	47,9 41,9	46,3 38,5		46,9 39,1	38,9 41,9	
Доноры ооцитов, % Oocyte donors, %	12,8	10,2	15,2		14,0	19,2	

Примечание: * – значимость различий между группами оценивали по t-критерию ANOVA; ** – значимость различий между группами оценивали по U-критерию Манна-Уитни; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; антГнРГ – антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона; аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

Note: * – the significance of differences between groups was assessed by ANOVA t-test; ** – the significance of differences between groups was assessed by Mann-Whitney U-test; IVF – in vitro fertilization; GnRH – gonadotropin-releasing hormone.

Таблица 3. Анализ эффективности протоколов овариальной стимуляции (начало).

Table 3. Analysis of the efficacy of ovarian stimulation protocols (beginning).

Параметр Parameter	Все протоколы овариальной стимуляции с использованием Примапур® The total protocols of ovarian stimulation with Primapur® N = 5484	Смешанные протоколы Mixed protocols N = 2625	Монотерапия Примапур® Monotherapy with Primapur® N = 2859	Значимость различий между средними (p) p-value	Монотерапия: короткий протокол (антГнРГ) Monotherapy: short protocol with GnRH antagonist N = 2183	Монотерапия: длинный протокол (аГнРГ) Monotherapy: long protocol with GnRH agonist N = 676	Значимость различий между средними (p) p-value
Пациентки с проведенной овариальной стимуляцией, n (%) Patients with ovarian stimulation, n (%)	5484 (100,0)	2625 (100,0)	2859 (100,0)		2183 (100,0)	676 (100,0)	
Количество отмененных циклов из-за отсутствия ответа яичников, n (%) Cancelled protocols due to low ovarian response, n (%)	167 (3,1)	78 (3,0)	89 (3,1)		59 (2,7)	30 (4,4)	
Количество не проведенных переносов эмбрионов (донорские программы), n (%) Cancelled embryo transfers due to oocyte donors' protocols, n (%)	702 (12,8)	267 (10,2)	435 (15,2)		305 (14,0)	130 (19,2)	
Пациентки с пункцией фолликулов, n (%) Patients with ovarian puncture, n (%)	5317 (96,9)	2547 (97,0)	2770 (96,9)		2124 (97,3)	646 (95,6)	
Количество аспирированных ооцитов, n, M ± SD Aspirated oocytes, n, M ± SD	9,5 ± 7,2	8,6 ± 6,8	10,3 ± 7,4	< 0,001*	10,5 ± 7,5	9,6 ± 7,0	0,032*
Зрелые ооциты (стадия MII), n, M ± SD Mature oocytes (MII stage), n, M ± SD	6,8 ± 6,6	6,7 ± 6,2	7,7 ± 6,9	< 0,001*	7,6 ± 6,9	6,7 ± 5,7	< 0,001*
Зиготы (2PN), n, M ± SD Zygotes (2PN), n, M ± SD	6,1 ± 5,8	5,8 ± 5,2	7,2 ± 6,2	< 0,001*	7,3 ± 6,3	5,7 ± 5,0	< 0,001*
Общая доза введенного фоллитропина на цикл стимуляции, ME, M ± SD Total follitropin consumption per protocol, IU, M ± SD	1825 ± 647	1672 ± 568	1919 ± 639	< 0,001*	1952 ± 621	1711 ± 680	< 0,001*
Всего переносов эмбриона, n (%): Overall embryo transfers, n (%):	4220 (76,9)	2007 (76,5)	2213 (77,4)		1809 (82,9)	404 (59,8)	
— из них с известным исходом, n (%) — with known outcome, n (%)	3342 (60,9)	1542 (58,7)	1800 (63,0)		1466 (67,2)	334 (49,4)	

Таблица 3. Анализ эффективности протоколов овариальной стимуляции (завершение).
Table 3. Analysis of the efficacy of ovarian stimulation protocols (ending).

Перенесено эмбрионов, n, M ± SD Embryos to transfer, n, M ± SD	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,6	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,5	1,2 ± 0,4
Развивающаяся клиническая беременность на перенос эмбриона (наличие плодного яйца и сердцебиения от 6-й недели после переноса эмбрионов), n (% наступления беременности на перенос с известным исходом), 95 % ДИ Ongoing clinical pregnancy per embryo transfer (detection of gestational sac and heartbeat from 6 weeks after transfer), n (ongoing pregnancy rate per transfer with known outcome, %), 95% CI	1283 (38,4)	606 (39,3) 95 % ДИ [36,9–41,7 %]	677 (37,6) 95 % ДИ [35,3–39,8 %]	557 (37,9) 95 % ДИ [35,5–40,5 %]	120 (35,9) 95 % ДИ [30,8–41,1 %]
			0,314**		0,482**

Примечание: * – значимость различий между группами оценивали по U-критерию Манна-Уитни; ** – значимость различий между пропорциями в выборках проводили с помощью Z-критерия, методом Клоппера–Пирсона; антГнРГ – антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона; аГнРГ – агонисты гонадотропин-рилизинг гормона.

Note: * – the significance of differences between groups was assessed by Mann–Whitney U-test; ** – the significance of differences between proportions were analyzed with Z-score by Clopper–Pearson method; GnRH – gonadotropin-releasing hormone.

ИМТ и попытках ЭКО/ИКСИ не в пользу группы со смешанной терапией (**табл. 1**).

Также показано наличие различий по количеству курсовой дозы препарата Примапур® в анализируемых группах, что объясняется присутствием при использовании смешанной терапии других гонадотропинов для овариальной стимуляции, что отражено в **таблице 1**.

В обеих группах был произведен перенос в среднем 1,2 эмбриона. Частота наступления клинической беременности на произведенный перенос составила 39,3 % (95 % ДИ = 36,9–41,7 %) в группе смешанных протоколов и 37,6 % (95 % ДИ = 35,3–39,8 %) в группе монотерапии, различия были статистически незначимы ($p = 0,314$; **табл. 3**), что также соответствует ожидаемому значению эффективности проведенной программы ВРТ в сравнении с международными данными [6, 31–34].

Таким образом, применение смешанных протоколов с использованием биоаналога фоллитропина альфа – препарата Примапур® может быть обосновано клиническим опытом врача-репродуктолога, анамнезом пациентки (возраст, количество попыток ЭКО/ИКСИ), ее овариальным резервом, так как на достижение главного результата программы ВРТ – клинической беременности профессиональный выбор той или иной терапии для овариальной стимуляции оказывать влияния не должен.

Сравнительный анализ эффективности монопротоколов с использованием антГнРГ и аГнРГ / Comparative analysis of the efficacy of mixed protocols with GnRH antagonist and agonist

Общее количество циклов с использованием монопротоколов составило 2859, из них 2183 цикла прошли с использованием антГнРГ и 676 – с использованием аГнРГ.

Количество отмененных циклов овариальной стимуляции для обоих протоколов лечения составило сравнимые 2,7 и 4,4 % (**табл. 3**). Количество аспирированных ооцитов оказалось статистически значимо выше в группе с применением монотерапии и антГнРГ в сравнении с циклами с применением монотерапии и аГнРГ ($10,5 \pm 7,5$ и $9,6 \pm 7,0$ соответственно; $p = 0,032$).

Данное различие поддерживалось и в дальнейшем (**табл. 3**): в группе монотерапии с применением антГнРГ и в группе монотерапии с применением аГнРГ количество зрелых ооцитов на стадии МII составило $7,6 \pm 6,9$ и $6,7 \pm 5,7$ соответственно ($p < 0,001$) и зигот с 2PN – $7,3 \pm 6,3$ и $5,7 \pm 5,0$ соответственно ($p < 0,001$). Описанное отличие подтверждается известными данными о том, что овариальная стимуляция с применением антГнРГ приводит к большему количеству получаемых ооцитов в сравнении с циклами с использованием аГнРГ из-за различий в стимуляции к росту синхронизированной по размеру когорте фолликулов [32, 34].

На сегодняшний день имеются исследования, результаты которых свидетельствуют в пользу того, что использование больших доз фолиевой кислоты может иметь отрицательный эффект на количество получаемых ооцитов и их оплодотворение в программах ЭКО/ИКСИ, а также влияет на клинические исходы ВРТ [35, 36]. В рамках данного исследования нами не оценивались дополнительные назначения витаминных комплексов и их возможное влияние на исходы программ ЭКО/ИКСИ. Было определено, что доза препарата Примапур®, использованного в циклах стимуляции с аГнРГ, была значительно ниже в сравнении с циклами с антГнРГ, что возможно объяснить большим количеством донорских программ в группе с длинными протоколами, в которые вступают женщины-доноры с нормальным и повышенным овариальным резервом (табл. 3).

В обеих анализируемых группах был произведен перенос в среднем 1,2 эмбриона. Частота наступления клинической беременности на произведенный перенос составила 37,9 % (95 % ДИ = 35,5–40,5 %) в группе коротких протоколов с антГнРГ и 35,9 % (95 % ДИ = 30,8–41,1 %) в группе с применением длинных протоколов с аГнРГ, различия не были статистически значимыми ($p = 0,482$; табл. 3). Также, согласно данным доказательной медицины, циклы овариальной стимуляции с применением как антГнРГ, так и аГнРГ, несмотря на возможное отличие в количестве получаемых ооцитов, приводят к одинаковой вероятности наступления клинической беременности [32, 34], что подтверждается данными проведенного нами анализа. Таким образом, при монотерапии препаратом Примапур® наблюдается одинаковая клиническая эффективность из расчета ЧНБ как в коротких, так и длинных протоколах, сравнивая с данными для других гонадотропинов [6, 32].

Анализ безопасности / Safety analysis

Анализ безопасности и переносимости применяемых лекарственных средств проведен в группе циклов овариальной стимуляции, где препарат Примапур® применялся по крайней мере 5 дней. Ни в одном из 5484 циклов овариальной стимуляции с применением препарата Примапур® не были документированы и заявлены серьезные нежелательные лекарственные явления. Все использованные в протоколах овариальной стимуляции препараты хорошо переносились.

Заключение / Conclusion

Исследование применения препарата Примапур® в реальной клинической практике «ФОЛЛИТРОПИН» является самым масштабным и детальным ретроспек-

тивным постмаркетинговым наблюдательным исследованием IV фазы, реализованным в России в области репродуктивного здоровья человека, и охватывает анализ 5484 циклов овариальной стимуляции, проведенных в 35 клиниках ВРТ в 2020 г.

Анализ позволяет сделать следующие выводы. Биоаналоговый фоллитропин альфа (Примапур®, АйВиФарма, Россия) в виде предзаполненной шприц-ручки с дискретностью изменения дозы, равной 5 МЕ, подтвердил свою клиническую эффективность в реальной клинической практике в неселективной популяции пациенток:

1) среднее количество аспирированных ооцитов составило $9,5 \pm 7,2$, зрелых (MII) – $6,8 \pm 6,6$, оплодотворенных (2PN) – $6,1 \pm 5,8$, частота наступления клинической беременности на перенос (ЧНБ) – 38,4 % ($N = 5484$);

2) в смешанных циклах с применением препарата Примапур® и других сопутствующих гонадотропинов ($N = 2625$) среднее количество аспирированных ооцитов составило $8,6 \pm 6,8$, зрелых – $6,7 \pm 6,2$, оплодотворенных – $5,8 \pm 5,2$, ЧНБ – 39,3 % (95 % ДИ = 36,9–41,7 %);

3) при использовании исключительно монотерапии препаратом Примапур® ($N = 2859$) среднее количество аспирированных ооцитов составило $10,3 \pm 7,4$, зрелых – $7,7 \pm 6,9$, оплодотворенных – $7,2 \pm 6,2$, ЧНБ – 37,6 % (95 % ДИ = 35,3–39,8 %);

4) при использовании коротких протоколов и монотерапии с применением антГнРГ ($N = 2183$) среднее количество аспирированных ооцитов составило $10,5 \pm 7,5$, зрелых – $7,6 \pm 6,9$, оплодотворенных – $7,3 \pm 6,3$, ЧНБ – 37,9 % (95 % ДИ = 35,5–40,5 %);

5) при использовании длинных протоколов и монотерапии с применением аГнРГ ($N = 676$) среднее количество аспирированных ооцитов составило $9,6 \pm 7,0$, зрелых – $6,7 \pm 5,7$, оплодотворенных – $5,7 \pm 5,0$, ЧНБ – 35,9 % (95 % ДИ = 30,8–41,1 %).

Также была продемонстрирована высокая безопасность и переносимость препарата Примапур®, выражающаяся в отсутствии серьезных нежелательных явлений в 5484 циклах овариальной стимуляции, где препарат использовали по крайней мере в течение 5 дней.

В 2021 г. планируется вторая волна наблюдательного неинтервенционного исследования биоаналогового фоллитропина альфа в реальной клинической практике «ФОЛЛИТРОПИН II» с анализом как эффективности и безопасности препарата, так и углубленным изучением гормонального статуса женщин в протоколах овариальной стимуляции и сопутствующей терапии, включая прием микро- и макроэлементов и нутрициальную поддержку.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 21.01.2021. В доработанном виде: 10.02.2021.	Received: 21.01.2021. Revision received: 10.02.2021.
Принята к печати: 16.02.2021. Опубликована онлайн: 17.02.2021.	Accepted: 16.02.2021. Published online: 17.02.2021.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
М.А. Ползиков является сотрудником ООО "АйВиФарма". Другие авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.	Mikhail A. Polzikov is IVFarma LLC employee. Other authors declare no potential conflict of interest.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
Согласие пациентов	Patient consent
Получено на использование персональных данных.	Obtained for personal data.
Одобрение этического комитета	Ethics approval
Не требуется.	Not required.
Благодарности	Acknowledgments
Выражаем благодарность врачам-репродуктологам, участвовавшим в исследовании эффективности биоаналога фоллитропина альфа в реальной клинической практике: Аветян Е.С., Милимбаева Л.Р., Райлян А.Л., Казанцев В.А., Павленко И.И., Мазура А.А., Паламарчук А.Н., Кетиладзе Т.М., Синецкая Е.В., Хомова А.А., Феоктистов А.А., Сафонова А.Д., Пилипенко А.А., Гукасян С.Н., Сахабиева М.А., Белова А.Е., Раченкова Е.Ю., Ховрина Е.А., Лагутина М.В., Стерликова Н.А., Ареванюк К.И., Касьянова Г.В., Кумаитова О.Н., Осина Е.А., Зорина И.В., Вовк Л.А., Марилова Н.А., Ким Н.А., Бурлакова О.А., Колесникова Ю.В., Бурнаева Ю.А., Андреева М.Н., Байкова О.Н., Ванян Р.Э., Калинина И.М., Якунина Н.А., Яночкина Т.Г., Борец М.В. и другим специалистам; Ушаковой Т.И. за помощь в статистическом анализе данных.	We are grateful to thank the reproductiveologists who participated in this study aimed to investigate the efficacy of follitropin alpha biosimilar in every day clinical practice: Avetyan E.S., Milimbaeva L.R., Railean A.L., Kazantsev V.A., Pavlenko I.I., Mazura A.A., Palamarchuk A.N., Ketiladze T.M., Sinitsyna E. V., Khomova A.A., Feoktistov A.A., Safonova A.D., Pilipenko A.A., Gukasyan S.N., Sakhabieva M.A., Belova A.E., Rachenkova E.Yu., Khovrina E.A., Lagutina M.V., Sterlikova N.A., Arevanyuk K.I., Kasyanova G.V., Kumaitova O.N., Osina E.A., Zorina I.V., Vovk L A.A., Marilova N.A., Kim N.A., Burlakova O.A., Kolesnikova Yu.V., Burnaeva Yu.A., Andreeva M.N., Baikova O.N., Vanyan R.E., Kalinina I.M., Yakunina N.A., Yanochkina T.G., Borets M.V. and other specialists; Ushakova T.I. for help in statistical data analysis.
Политика раскрытия данных	Clinical Trials Disclosure Policy
Данные об отдельных участниках, лежащие в основе результатов, протокол исследования, план статистического анализа, принципы анализа, представленные в этой статье, будут доступны после деидентификации (текст, таблицы, рисунки и приложения) по запросу спустя 3 мес и до 2 лет после публикации статьи. Для этого будет необходимо предоставить обоснование для осуществления метаанализа индивидуальных данных участников. Предложения должны быть направлены на почтовый ящик mikhail.polzikov@gmail.com . Чтобы получить доступ, лица, запрашивающие данные, должны будут подписать соглашение о доступе к данным.	The data on individual participants that are the basis of the results, the research Protocol, the statistical analysis plan, and the principles of analysis presented in this article will be available after de-identification (text, tables, figures, and appendices) on request 3 months and up to 2 years after the publication of the article. To do this, it will be necessary to provide a justification for conducting a meta-analysis of individual data of participants. Offers must be sent to the mailbox mikhail.polzikov@gmail.com . To get access, data requesters will need to sign a data access agreement.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Pierce J.G., Parsons T.F. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem.* 1981;50:465–95. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.50.070181.002341>.
- McVeigh E., Homburg R., Guillebaud J. Ovulation induction. In: Oxford Handbook of Reproductive Medicine and Family Planning. *Oxford University Press*, 2008. 173–90.
- Donini P., Puzzuoli D., Montezemolo R. Purification of gonadotropin from human menopausal urine. *Acta Endocrinol.* 1964;45:321–28. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0450321>.
- Keene J.L., Matzuk M.M., Otani T. et al. Expression of biologically active human follitropin in Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem.* 1989;264(9):4769–75. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)33656-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)33656-0).
- 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. <https://doi.org/10.1093/humupd/4.6.862>.
- van Wely M., Kwan L., Burt A.L. et al. Recombinant versus urinary gonadotropin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD005354. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005354.pub2>.
- Dhont M. WHO-classification of anovulation: background, evidence, problems. *International Congress Series.* 2005;1279:3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ics.2004.12.028>.
- van de Weijer B.H., Mulders J.W., Bos E.S. et al. Compositional analyses of a human menopausal gonadotrophin preparation extracted from urine (menotropin). Identification of some of its major impurities. *Reprod Biomed Online.* 2003;7(5):547–57. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)62071-8](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)62071-8).
- Lispi M., Bassett R., Crisci C. et al. Comparative assessment of the

- consistency and quality of a highly purified FSH extracted from human urine (urofollitropin) and a recombinant human FSH (follitropin alpha). *Reprod Biomed Online*. 2006;13(2):179–93. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60613-X](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60613-X).
10. 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. <https://doi.org/10.1093/molehr/2.5.371>.
 11. Goa K.L., Wagstaff A.J. Follitropin alpha in infertility: a review. *BioDrugs*. 1998;9(3):235–60. <https://doi.org/10.2165/00063030-199809030-00006>.
 12. Orvieto R., Nahum R., Robinson J. et al. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? *Fertil Steril*. 2009;91(4 Suppl):1522–5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.112>.
 13. Howles C.M. Genetic engineering of human FSH (Gonal-F®). *Hum Reprod Update*. 1996;2(2):172–91. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.2.172>.
 14. Mulders J.W., Wijn H., Theunissen F. et al. Prediction of the in-vivo biological activity of human recombinant follicle-stimulating hormone using quantitative isoelectric focusing. Optimization of the model. *Pharm Pharmacol Commun*. 1999;5:51–5. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1999.tb00008.x>.
 15. 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*. 2020 Jul 11;1–9. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1792437>. [Online ahead of print].
 16. 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>.
 17. 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/597110/2012. *European Medical Agency*. 2013. 7 p. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en.pdf.
 18. Подкорытов А.Б., Жияев 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. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.4.035-042>.
 19. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том IV. М.: Полиграф-Полус, 2014. 172 с.
 20. Vorob'ev I.I., Proskurina O.V., Khodak Yu.A. et al. Physicochemical properties, toxicity, and specific activity of a follitropin alpha biosimilar. *Pharm Chem J*. 2017;50(11):753–60. <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1525-3>.
 21. 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>.
 22. 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>.
 23. 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>.
 24. Barakhoeva Z., Vovk L., Fetisova Y. 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>.
 25. Журавлева Н.И., Шубина Л.С., Сухоруких О.А. Обзор методик оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций, применяемых при разработке клинических рекомендаций в Российской Федерации. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(1):34–41. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41>.
 26. Бузуверова О.О., Федяева В.К., Сухоруких О.А. Методологические и практические аспекты применения метода RAND/UCLA для разработки клинических рекомендаций и критериев оценки качества медицинской помощи. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(4):327–32. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.4.327-332>.
 27. Блинов Д.В., Акарачкова Е.С., Орлова А.С. и др. Новая концепция разработки клинических рекомендаций в России. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(2):125–44. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144>.
 28. Омеляновский В.В., Максимкина Е.А., Иващенко О.И. и др. Совершенствование системы формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения: анализ изменений Постановления Правительства РФ №871. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):113–23. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.032>.
 29. Омеляновский В.В., Федяева В.К., Мусина Н.З. Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2018;11(3):3–7. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.3.003-007>.
 30. Alviggi C., Clarizia R., Mollo A. et al. Who needs LH in ovarian stimulation? *Reprod Biomed Online*. 2011;22(Suppl 1):S33–41. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(11\)60007-2](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(11)60007-2).
 31. Society for Assisted Reproductive Technology; American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1253–66. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.056>.
 32. Al-Inany H.G., Youssef M.A., Ayeleke R.O. et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD001750. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001750.pub4>.
 33. Lensen S.F., Wilkinson J., Leijdekkers J.A. et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD012693. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012693.pub2>.
 34. Xiao J.S., Su C.M., Zeng X.T. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;12(9):e106854. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175985>.
 35. Ползиков М.А., Блинов Д.В., Ушакова Т.И. и др. Влияет ли высокий уровень фолиевой кислоты в крови женщин на эффективность программ ЭКО? *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2019;13(4):313–25. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.313-325>.
 36. Polzikov M., Blinov D., Ushakova T. et al. Does higher level of serum folate before ovarian stimulation worsen outcomes of assisted reproductive technologies in normogonadotropic women? In Proceedings of the 36th Annual Meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2020;35(Suppl 1):i1–i513. https://doi.org/10.1093/humrep/35.Supplement_1.1.

References:

1. Pierce J.G., Parsons T.F. Glycoprotein hormones: structure and function. *Annu Rev Biochem*. 1981;50:465–95. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.50.070181.002341>.
2. McVeigh E., Homburg R., Guillebaud J. Ovulation induction. In: *Oxford Handbook of Reproductive Medicine and Family Planning*. Oxford University Press, 2008. 173–90.

3. Donini P., Puzzuoli D., Montezemolo R. Purification of gonadotropin from human menopausal urine. *Acta Endocrinol.* 1964;45:321–28. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0450321>.
4. Keene J.L., Matzuk M.M., Otani T. et al. Expression of biologically active human follitropin in Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem.* 1989;264(9):4769–75. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)83656-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)83656-0).
5. 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. <https://doi.org/10.1093/humupd/4.6.862>.
6. van Wely M., Kwan L., Burt A.L. et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD005354. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005354.pub2>.
7. Dhont M. WHO-classification of anovulation: background, evidence, problems. *International Congress Series.* 2005;1279:3–9. <https://doi.org/10.1016/j.ics.2004.12.028>.
8. van de Weijer B.H., Mulders J.W., Bos E.S. et al. Compositional analyses of a human menopausal gonadotrophin preparation extracted from urine (menotropin). Identification of some of its major impurities. *Reprod Biomed Online.* 2003;7(5):547–57. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)62071-8](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)62071-8).
9. Lispi M., Bassett R., Crisci C. et al. Comparative assessment of the consistency and quality of a highly purified FSH extracted from human urine (urofollitropin) and a recombinant human FSH (follitropin alpha). *Reprod Biomed Online.* 2006;13(2):179–93. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60613-x](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60613-x).
10. 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. <https://doi.org/10.1093/molehr/2.5.371>.
11. Goa K.L., Wagstaff A.J. Follitropin alpha in infertility: a review. *BioDrugs.* 1998;9(3):235–60. <https://doi.org/10.2165/00063030-199809030-00006>.
12. Orvieto R., Nahum R., Rabinson J. et al. Follitropin-alpha (Gonal-F) versus follitropin-beta (Puregon) in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: is there any difference? *Fertil Steril.* 2009;91(4 Suppl):1522–5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.08.112>.
13. Howles C.M. Genetic engineering of human FSH (Gonal-F®). *Hum Reprod Update.* 1996;2(2):172–91. <https://doi.org/10.1093/humupd/2.2.172>.
14. Mulders J.W., Wijn H., Theunissen F. et al. Prediction of the in-vivo biological activity of human recombinant follicle-stimulating hormone using quantitative isoelectric focusing. Optimization of the model. *Pharm Pharmacol Commun.* 1999;5:51–5. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1999.tb00008.x>.
15. 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.* 2020 Jul 11;1–9. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1792437>. [Online ahead of print].
16. 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]. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija.* 2017;11(3):116–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.3.116-126>.
17. 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/597110/2012. *European Medical Agency.* 2013. 7 p. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en.pdf.
18. 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'nym shagom ustanavlivaemoj dozy 5 ME]. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija.* 2017;11(4):35–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.4.035-042>.
19. Guidelines for the examination of medicines. Vol. IV. [Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv. Tom IV]. *Moscow: Polygraph-Polys,* 2014. 172 p. (In Russ.).
20. Vorob'ev I.I., Proskurina O.V., Khodak Yu.A. et al. Physicochemical properties, toxicity, and specific activity of a follitropin alpha biosimilar. *Pharm Chem J.* 2017;50(11):753–60. <https://doi.org/10.1007/s11094-017-1525-3>.
21. 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>.
22. Tyulkina 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 single-dose 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]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2017;80(4):13–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2017-80-4-13-17>.
23. Barakhoeva Z.B., Vovk L.A., Zorina I.V. et al. Major results of a phase III comparative multicenter study on the follitropin alfa 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®)]. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija.* 2018;12(3):5–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.3.005-016>.
24. Barakhoeva Z., Vovk L., Fetisova Y. et al. A multicenter, randomized, phase III study comparing the efficacy and safety of follitropin alfa biosimilar and the original follitropin alfa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;241:6–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.07.032>.
25. Zhuravleva N.I., Shubina L.C., Sukhorukikh O.A. The use of the level of evidence and grade of recommendations scales in developing clinical guidelines in the Russian Federation. [Obzor metodik ocenki dostovernosti nauchnykh dokazatel'stv i ubeditel'nosti rekomendacij, primenyaemykh pri razrabotke klinicheskikh rekomendacij v Rossijskoj Federacii]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2019;12(1):34–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.1.34-41>.
26. Buzuverova O.O., Fedyaeva V.K., Sukhorukikh O.A. Developing clinical guidelines and assessing the quality of medical care using the RAND/UCLA method. [Metodologicheskie i prakticheskie aspekty primeneniya metoda RAND/UCLA dlya razrabotki klinicheskikh rekomendacij i kriteriev ocenki kachestva medicinskoj pomoshchi]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2019;12(4):327–32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.4.327-332>.
27. Blinov D.V., Akarachkova E.S., Orlova A.S. et al. New framework for the development of clinical guidelines in Russia. [Novaya koncepciya razrabotki klinicheskikh rekomendacij v Rossii]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2019;12(2):125–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.125-144>.
28. Omelyanovskiy V.V., Maksimkina E.A., Ivakhnenko O.I. et al. Improvements to the formation of lists of drugs for medical use: analysis of changes in the Government Decree No. 871. [Sovershenstvovanie sistemy formirovaniya perechnoj lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya: analiz izmenenij Postanovleniya Pravitel'stva RF №871]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2020;13(2):113–23. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.032>.
29. Omelyanovskiy V.V., Fedyaeva V.K., Musina N.Z. The concept of multi-criteria analysis of decision-making in the current system of health technology assessment in Russia. [Koncepciya mnogokriterial'nogo analiza prinyatiya reshenij v tekushchej sisteme ocenki tekhnologij v zdavoohranenii Rossii]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology.* 2018;11(3):3–7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2018.11.3-003-007>.
30. Alviggi C., Clarizia R., Mollo A. et al. Who needs LH in ovarian stimulation? *Reprod Biomed Online.* 2011;22(Suppl 1):S33–41. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(11\)60007-2](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(11)60007-2).
31. Society for Assisted Reproductive Technology; American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology

- registry. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1253–66. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.056>.
32. Al-Inany H.G., Youssef M.A., Ayeleke R.O. et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD001750. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001750.pub4>.
 33. Lensen S.F., Wilkinson J., Leijdekkers J.A. et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD012693. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012693.pub2>.
 34. Xiao J.S., Su C.M., Zeng X.T. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;12:9(9):e106854. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175985>.
 35. Polzikov M.A., Blinov D.V., Ushakova T.I. et al. Do high levels of folic acid in women's blood impact the outcome of IVF? [Vliyayut li vysokij uroven' folievoj kisloty v krovi zhenshchin na effektivnost' programm EKO?]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija*. 2019;13(4):313–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.313-325>.
 36. Polzikov M., Blinov D., Ushakova T. et al. Does higher level of serum folate before ovarian stimulation worsen outcomes of assisted reproductive technologies in normogonadotropic women? In Proceedings of the 36th Annual Meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2020;35(Suppl 1):i1–i513. https://doi.org/10.1093/humrep/35.Supplement_1.1.

Сведения об авторах:

Камилова Дилором Пулатовна – к.м.н., главный врач, Клиника «Мать и дитя» Кунцево, главный специалист по ЭКО ГК «Мать и дитя», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6918-7940>.

Овчинникова Мария Михайловна – врач-репродуктолог, зав. отделением ЭКО, Клинический госпиталь Лапино, ГК «Мать и дитя», Московская область, Россия.

Абляева Эльмира Шавкатовна – к.м.н., зав. отделением репродуктологии, Клиника «Мать и дитя» Ходынский поле, ГК «Мать и дитя», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6002-2410>.

Левиашвили Мзия Мерабовна – к.м.н., врач-репродуктолог, Клиника «Мать и дитя», Ходынский поле, ГК «Мать и дитя», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9918-2155>.

Стулева Надежда Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия; акушер-гинеколог, Центр репродукции и генетики «Нова Клиник», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9454-9357>.

Бройтман Евгения Викторовна – зав. отделением ВРТ, Клинический госпиталь «Авиценна», ГК «Мать и дитя», Новосибирск, Россия.

Ганихина Мария Андреевна – врач-репродуктолог, зав. отделением ЭКО, Клинический госпиталь «Мать и дитя», ГК «Мать и дитя», Тюмень, Россия.

Маясина Елена Николаевна – к.м.н., зам. генерального директора по лечебной работе, врач-репродуктолог, ООО «Клинический институт репродуктивной медицины», Екатеринбург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3387-819X>.

Исхакова Лилия Фаргатовна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь «Мать и дитя», ГК «Мать и дитя», Уфа, Россия.

Боярский Константин Юрьевич – к.м.н., зав. отделением репродукции и планирования семьи, Центр репродукции «Генезис», Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета имени С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-1567>.

Овсянникова Елена Николаевна – врач-репродуктолог, Клинический госпиталь «Мать и дитя», ГК «Мать и дитя», Самара, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8124-4167>.

Барахоева Зарема Бекхановна – к.м.н., врач-репродуктолог, Клиника репродукции человека «АльтраВита», Москва, Россия.

Никитин Сергей Васильевич – к.м.н., зав. отделением ВРТ, Клиника «Мать и дитя», ГК «Мать и дитя», Санкт-Петербург, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3024-4121>.

Бендусов Иван Алексеевич – зав. отделением ВРТ, Клиника «Мать и дитя» Юго-Запад, ГК «Мать и дитя», Москва, Россия.

Фетисова Юлия Андреевна – врач-репродуктолог отделения ЭКО, Клинический госпиталь MD GROUP (Перинатальный Центр на Севастопольском), Москва, Россия.

Юдина Марина Анатольевна – к.м.н., акушер-гинеколог, Клиника «Мать и дитя», ГК «Мать и дитя», Нижний Новгород, Россия.

Тарарашкина Елена Сергеевна – врач-репродуктолог отделения ЭКО, Клинический госпиталь MD GROUP (Перинатальный Центр на Севастопольском), Москва, Россия.

Хетагурова Диана Таймуразовна – аспирант ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9972-5287>.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Ползиков Михаил Александрович – к.х.н., генеральный директор ООО «АйВиФарма», Москва, Россия. E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-0230>. Scopus Author ID: 10139451800.

About the authors:

Dilorom P. Kamilova – MD, PhD, Chief Physician, Clinic «Mother and Child» Kuntsevo, Chief IVF Specialist of MD Medical Group, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6918-7940>.

Maria M. Ovchinnikova – MD, Reproductologist, Head of the IVF Department, Lapino Clinical Hospital, MD Medical Group, Moscow Region, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-5975>.

Elmira Sh. Ablyayeva – MD, PhD, Head of the Department of Reproductology, Clinic «Mother and Child» Khodynское Pole, MD Medical Group, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6002-2410>.

Mziya M. Leviashvili – MD, PhD, Reproductologist, Clinic «Mother and Child» Khodynское Pole, MD Medical Group, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9918-2155>.

Nadezhda S. Stuleva – MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Obstetrician-Gynecologist, Center of Reproductive Medicine and Genetics «Nova Clinic», Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9454-9357>.

Evgeniya V. Broitman – MD, Head of the ART Department, Clinical Hospital «Avicenna», MD Medical Group, Novosibirsk, Russia.

Maria A. Ganikhina – MD, Reproductologist, Head of the IVF Department, Clinical Hospital «Mother and Child», MD Medical Group, Tyumen, Russia.

Elena N. Mayasina – MD, PhD, Vice Director General for Clinical Care, Reproductologist, Clinical Institute of Reproductive Medicine, Ekaterinburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3387-819X>.

Liliya F. Iskhakova – MD, Reproductologist, Clinical Hospital «Mother and Child», MD Medical Group, Ufa, Russia.

Konstantin Yu. Boyarskiy – MD, PhD, Head of the Department of Reproduction and Family Planning, «Genesis» Reproduction Centre, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Davydov Pediatric Faculty, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-1567>.

Elena N. Ovsyannikova – MD, Reproductologist, Clinical Hospital «Mother and Child», MD Medical Group, Samara, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8124-4167>.

Zarema B. Barakoeva – MD, PhD, Reproductologist, «AltraVita» Human Reproduction Clinic, Moscow, Russia.

Sergey V. Nikitin – MD, PhD, Head of the ART Department, Clinic «Mother and Child», MD Medical Group, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3024-4121>.

Ivan A. Bendusov – MD, Head of the ART Department, Clinic «Mother and Child» South-West, MD Medical Group, Moscow, Russia.

Yulia A. Fetisova – MD, Reproductologist, IVF Department, Clinical Hospital (Perinatal Center on Sevastopolskiy), MD Medical Group, Moscow, Russia.

Marina A. Yudina – MD, PhD, Obstetrician-Gynecologist, Clinic «Mother and Child», MD Medical Group, Nizhny Novgorod, Russia.

Elena S. Tararashkina – MD, Reproductologist, IVF Department, Clinical Hospital (Perinatal Center on Sevastopolskiy), MD Medical Group, Moscow, Russia.

Diana T. Khetagurova – MD, Postgraduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9972-5287>.

Dmitry V. Blinov – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinical Hospital, MD Medical Group, Moscow Region, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Scopus Author ID: 6701744871. Researcher ID: E-8906-2017. RSCI: 9779-8290.

Mikhail A. Polzikov – PhD (Chemistry), Director General, IVFarma LLC, Moscow, Russia. E-mail: mikhail.polzikov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5345-0230>. Scopus Author ID: 10139451800.