

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293054 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.02.14

(51) Int. Cl. A61K 38/24 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.05.28

(54) КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ НР-hMG, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ
БЕСПЛОДИЯ

(31) 63/032,430; 20182800.1

(32) 2020.05.29; 2020.06.29

(33) US; EP

(86) PCT/EP2021/064376

(87) WO 2021/239961 2021.12.02

(71) Заявитель:
ФЕРРИНГ Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Хейзер Патрик, Фостер Эрик (US)

(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к улучшенной вспомогательной репродуктивной технологии для женщин, у которых спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, которая предусматривает нацеливание на достижение порогового уровня hCG в сыворотке крови к последнему дню стимуляции.

202293054

A1

A1

202293054

КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ НР НМГ, ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение, описываемое в данном документе, относится к вспомогательной репродуктивной технологии. В частности, в данном документе описываются композиции и способы лечения бесплодия, в том числе способы контролируемой стимуляции яичников, которые могут быть особенно пригодными для женщин, у которых спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Процедуры вспомогательной репродуктивной технологии (ART) обычно включают стимуляцию развития и созревания яйцеклеток, забор яйцеклеток из яичников женщины, соединение их со сперматозоидами *in vitro* и перенос их в матку женщины (донора или другой женщины). Успеху ART препятствуют материнские и перинатальные риски, связанные со стимуляцией развития и созревания яйцеклетки, такие как синдром гиперстимуляции яичников (OHSS) и внематочная беременность. Другие проблемы, возникающие при ART, связаны с получением качественных эмбрионов и зуплоидных бластоцист для поддержания частоты продолжающейся беременности и частоты живорождения.

Для контролируемой стимуляции яичников (COS) использовались гонадотропины, такие как менотропин (например, менопаузальный гонадотропин человека или hMG), фолликулостимулирующий гормон (FSH) и лютеинизирующий гормон (LH), и совсем недавно стали использовать высокоочищенный менотропин (HP-hMG) и рекомбинантный FSH человека (rFSH). HP-hMG обеспечивает активность FSH и экзогенного LH, в основном в форме хорионического гонадотропина человека (hCG). Эффективность протоколов стимуляции яичников может быть повышена с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона (GnRH) длительного действия или антагонистов GnRH для контроля цикла. См., например, Devroey *et al.*, *Fertility and Sterility* 97: 561-71 (2012). Ziebe *et al.*, *Human Reproduction* 22(9) 2404-13 (2007), сообщили, что применение HP-hMG по сравнению с rFSH может повлиять на морфологию эмбрионов, и отметили улучшение показателей имплантации, частоты продолжающейся беременности и живорождения среди эмбрионов высшего качества (на основании визуальной оценки), полученных при

стимуляции с помощью HP-hMG по сравнению с rFSH (GONAL-F), полученным из клеток яичника китайского хомячка (клеток CHO).

Поскольку ответы пациентов на стимуляцию яичников сильно варьируют, виды лечения зачастую подбирают индивидуально. Например, индивидуализация может быть основана на спрогнозированном ответе яичников на стимуляцию гонадотропином, при этом предполагается плохой, нормальный или высокий ответ. К пациентам с высокой степенью ответа яичников обычно относят женщин, у которых образуется большое количество развивающихся фолликулов после стандартного протокола контролируемой стимуляции яичников (COS). Хотя такие пациенты обычно считаются хорошими кандидатами для ART, высокая степень ответа яичников может быть связана с более низкой частотой имплантации и более высокой частотой выкидышей, что тем самым снижает шанс на успешный исход по сравнению с нормальным ответом яичников. Эти пациенты с высокой степенью ответа также подвержены большому риску развития OHSS и связанных с ним осложнений.

Усилия по разработке усовершенствованных способов ART для пациентов, у которых спрогнозирована высокая степень ответа, включают изучение более мягких протоколов стимуляции. Например, Rubio *et al.*, *Human Reproduction* 25(9): 2290-97 (2010), сообщили, что снижение дозы гонадотропина, вводимого пациентам, у которых спрогнозирована высокая степень ответа, может улучшить частоту оплодотворения и качество эмбрионов, хотя более низкие дозы приводили к получению меньшего количества ооцитов. При других попытках рассматривался вопрос о том, влияет ли на результаты конкретный используемый гонадотропин. Например, La Marca *et al.*, *Fertility and Sterility* O-169 (2012), сообщили, что среди пациентов, у которых спрогнозирована высокая степень ответа (субъектов, характеризующихся АМН, который больше или равняется 5,2 нг/мл) в группе со стимуляцией с помощью rFSH, полученного из клеток CHO (GONAL-F), было получено значительно больше ооцитов, но частота живорождения за цикл была значительно ниже по сравнению с группой со стимуляцией с помощью HP-hMG (20% против 33% в клиническом исследовании MERIT "агонист длительного действия"; 23% против 34% в испытании MEGASET "антагонист").

Сохраняется необходимость в улучшенных способах вспомогательных репродуктивных технологий, особенно для женщин, у которых спрогнозирована высокая степень ответа на контролируемую стимуляцию яичников.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Композиции и способы, описываемые в данном документе, основаны на удивительном и неожиданном открытии того, что у субъектов, получавших лечение с помощью HP-hMG и характеризующихся прогнозом высокой степени ответа, hCG в сыворотке крови в последний день стимуляции является важным прогностическим фактором вероятности живорождения, при этом более высокий уровень hCG в сыворотке крови коррелирует с более высокой вероятностью живорождения. Другими словами, композиции и способы, описанные в данном документе, основаны на удивительном и неожиданном открытии того, что определение уровня hCG в сыворотке крови на средней фолликулярной стадии стимуляции и корректировка дозы HP-hMG для достижения целевого уровня hCG в сыворотке крови в последний день стимуляции ассоциируется с более высокой вероятностью живорождения.

В данном документе представлены способы лечения бесплодия путем контролируемой стимуляции яичников у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, включающие отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения отобранному пациенту HP-hMG при начальной суточной дозе от 75 МЕ до 225 МЕ; на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы; и необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового. Как правило, пациент не является ановуляторным пациентом. Возраст пациента может составлять 21-35 лет и его BMI может составлять 18-30 кг/м² в начале лечения. Способ может включать увеличение суточной дозы HP-hMG, если уровень hCG в сыворотке крови пациента ниже целевого порогового уровня средней фолликулярной фазы. Способ может включать увеличение суточной дозы HP-hMG на 75 МЕ/сутки, если уровень hCG в сыворотке крови пациента ниже целевого порогового уровня средней фолликулярной фазы. Способ может включать поддержание суточной дозы HP-hMG, если уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы. Целевой пороговый уровень средней фолликулярной фазы hCG в сыворотке крови может составлять больше или равняться 1,5 мМЕ/мл. Средняя фолликулярная стадия контролируемой стимуляции яичников может быть выбрана из дня

5 стимуляции, дня 6 стимуляции и дня 7 стимуляции. Начальная суточная доза HP-hMG может составлять 150 МЕ/сутки. Способ может дополнительно предусматривать введение антагониста гонадотропин-рилизинг гормона (антагониста GnRH), начиная с дня 6 стимуляции. Способ может дополнительно предусматривать обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов путем введения хорионического гонадотропина человека (hCG) или агониста гонадотропин-рилизинг гормона (агониста GnRH), необязательно дополненного hCG. Способ может дополнительно предусматривать (a) извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты(бластоцист), необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; (b) извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной или нескольких или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку; (c) извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких ооцитов, оплодотворение одного или нескольких или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или (d) извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение одного или нескольких или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной или нескольких или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

Также в данном документе представлены способы лечения бесплодия путем контролируемой стимуляции яичников у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, включающие отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения отобранному пациенту HP-hMG при начальной суточной дозе от 75 МЕ до 225 МЕ; на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы; и необязательно введение hCG пациенту на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового. Способ может включать введение hCG при суточной дозе 5-60 МЕ/сутки или эквивалентной ей, если уровень hCG в сыворотке крови пациента ниже целевого порогового уровня средней фолликулярной фазы.

Также в данном документе представлены способы лечения бесплодия путем контролируемой стимуляции яичников у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, включающие отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения отобранному пациенту rFSH при суточной дозе, эффективной для контролируемой стимуляции яичников; начиная со средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников, введение hCG пациенту при суточной дозе 5-60 МЕ/сутки или эквивалентной ей.

Также в данном документе представлены композиции, содержащие HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки); на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней

фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, если уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на заданном пороговом уровне hCG в сыворотке крови или выше такового при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения. Заданный пороговый уровень hCG в сыворотке крови при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения, может быть выбран из 1,5-2,0 мМЕ/мл, более предпочтительно 1,8 мМЕ/мл.

Также в данном документе представлены композиции, содержащие HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, для повышения вероятности живорождения после переноса свежего или замороженного эмбриона, где лечение предусматривает отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки); на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, если уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на заданном пороговом уровне hCG в сыворотке крови или выше такового при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения. Заданный пороговый уровень hCG в сыворотке крови при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения, может быть выбран из 1,5-2,0 мМЕ/мл, более предпочтительно 1,8 мМЕ/мл.

Также в данном документе представлены композиции, содержащие HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение

контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG отобранному пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки); на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG (например, на 75 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового.

Также в данном документе представлены композиции, содержащие HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, для повышения вероятности живорождения после переноса свежего или замороженного эмбриона, где лечение предусматривает отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG отобранному пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки); на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG (например, на 75 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового.

В отношении любой из композиций для применения, изложенного в данном документе, пациент может характеризоваться уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) до лечения/стимуляции; при этом лечение может дополнительно включать до стимуляции идентификацию пациента, как характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л

(больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл); при этом пациент не является ановуляторным пациентом; возраст пациента составляет 21-35 лет, и/или ВМІ пациента составляет 18-30 кг/м² в начале лечения.

В любой из композиций HP-hMG для применения, изложенного в данном документе, композиция может содержать 75-450 МЕ HP-hMG, и контролируемая стимуляция яичников может включать введение HP-hMG при начальной дозе 75-225 МЕ hMG в сутки, предпочтительно 150 МЕ/сутки, например, от дня 1 до по меньшей мере дня 5 стимуляции.

В любой из композиций HP-hMG для применения, изложенного в данном документе, лечение бесплодия может повышать вероятность живорождения по сравнению с лечением рекомбинантным FSH, полученным из клеток CHO.

В любой из композиций для применения, изложенного в данном документе, лечение может дополнительно включать обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов путем введения hCG или агониста GnRH, необязательно дополненного hCG, и/или введения антагониста GnRH, начиная с дня 6 стимуляции.

В любой из композиций для применения, изложенного в данном документе, лечение может дополнительно включать (а) извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты(бластоцист), необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или (b) извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной или нескольких или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку; или (с) извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких ооцитов, оплодотворение одного или нескольких или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты,

необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или (d) извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение одного или нескольких или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной или нескольких или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

Также представлена композиция, содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия, как описано в данном документе. Также представлена композиция, содержащая hCG, для применения в лечении бесплодия, как описано в данном документе. Также представлена композиция, содержащая rFSH, для применения в лечении бесплодия, как описано в данном документе.

Также представлен HP-hMG для применения в получении лекарственного препарата для лечения бесплодия, как описано в данном документе. Также представлен hCG для применения в получении лекарственного препарата для лечения бесплодия, как описано в данном документе. Также представлен rFSH для применения в получении лекарственного препарата для лечения бесплодия, как описано в данном документе.

Вышеприведенное общее описание является иллюстративным и пояснительным и предназначено для дальнейшего объяснения настоящего изобретения. Для глубокого понимания настоящего изобретения приводится ссылка на следующее подробное описание. Другие цели, преимущества и новые признаки будут очевидны специалистам в данной области из следующего подробного описания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В данном документе описаны способы вспомогательной репродуктивной технологии, например, способы лечения бесплодия. В частности, в данном документе описаны способы контролируемой стимуляции яичников (COS), которые могут быть особенно применимы для женщин, у которых спрогнозирована высокая степень ответа яичников на

контролируемую стимуляцию яичников. Как показано в примере 1, способы применимы для повышения вероятности живорождения, например, для повышения частоты живорождения.

Настоящее изобретение основано на неожиданном открытии авторами настоящего изобретения того, что у субъектов, характеризующихся прогнозом высокой степени ответа, уровень hCG в сыворотке крови в последний день контролируемой стимуляции яичников является значимым прогностическим фактором вероятности живорождения, при этом более высокий уровень hCG в сыворотке крови коррелирует с более высокой вероятностью живорождения. Как показано ниже в примере 1, при увеличении уровня hCG на 1 мМЕ/мл возможность живорождения у получавших лечение с помощью HP-hMG субъектов увеличивалась на 38%. Это первое сообщение о подобном эффекте у пациентов, у которых спрогнозирована высокая степень ответа. Arce и Smitz, *Human Fertility*, 14(3): 192-99 (2011), сообщают о ретроспективном анализе пациентов с нормогонадотропным ановуляторным бесплодием, получавших лечение с помощью HP-hMG или rFSH (GONAL-F) по низкодозовому поэтапному протоколу, в котором установили, что уровень hCG в сыворотке крови в конце стимуляции положительно ассоциирован с исходом лечения у пациентов с нормогонадотропным ановуляторным бесплодием. Arce и Smitz, *Gynecol. Endocrinol.* 29(1): 46-50 (2013), сообщают о ретроспективном анализе получавшей HP-hMG группы по протоколу агониста GnRH длительного действия у женщин с регулярными менструальными циклами 21-35 дней и трубным фактором или необъяснимым бесплодием или партнеров с легкими аномалиями сперматозоидов, в котором установили, что hCG в сыворотке крови в день 6 стимуляции положительно ассоциирован с исходом лечения в этой подгруппе пациентов. Однако до настоящего изобретения не прогнозировалось и не сообщалось о влиянии hCG в сыворотке крови на исход лечения для овулирующих женщин, у которых спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников.

Таким образом, в соответствии с некоторыми аспектами в данном документе описаны композиции и способы для повышения вероятности живорождения путем достижения порогового уровня hCG в сыворотке крови в последний день стимуляции посредством введения дозы HP-hMG, например, путем определения уровня hCG в сыворотке крови на средней фолликулярной стадии стимуляции с помощью HP-hMG и корректировки введения дозы HP-hMG для достижения целевого уровня hCG в сыворотке крови в последний день стимуляции. Без ограничения какой-либо теорией считают, что результаты, обсуждаемые в данном документе, позволяют предположить, что hCG,

полученный из (например, обеспеченный с помощью) HP-hMG, положительно влияет на вероятность живорождения при использовании в контролируемой стимуляции яичников пациентов с спрогнозированной высокой степенью ответа, особенно по сравнению с пациентами, получающими лечение с помощью полученного из клеток CHO rFSH в качестве гонадотропина.

Также в данном документе описаны композиции и способы повышения вероятности живорождения путем достижения порогового уровня hCG в сыворотке крови в последний день стимуляции посредством введения дозы hCG, например, путем введения hCG, начиная со средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников с помощью HP-hMG или rFSH, для достижения целевого уровня hCG в сыворотке крови в последний день стимуляции.

Определения

Технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют значения, обычно понимаемые специалистом в области вспомогательной репродуктивной технологии, к которой относится настоящее изобретение, если не указано иное. В данном документе приведены ссылки на различные методологии, известные специалистам в данной области техники. Если не указано иное, любые подходящие материалы и/или способы, известные специалистам в данной области, можно применять для осуществления настоящего изобретения. Однако, описаны конкретные материалы и способы. Материалы, реагенты и т. п., на которые приводится ссылка в нижеизложенных описании и примерах, можно получить из коммерческих источников, если не указано иное.

Используемые в данном документе формы единственного числа обозначают как единственное, так и множественное число, если явно не указана только форма единственного числа.

Используемый в данном документе термин "приблизительно" означает, что число или диапазон не ограничены точным числом или установленным диапазоном, но охватываются диапазоны около изложенного числа или диапазона, которые будут понятны специалистам в данной области техники в зависимости от контекста, в котором число или диапазон используются. Если иное не очевидно из контекста или условного обозначения в данной области техники, "приблизительно" означает до плюс или минус 10% конкретного значения.

Используемый в данном документе термин "ановуляторная" или "ановуляция" относится к пациенту, яичники которого не выделяют ооцит во время менструального цикла. Таким образом, овуляция не происходит. Хроническая ановуляция является распространенной причиной бесплодия. В целом, пациент для описываемых в данном документе композиций и способов не является ановуляторным пациентом.

Как используется в данном документе, "продолжающаяся беременность" относится к беременности с жизнеспособным плодом и определяемым сердцебиением плода на 10-11 неделе беременности, например, на 8-9 неделе после переноса бластоцисты/эмбриона.

Как используется в данном документе "клиническая беременность" относится к беременности и определяемому сердцебиению плода на 5-6 неделе беременности, например, на 3-4 неделе после переноса бластоцисты/эмбриона.

Как используется в данном документе, "женщина" относится к взрослому человеку женского пола. Как правило, женщина, получающая лечение в соответствии с композициями и способами, описанными в данном документе, в возрасте 35 лет или моложе характеризуется уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) при измерении с использованием анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано в Arce *et al.*, *Fertility u Sterility* 99: 1644-53 (2013), или эквивалентный уровень АМН, определенный другим способом, и BMI 30 кг/м^2 или меньше. В некоторых вариантах осуществления женщину, получающую лечение в соответствии с композициями и способами, описанными в данном документе, до лечения идентифицируют как женщину в возрасте 21-35 лет. В некоторых вариантах осуществления женщину, получающую лечение в соответствии с композициями и способами, описанными в данном документе, до лечения идентифицируют как женщину в возрасте 35 лет или моложе, или 34 года или моложе. В некоторых вариантах осуществления женщину, получающую лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, до лечения идентифицируют как женщину в возрасте 21-34 года, или 21-33 года, или 21-32 года, или 21-31 год. В некоторых вариантах осуществления женщину, получающую лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, до лечения идентифицируют как имеющую BMI $18-30 \text{ кг/м}^2$. В некоторых вариантах осуществления женщину, получающую лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, до лечения идентифицируют как имеющую BMI 38 кг/м^2 или меньше, 36 кг/м^2 или меньше, 34 кг/м^2 или меньше, 32 кг/м^2 или меньше, 30 кг/м^2 или меньше, или 28 кг/м^2 или меньше,

например, BMI 18-38, 18-36, 18-34, 18-32, 18-30 или 18-28 кг/м². В некоторых вариантах осуществления женщину, получающую лечение в соответствии со способами, описанными в данном документе, идентифицируют как имеющую BMI 18-25 кг/м², 18-26 кг/м², 18-27 кг/м², 18-28 кг/м², 18-29 кг/м² или 18-30 кг/м².

Как используется в данном документе, субъекты, классифицируемые как "характеризующиеся прогнозом высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников" или как "пациенты, у которых спрогнозирована высокая степень ответа", относятся к женщинам, у которых, вероятно, образуется большое количество фолликулов или ооцитов в соответствии со стандартным протоколом контролируемой стимуляции яичников (COS), например, к женщинам с более чем средней вероятностью производства 15 или более ооцитов. Женщины могут быть идентифицированы как характеризующиеся прогнозом высокой степени ответа, если у них образовывалось 15 или больше ооцитов в предыдущем цикле ART, например, при предыдущем лечении с помощью COS. В качестве дополнения или альтернативы, женщины могут быть идентифицированы как характеризующиеся прогнозом высокой степени ответа, если считается, что они подвержены риску развития OHSS. В качестве дополнения или альтернативы женщины могут быть идентифицированы как характеризующиеся прогнозом высокой степени ответа, если у них уровень антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл), например, уровень АМН в сыворотке крови больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) при измерении с использованием анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано в Arce *et al.*, *Fertility and Sterility* 99: 1644-53 (2013), или эквивалентный уровень АМН, определенный другим способом.

Используемый в данном документе термин "менотропин", как используется в данном документе, включает менопаузальный гонадотропин человека или "hMG", в том числе "высокоочищенный менотропин" или "HP-hMG". Используемые в данном документе термины "высокоочищенный менотропин" и "HP-hMG" относятся к высокоочищенному продукту hMG, который включает активность как фолликулостимулирующего гормона (FSH), так и лютеинизирующего гормона (LH), управляемого хорионическим гонадотропином человека (hCG), в том числе к продуктам hMG, в которых большая часть активности LH обеспечивается hCG, включая продукты, в которых 90% или больше или 95% или больше активности LH обеспечивается hCG. См., например, Foutouh *et al.*, *Reproductive BioMed. Online*, 14(2): 145-47 (2007); Wolfenson *et al.*, *Reprod. BioMed. Online*, 10(4): 442-54 (2005). В некоторых вариантах осуществления HP-hMG представляет собой

продукт HP-hMG, доступный под торговой маркой MENOPUR® от компании Ferring Pharmaceuticals, Inc., который включает активность FSH и управляемого hCG LH, где 95% или больше активности LH обеспечивается hCG (гипофизарным hCG), как определено с помощью иммунореактивности. См., например, Arce и Smitz, *Human Fertility*, 14(3): 192-99 (2011). После восстановления для использования один флакон MENOPUR® (75 ME HP-hMG) содержит 75 ME активности FSH и 75 ME активности LH, при этом hCG обеспечивает приблизительно 70 ME активности LH.

Используемый в данном документе термин "агонист GnRH" включает агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), таких как бусерелин (например, SUPRECUR®), лейпрорелин (например, лейпролида ацетат, например, LUPRON®), нафарелин (например, SYNAREL®) и трипторелин (например, TRELSTAR®).

Используемый в данном документе термин "антагонист GnRH" включает антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH), таких как ганиреликса ацетат (например, ORGALUTRAN®) и цетрореликса ацетат (например, CETROTIDE®), которые блокируют действие GnRH путем конкурентного блокирования рецепторов GnRH на гипофизарных гонадотрофах и, таким образом, предотвращают продуцирование/высвобождение гонадотропина и преждевременную овуляцию (выход яйцеклеток).

Используемая в данном документе фраза "эффективное количество" относится к дозировке, определенной для обеспечения конкретного фармакологического эффекта, для которого лекарственное средство вводится субъекту, нуждающемуся в таком лечении. Следует подчеркнуть, что терапевтически эффективное количество не всегда будет эффективно при лечении состояний, описанных в данном документе, у данного пациента, даже если такая дозировка считается специалистами в данной области терапевтически эффективным количеством. Исключительно в целях удобства иллюстративные дозировки и терапевтически эффективные количества предусмотрены ниже в отношении взрослых субъектов-людей женского пола. Специалист в данной области техники может регулировать такие количества в соответствии со стандартными практиками, как это необходимо для лечения конкретного субъекта и/или состояния/заболевания.

Способы вспомогательной репродуктивной технологии

Описанные в данном документе способы лечения являются пригодными в любых способах репродуктивной технологии, которые включают контролируемую стимуляцию яичников (COS), например, для оплодотворения *in vitro*, в том числе оплодотворения *in*

in vitro путем интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ICSI), в способах, включающих перенос свежих оплодотворенных яйцеклеток (например, blastocyst/эмбрионов), в способах, включающих замораживание оплодотворенных яйцеклеток для последующей имплантации, и в способах, включающих замораживание неоплодотворенных ооцитов для последующего оплодотворения.

Как отмечено выше, в соответствии с некоторыми аспектами в настоящем изобретении предусматриваются способы репродуктивной технологии, включающие применение высокоочищенного продукта менотропина (HP-hMG), который включает как активность FSH, так и активность LH, управляемого hCG, в качестве гонадотропина для COS у женщин, у которых спрогнозирована высокая степень ответа яичников на COS, и которые подвергаются COS. Как также отмечено выше, для целей композиций и способов, раскрытых в данном документе, женщины могут быть идентифицированы как имеющие прогноз высокой степени ответа яичников на COS, на основании наличия высокой степени ответа яичников в предыдущем цикле ART, например, при предыдущем лечении с помощью COS, или если у них уровень антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл), например, уровень АМН в сыворотке крови больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл), при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано в Arce *et al.*, *Fertility and Sterility* 99: 1644-53 (2013), или эквивалентный уровень АМН, определенный другим способом. Уровни АМН в сыворотке крови являются суррогатным маркером функционального резерва фолликулов яичников, и сообщалось о положительной корреляции между уровнями АМН в сыворотке крови и ответом яичников (например, выходом ооцитов). *Id.* В соответствии с композициями и способами, описываемыми в данном документе, женщин обычно идентифицируют как характеризующихся прогнозом высокой степени ответа на основании уровня АМН в сыворотке крови.

Таким образом, в соответствии с некоторыми аспектами способ лечения вспомогательной репродуктивной технологии, описанный в данном документе, предусматривает проведение контролируемой стимуляции яичников у женщины, у которой спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников с применением HP-hMG для стимуляции развития фолликулов, определение уровня hCG в сыворотке крови во время стимуляции и корректировку введения дозы HP-hMG для достижения целевого уровня hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день. Более конкретно, композиции и способы, описываемые в данном

документе, относятся к лечению бесплодия путем контролируемой стимуляции яичников у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, предусматривающему отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения отобранному пациенту HP-hMG при начальной суточной дозе, например, от 75 МЕ до 225 МЕ; на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников, определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы; и необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового. В любых вариантах осуществления, описываемых в данном документе, HP-hMG может представлять собой MENOPUR®.

Способы лечения могут предусматривать перед проведением контролируемой стимуляции яичников идентификацию пациента (например, женщины), у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, например, характеризующегося уровнем АМН в сыворотке крови, составляющим больше $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л или равным таковому (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл), при измерении с помощью анализа Beckmann-Coulter Gen 2, или сопоставимым уровнем АМН, измеренным другим способом. Таким образом, способ лечения с помощью вспомогательной репродуктивной технологии, описанный в данном документе, может предусматривать выбор женщины, идентифицированной как имеющей прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, и проведение контролируемой стимуляции яичников, как кратко описано выше и более подробно описано ниже. Способ может дополнительно предусматривать перед проведением контролируемой стимуляции яичников определение того, что у женщины спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, например, путем определения того, что женщина характеризуется уровнем АМН в сыворотке крови, составляющим больше $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л или равным таковому (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл), при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2, или сопоставимым уровнем АМН, измеренным другим способом. В любых вариантах осуществления женщина может характеризоваться уровнем или может быть идентифицирована как характеризующаяся уровнем АМН в сыворотке крови, составляющим больше $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л или равным таковому (больше или равняется

5,0 ± 0,2 нг/мл) при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2, или сопоставимым уровнем АМН, измеренным другим способом. В любых вариантах осуществления пациент (например, женщина) не является ановуляторной женщиной.

В соответствии с некоторыми аспектами, способы включают введение HP-hMG субъекту в количестве, эффективном для стимуляции развития фолликулов, например, от приблизительно 75 МЕ/сутки до приблизительно 450 МЕ/сутки, в том числе 150 МЕ/сутки или 225 МЕ/сутки. Введение HP-hMG обычно начинают в день 2 или день 3 менструального цикла пациента, так что день лечения 1 (также упоминаемый в данном документе как день 1 стимуляции) приходится на день 2 или день 3 менструального цикла пациента. Введение HP-hMG продолжают ежедневно до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов, в течение общего периода стимуляции от приблизительно 1 до приблизительно 20 дней, обычно в течение общего периода стимуляции от 8 до 12 дней, более конкретно обычно в течение приблизительно 9-11 дней, в том числе приблизительно 10 дней.

HP-hMG можно вводить при дозе от приблизительно 75 МЕ/сутки до приблизительно 450 МЕ/сутки, в том числе 75 МЕ/сутки, 150 МЕ/сутки, 225 МЕ/сутки, 300 МЕ/сутки, 375 МЕ/сутки или 450 МЕ/сутки, которую можно корректировать в течение периода стимуляции. Как правило, начальная доза HP-hMG составляет 150 МЕ/сутки, но может варьировать от 75 МЕ/сутки до 225 МЕ/сутки. Фармацевтические композиции, содержащие HP-hMG, являются коммерчески доступными, например, продукт MENOPUR®, продаваемый компанией Ferring Pharmaceuticals, Inc, который составлен для подкожного введения.

Из уровня техники известно, что введение дозы гонадотропина (например, увеличение или уменьшение дозы HP-hMG или rFSH) во время периода стимуляции корректируется на основании ответа яичников (фолликулярного) субъекта, который можно оценить, например, с помощью трансвагинального ультразвукового исследования (TVUS) и уровней эстрадиола в сыворотке крови. Например, известно, что введение дозы гонадотропина корректируется в течение периода стимуляции, когда у пациента один или оба показателя – уровень эстрадиола в сыворотке крови и количество фолликулов более 12 мм – оказываются слишком низкими или слишком высокими. Такая оценка и корректировка могут быть проведены в любое время в течение периода стимуляции,

обычно в течение середнефолликулярной стадии стимуляции, как правило, при стимуляции на 5-й, 6-й или 7-й день.

В соответствии с некоторыми аспектами композиций и способов, раскрываемых в данном документе, введение дозы HP-hMG (в качестве дополнения или альтернативы) корректируют в течение периода стимуляции (например, на средней фолликулярной стадии стимуляции) на основании уровня hCG в сыворотке крови пациента. Таким образом, уровень hCG в сыворотке крови пациента определяют в течение периода стимуляции (например, на средней фолликулярной стадии стимуляции) и, если уровень hCG в сыворотке крови ниже целевого уровня (например, ниже целевого уровня средней фолликулярной фазы), то дозу HP-hMG увеличивают (например, если увеличение дозы не противопоказано другими факторами безопасности, такими как высокий ответ яичников). Такая оценка и корректировка могут быть проведены в любое время в течение периода стимуляции, что повлияет на уровень hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день, например, на средней фолликулярной стадии стимуляции, обычно после 4-6 дней стимуляции, например, при стимуляции на 5-й, 6-й или 7-й день, в том числе при стимуляции в день 6.

hCG в сыворотке крови может быть определен любым способом, известным в уровне техники, в том числе с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) или электрохемилюминесцентного иммуноанализа, известного в уровне техники. В некоторых вариантах осуществления hCG в сыворотке крови измеряют с помощью ELISA с нижним пределом выявления hCG 0,5 мМЕ/мл. В некоторых вариантах осуществления hCG в сыворотке крови измеряют с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа с нижним пределом выявления hCG 0,1 мМЕ/мл. hCG в сыворотке крови обычно измеряют с применением образца крови, взятого у пациента по меньшей мере через 8 часов после введения самой последней дозы HP-hMG.

В соответствии с композициями и способами, описываемыми в данном документе, целевой пороговый уровень hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день может составлять от 1,5 до 2,0 мМЕ/мл. Целевой пороговый уровень средней фолликулярной фазы hCG в сыворотке крови выбирают для достижения целевого для последнего дня порогового уровня hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день. В некоторых вариантах осуществления целевой пороговый уровень hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день больше или равняется 1,8 мМЕ/мл (1,8 МЕ/л). В соответствии с такими вариантами осуществления, целевой уровень средней

фолликулярной фазы hCG в сыворотке крови (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) выбирается для достижения целевого для последнего дня порогового уровня hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день и, таким образом, может, например, быть больше или равняться 1,4 мМЕ/мл, больше или равняться 1,5 мМЕ/мл, больше или равняться 1,6 мМЕ/мл или больше или равняться 1,7 мМЕ/мл, например, больше или равняться 1,5 мМЕ/мл. В некоторых вариантах осуществления целевой пороговый уровень hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день больше или равняется 2,0 мМЕ/мл (2,0 МЕ/л). В соответствии с такими вариантами осуществления, целевой уровень средней фолликулярной фазы hCG в сыворотке крови (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) может, например, быть больше или равняться 1,6 мМЕ/мл, больше или равняться 1,7 мМЕ/мл, больше или равняться 1,8 мМЕ/мл или больше или равняться 1,9 мМЕ/мл, и выбран для достижения целевого для последнего дня порогового уровня hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день. В некоторых вариантах осуществления целевой пороговый уровень hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день больше или равняется 1,5 мМЕ/мл (1,5 МЕ/л). В соответствии с такими вариантами осуществления, целевой уровень средней фолликулярной фазы hCG в сыворотке крови (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) может, например, быть больше или равняться 1,2 мМЕ/мл, больше или равняться 1,3 мМЕ/мл или больше или равняться 1,4 мМЕ/мл, и выбран для достижения целевого для последнего дня порогового уровня hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день. В конкретных вариантах осуществления целевой пороговый уровень hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день больше или равняется 1,8 мМЕ/мл (1,8 МЕ/л), и целевой уровень средней фолликулярной фазы hCG в сыворотке крови (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) больше или равняется 1,5 мМЕ/мл.

Таким образом, в соответствии с некоторыми аспектами, способ лечения с помощью вспомогательной репродуктивной технологии, описанный в данном документе, предусматривает проведение контролируемой стимуляции яичников у пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа, путем введения суточной дозы HP-hMG, эффективной для стимуляции развития фолликулов, и на средней фолликулярной стадии периода стимуляции (например, в день 6 стимуляции) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл), и необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом

пороговом уровне средней фолликулярной фазы (например, увеличение суточной дозы HP-hMG, если уровень hCG в сыворотке крови пациента ниже целевого порогового уровня средней фолликулярной фазы). Суточная доза HP-hMG может быть увеличена с шагом, например, 37,5 МЕ/сутки или 75 МЕ/сутки, обычно с шагом 75 МЕ/сутки. Увеличенная суточная доза может быть продолжена в течение оставшегося периода стимуляции (например, если продолжение увеличенной дозы не противопоказано другими факторами безопасности, такими как высокая степень ответа яичников).

В некоторых вариантах осуществления уровень hCG в сыворотке крови пациента может быть определен повторно (например, через 1-3 дня после первого определения), и способ может дополнительно предусматривать необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом уровне, где целевой уровень для последующего определения выбирают для достижения целевого для последнего дня порогового уровня hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день (который, например, больше или равняется 1,5, или больше или равняется 1,6, или больше или равняется 1,7 мМЕ/мл для целевого для последнего дня порогового уровня, составляющего 1,8 мМЕ/мл). Суточная доза HP-hMG может быть увеличена с шагом, например, 37,5 МЕ/сутки или 75 МЕ/сутки, обычно с шагом 75 МЕ/сутки. Увеличенная суточная доза может быть продолжена в течение оставшегося периода стимуляции (например, если продолжение увеличенной дозы не противопоказано другими факторами безопасности, такими как высокая степень ответа яичников).

Необязательно способы лечения могут предусматривать определение уровня hCG в сыворотке крови на других стадиях периода стимуляции, в том числе до стимуляции и/или при стимуляции в последний день.

При определении уровня hCG в сыворотке крови на средней фолликулярной стадии периода стимуляции и увеличении суточной дозы HP-hMG, если уровень hCG в сыворотке крови ниже целевого порогового уровня средней фолликулярной фазы, то описываемые в данном документе способы лечения предназначены для достижения целевого порогового уровня hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день, который, как определили авторы настоящего изобретения, в значительной степени прогнозирует живорождение. Действительно, на основании результатов, представленных в примере 1, неожиданно и с удивлением установили, что пациенты с прогнозируемым высоким уровнем hCG в сыворотке крови, составляющим больше или равняется

1,8 мМЕ/мл при стимуляции в последний день, характеризовались вероятностью живорождения более 85%, а пациенты с уровнем hCG в сыворотке крови, меньшим чем 1,8 мМЕ/мл при стимуляции в последний день, характеризовались вероятностью живорождения менее 25%. Кроме того, как сообщается в примере 1 ниже, неожиданно и с удивлением установили, что увеличение уровня hCG в сыворотке крови на каждую 1 мМЕ/мл при стимуляции в последний день увеличивает вероятность живорождения на 38%.

В соответствии с известными протоколами, гонадотропин (например, HP-hMG) вводят ежедневно до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов. Например, гонадотропин (например, HP-hMG) можно вводить до тех пор, пока не разовьются три фолликула диаметром больше или равным 17 мм, что может быть определено с помощью TVUS. Как правило, максимальный период введения дозы гонадотропина (период стимуляции) составляет 20 дней, при этом типичный период введения дозы составляет 8-12 дней, более конкретно, как правило, приблизительно 9-11 дней, в том числе приблизительно 10 дней.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения включают введение антагониста GnRH в течение части периода введения гонадотропина (например, HP-hMG). Например, антагонист GnRH можно вводить, как только ведущий фолликул достигнет 14 мм в диаметре, и продолжать в течение оставшейся части периода введения гонадотропина (например, HP-hMG). Например, антагонист GnRH можно вводить при стимуляции, начиная с 5-го, или 6-го, или 7-го дня (например, при стимуляции с дня 6), и продолжать в течение оставшегося периода введения гонадотропина (например, HP-hMG). Если антагонистом GnRH является ганиреликса ацетат (такой как ORGALUTRAN®), то типичная доза составляет 0,25 мг/сутки, вводимая подкожно.

В других вариантах осуществления способы лечения включают введение агониста GnRH перед проведением контролируемой стимуляции яичников, например, введение трипторелина (обычно при 0,1 мг/сутки подкожно) или лейпрорелина (например, лейпролида ацетата, например, LUPRON®) перед проведением контролируемой стимуляции яичников.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения дополнительно предусматривают обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов. Например, при достижении желаемого уровня продуцирования фолликулов обеспечение запуска окончательного

созревания фолликулов можно стимулировать способами, известными в уровне техники, например, путем болюсной инъекции хорионического гонадотропина человека (hCG). Например, стимуляцию окончательного созревания фолликулов можно проводить у пациента с 3 или более фолликулами диаметром больше или равным 17 мм каждый и, как правило, уровнями эстрадиола (E2), меньшими чем 10000 пмоль/мл. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы лечения могут предусматривать введение hCG для запуска окончательного созревания фолликулов. Доза hCG может составлять от 5000 ME до 10000 ME. Типичная доза рекомбинантного hCG (такого как OVITRELLE®, Merck) составляет 250 мкг (6500 ME активности hCG), обычно вводимых одной подкожной инъекцией.

Агонист GnRH можно применять в качестве альтернативы применению hCG для запуска окончательного созревания фолликулов. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления способы лечения могут предусматривать введение гонадотропин-рилизинг-гормона (агониста GnRH) для запуска окончательного созревания фолликулов. Агонист GnRH можно применять для запуска окончательного созревания фолликулов, например, в случае чрезмерного ответа, например, у пациента, у которого после лечения с помощью COS имеется более 25 фолликулов диаметром 12 мм или больше, или уровни эстрадиола (E2) в сыворотке крови, равные 5000 пмоль/л или больше, или имеется более 30 фолликулов диаметром 12 мм или больше, или уровни эстрадиола (E2) в сыворотке крови, равные 5000 пмоль/л или больше, или уровни эстрадиола (E2), равные 10000 пмоль/л или больше, или 20 или больше фолликулов диаметром 12 мм или больше, или уровни эстрадиола (E2), равные 15000 пмоль/л или больше. Агонистом GnRH может быть лейпролида ацетат, например, LUPRON®, обычно применяемый при дозе, например, 1-4 мг. Агонистом GnRH может быть трипторелина ацетат, например, DECAPEPTYL®, обычно применяемый при дозе, например, 0,2 мг. Если агонист GnRH применяют для запуска окончательного созревания фолликулов, то также можно применять небольшое количество hCG, такое как, например, 500-3000 ME hCG. Если агонист GnRH применяют для запуска окончательного созревания фолликулов, то обычно соблюдается протокол "заморозки полностью" (обсуждаемый ниже), например, из соображений безопасности.

В некоторых вариантах осуществления способы лечения дополнительно предусматривают извлечение ооцитов и оплодотворение ооцитов с помощью способов, известных в уровне техники, таких как ICSI.

В некоторых вариантах осуществления способ лечения представляет собой способ свежего переноса. Для способов свежего переноса выбирают одну или несколько бластоцист для переноса. Оставшиеся бластоцисты могут быть заморожены с помощью способов, известных в уровне техники, для последующего переноса (в том числе витрификации). Таким образом, в вариантах осуществления свежего переноса способы предусматривают извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, извлечение бластоцисты(бластоцист), необязательно выбор бластоцисты(бластоцист) на основании оценки качества/морфологии и имплантацию свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, оценки качества/морфологии) в матку. В конкретных вариантах осуществления описываемые в данном документе композиции и способы применяют в протоколе переноса одной бластоцисты, где для свежего переноса выбирают одну бластоцисту. В соответствии с этими вариантами осуществления, оставшиеся бластоцисты могут быть заморожены с помощью способов, известных в уровне техники, для последующего переноса.

В некоторых вариантах осуществления способ представляет собой способ замороженного переноса. В вариантах осуществления замороженного переноса способы предусматривают извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной, или нескольких, или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку. В случае способов замораживания и "заморозки полностью", выбранные бластоцисты замораживают с помощью способов, известных в уровне техники, для последующих имплантации/переноса.

В некоторых вариантах осуществления замораживают неоплодотворенные ооциты. В таких вариантах осуществления способы предусматривают извлечение ооцита(ооцитов) и замораживание одного, или нескольких, или всех извлеченных ооцитов для будущего оплодотворения с помощью способов, известных в уровне техники. В таких вариантах осуществления способы могут впоследствии предусматривать размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты,

необязательно выбор бластоцисты(бластоцист) на основании оценки качества/морфологии и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку. В качестве альтернативы, способы могут предусматривать извлечение ооцита(ооцитов), замораживание одного, или нескольких, или всех извлеченных ооцитов для будущего оплодотворения, последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, проведение хромосомной оценки бластоцисты(бластоцист), замораживание бластоцисты(бластоцист) и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

Как отмечено выше, в некоторых вариантах осуществления способы предусматривают оценку хромосомного качества бластоцисты(бластоцист) или выбор бластоцисты(бластоцист) на основании хромосомной оценки. Это можно выполнять с помощью способов, известных в уровне техники, таких как преимплантационное генетическое тестирование в отношении анеуплоидии (PGT-A, также известно как PGS) или преимплантационная генетическая диагностика (PGD), которая применяется для тестирования бластоцист (эмбрионов) в отношении генетической и хромосомной информации. При применении PGS или PGD можно оценить все хромосомы, и только бластоцисты с идентифицированным низким риском хромосомных аномалий выбирают для переноса эмбрионов (имплантации в матку). Это альтернатива традиционным способам, при которых эмбрионы выбирают по их внешнему виду под микроскопом после трех или пяти дней развития в инкубаторе.

Как указано выше, композиции и способы, описанные в данном документе, являются пригодными для повышения вероятности живорождения, например, после оплодотворения *in vitro* и переноса свежих или замороженных эмбрионов, особенно по сравнению с аналогичными способами, в которых применяют в качестве гонадотропина полученный из клеток CHO рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (rFSH), (например, GONAL-F, EMD Serono).

Таким образом, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления представлены способы лечения бесплодия путем контролируемой стимуляции яичников у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, предусматривающие отбор пациента, идентифицированного как

имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения отобранному пациенту НР-hMG при начальной суточной дозе, например, от 75 МЕ до 225 МЕ, например, 150 МЕ/сутки; на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, выбранной из дня 5, или 6, или 7 стимуляции) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и необязательно поддержание или увеличение суточной дозы НР-hMG (например, на 75 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы. Также представлены способы повышения вероятности живорождения после оплодотворения *in vitro* и переноса свежих или замороженных эмбрионов у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, предусматривающие отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения отобранному пациенту НР-hMG при начальной суточной дозе, например, от 75 МЕ до 225 МЕ, например, 150 МЕ/сутки; на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, выбранной из дня 5, или 6, или 7 стимуляции) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и необязательно поддержание или увеличение суточной дозы НР-hMG (например, на 75 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы. Как обсуждается выше, пациент может характеризоваться уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, большим чем $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л или равным таковому (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл); необязательно способ может дополнительно предусматривать определение того, что пациент характеризуется уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, большим чем $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л или равным таковому (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл). Как обсуждается выше, способ может дополнительно предусматривать введение антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (антагониста GnRH), например, начиная с дня 6 стимуляции. Как обсуждается выше, способ может дополнительно предусматривать обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов путем введения хорионического гонадотропина человека (hCG) или агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (агониста GnRH), необязательно

дополненного hCG. Как обсуждается выше, способ может представлять собой способ свежего переноса, дополнительно предусматривающий извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, извлечение бластоцисты(бластоцист), необязательно выбор бластоцисты на основании оценки качества/морфологии и имплантацию свежей бластоцисты в матку. В качестве альтернативы, способ может представлять собой способ переноса замороженного эмбриона, дополнительно предусматривающий извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценку хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной, или нескольких, или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, euploidной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку. В качестве альтернативы, способ может предусматривать извлечение ооцита(ооцитов), замораживание одного, или нескольких, или всех неоплодотворенных ооцитов, последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно выбор бластоцисты(бластоцист) на основании оценки качества/морфологии и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку. В качестве альтернативы, способы могут предусматривать извлечение ооцита(ооцитов), замораживание одного, или нескольких, или всех неоплодотворенных ооцитов, последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, проведение хромосомной оценки бластоцисты(бластоцист), замораживание бластоцисты(бластоцист) и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, euploidной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

В соответствии с настоящим изобретением, также представлена композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента (например, женщины), у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа

яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG отобранному пациенту с дня один лечения (например от дня 2 или дня 3 менструального цикла пациента); на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, если уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на заданном пороговом уровне hCG в сыворотке крови или выше такового, что приводит к повышенной вероятности живорождения. Заданный пороговый уровень hCG в сыворотке крови при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения, может составлять от 1,5 до 2 мМЕ/мл, более предпочтительно 1,8 мМЕ/мл.

В соответствии с настоящим изобретением, также представлена композиция (например фармацевтическая композиция) содержащая HP-hMG для применения в лечении бесплодия у пациента (например, женщины), у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, для повышения вероятности живорождения после переноса свежего или замороженного эмбриона, где лечение предусматривает отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG пациенту с дня один лечения (например, с дня 2 или дня 3 менструального цикла пациента); на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, когда уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на заданном пороговом уровне hCG в сыворотке крови или выше такового, что приводит к повышенной вероятности живорождения. Заданный пороговый уровень hCG в сыворотке крови в день обеспечения запуска окончательного созревания фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения, может составлять от 1,5 до 2 мМЕ/мл, более предпочтительно 1,8 мМЕ/мл.

В соответствии с настоящим изобретением, также представлена композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента (например, женщины), у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG отобранному пациенту с дня один лечения (например от дня 2 или дня 3 менструального цикла пациента); на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы; и необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG (например, с шагом 75 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового. Целевой уровень средней фолликулярной фазы hCG в сыворотке крови может составлять от 1,3 до 1,7 мМЕ/мл, и более предпочтительно составляет 1,5 мМЕ/мл.

Пациент может характеризоваться уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией. Лечение может предусматривать дополнительную стадию идентификации пациента, характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл), например, уровнем АМН, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано у Arce *et al.*, *Fertility and Sterility* 99: 1644-53 (2013), или эквивалентным уровнем АМН, оцененным с помощью другого способа, перед лечением/стимуляцией.

В примерах настоящего изобретения пациент не является ановуляторным пациентом.

Композиция может содержать от 75 до 450 МЕ HP-hMG, такого как MENOPUR®. Лечение бесплодия может предусматривать введение (пациенту) дозы 75-450 МЕ HP-hMG в сутки, в том числе 75 МЕ/сутки, 150 МЕ/сутки, 225 МЕ/сутки, 300 МЕ/сутки, 375 МЕ/сутки или 450 МЕ/сутки (которую можно корректировать в течение периода стимуляции), до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов, в течение общего периода стимуляции (периода лечения) от приблизительно 1 до приблизительно 20 дней, как правило, в течение общего периода стимуляции от 8 до 12 дней, более конкретно, как правило, приблизительно 9-11 дней, в том числе приблизительно 10 дней. .

Лечение может предусматривать дополнительную стадию введения антагониста GnRH, начиная с момента, когда ведущий фолликул достигает 14 мм в диаметре, и/или при стимуляции на 5-й, 6-й или 7-й день (например, при стимуляции на день 6), и продолжая в течение оставшегося периода введения HP-hMG.

Лечение бесплодия, описываемое в данном документе, ассоциируется с более высокой вероятностью живорождения, в частности, по сравнению с аналогичным способом лечения с применением в качестве гонадотропина полученного из клеток CHO рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) (например, GONAL-F, EMD Serono).

Лечение может дополнительно предусматривать обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, как описано выше. Таким образом, лечение может предусматривать введение hCG (например, рекомбинантного hCG) или агониста GnRH для обеспечения запуска окончательного созревания фолликулов. Как обсуждается выше, в случае применения агониста GnRH для запуска окончательного созревания фолликулов можно также применять небольшое количество hCG.

Лечение может дополнительно предусматривать извлечение (например, сбор) ооцита(ооцитов); оплодотворение (например, осеменение) ооцита(ооцитов) и обеспечение развития оплодотворенных ооцитов до стадии бластоцисты. Оплодотворение (например, осеменение) может представлять собой оплодотворение *in vitro*, необязательно интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов (ICSI).

Лечение может осуществляться с помощью способа свежего переноса, предусматривающего извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, извлечение бластоцисты(бластоцист), необязательно выбор бластоцисты(бластоцист) на основании оценки качества/морфологии и имплантацию свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, оценки качества/морфологии) в матку. Лечение может соответствовать протоколу переноса одной бластоцисты, при котором для свежего переноса выбирают одну бластоцисту. Необязательно оставшиеся бластоцисты могут быть заморожены с помощью способов, известных в уровне техники, для последующего переноса.

Способ может представлять собой способ переноса замороженного эмбриона, предусматривающий извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов),

обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценку хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной, или нескольких, или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку. В случае способов замораживания и "заморозки полностью", выбранные бластоцисты замораживают с помощью способов, известных в уровне техники, для последующих имплантации/переноса.

Способ может предусматривать замораживание неоплодотворенных ооцитов. Таким образом, способы могут предусматривать извлечение ооцита(ооцитов), замораживание одного, или нескольких, или всех извлеченных ооцитов, последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно выбор бластоцисты(бластоцист) на основании оценки качества/морфологии и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку. В качестве альтернативы, способы могут предусматривать извлечение ооцита(ооцитов), замораживание одного, или нескольких, или всех извлеченных ооцитов, последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, проведение хромосомной оценки бластоцисты(бластоцист), замораживание бластоцисты(бластоцист) и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

В одном примере лечение предусматривает введение (пациенту) дозы 150 МЕ HP-hMG в сутки от дня 1 лечения, в день 6 лечения определение того, составляет ли уровень hCG в сыворотке крови пациента 1,5 мМЕ/мл или больше, и необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG (например, с шагом 75 МЕ/сутки) на основании того, что уровень hCG в сыворотке крови пациента больше или равняется 1,5 мМЕ/мл, например, увеличение суточной дозы HP-hMG на 75 МЕ/сутки, если уровень hCG в сыворотке крови пациента меньше, чем 1,5 мМЕ/мл.

В соответствии с настоящим изобретением, также представлена композиция (например, фармацевтическая композиция), содержащая HP-hMG, для применения в лечении

бесплодия у пациента (например, женщины), у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, для повышения вероятности живорождения после переноса свежего или замороженного эмбриона, где лечение предусматривает отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG отобранному пациенту с дня один лечения (например от дня 2 или дня 3 менструального цикла пациента); на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы; и необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG (например, с шагом 75 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового. Целевой пороговый уровень средней фолликулярной фазы hCG в сыворотке крови может составлять от 1,3 до 1,7 мМЕ/мл, и более предпочтительно составляет 1,5 мМЕ/мл.

Пациент может характеризоваться уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией. Лечение может предусматривать дополнительную стадию идентификации пациента, характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл), например, при измерении с применением анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано у Arce *et al.*, *Fertility and Sterility* 99: 1644-53 (2013), или эквивалентным уровнем АМН, оцененным с помощью другого способа, перед лечением/стимуляцией.

В примерах настоящего изобретения пациент не является ановуляторным пациентом.

Композиция может содержать от 75 до 450 МЕ HP-hMG, такого как MENOPUR®. Лечение бесплодия может предусматривать введение (пациенту) дозы 75-450 МЕ HP-hMG в сутки, в том числе 75 МЕ/сутки, 150 МЕ/сутки, 225 МЕ/сутки, 300 МЕ/сутки, 375 МЕ/сутки или 450 МЕ/сутки (которую можно корректировать в течение периода стимуляции), до достижения желаемого уровня продуцирования фолликулов, в течение общего периода стимуляции (периода лечения) от приблизительно 1 до приблизительно 20 дней, как правило, в течение общего периода стимуляции от 8 до 12 дней, более конкретно, как правило, приблизительно 9-11 дней, в том числе приблизительно 10 дней. .

Лечение может предусматривать дополнительную стадию введения антагониста GnRH, начиная с момента, когда ведущий фолликул достигает 14 мм в диаметре, и/или при стимуляции на 5-й, 6-й или 7-й день (например, при стимуляции на день 6), и продолжая в течение оставшегося периода введения HP-hMG.

Лечение бесплодия, описываемое в данном документе, ассоциируется с более высокой вероятностью живорождения, в частности, по сравнению с аналогичным способом лечения с применением в качестве гонадотропина полученного из клеток CHO рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (rFSH) (например, GONAL-F, EMD Serono).

Лечение может дополнительно предусматривать обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, как описано выше. Таким образом, лечение может предусматривать введение hCG (например, рекомбинантного hCG) или агониста GnRH для обеспечения запуска окончательного созревания фолликулов. Как обсуждается выше, в случае применения агониста GnRH для запуска окончательного созревания фолликулов можно также применять небольшое количество hCG.

Лечение может дополнительно предусматривать извлечение (например, сбор) ооцита(ооцитов); оплодотворение (например, осеменение) ооцита(ооцитов) и обеспечение развития оплодотворенных ооцитов до стадии бластоцисты. Оплодотворение (например, осеменение) может представлять собой оплодотворение *in vitro*, необязательно интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоидов (ICSI).

Лечение может осуществляться с помощью способа свежего переноса, предусматривающего извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, извлечение бластоцисты(бластоцист), необязательно выбор бластоцисты(бластоцист) на основании оценки качества/морфологии и имплантацию свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, оценки качества/морфологии) в матку. Лечение может соответствовать протоколу переноса одной бластоцисты, при котором для свежего переноса выбирают одну бластоцисту. Необязательно оставшиеся бластоцисты могут быть заморожены с помощью способов, известных в уровне техники, для последующего переноса.

Способ может представлять собой способ переноса замороженного эмбриона, предусматривающий извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов),

обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценку хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной, или нескольких, или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку. В случае способов замораживания и "заморозки полностью", выбранные бластоцисты замораживают с помощью способов, известных в уровне техники, для последующих имплантации/переноса.

Способ может предусматривать замораживание неоплодотворенных ооцитов. Таким образом, способы могут предусматривать извлечение ооцита(ооцитов), замораживание одного, или нескольких, или всех извлеченных ооцитов, последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно выбор бластоцисты(бластоцист) на основании оценки качества/морфологии и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку. В качестве альтернативы, способы могут предусматривать извлечение ооцита(ооцитов), замораживание одного, или нескольких, или всех извлеченных ооцитов, последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, проведение хромосомной оценки бластоцисты(бластоцист), замораживание бластоцисты(бластоцист) и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

В одном примере лечение предусматривает введение (пациенту) дозы 150 МЕ HP-hMG в сутки от дня 1 лечения, в день 6 лечения определение того, составляет ли уровень hCG в сыворотке крови пациента 1,5 мМЕ/мл или больше, и необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG (например, с шагом 75 МЕ/сутки) на основании того, что уровень hCG в сыворотке крови пациента больше или равняется 1,5 мМЕ/мл, например, увеличение суточной дозы HP-hMG на 75 МЕ/сутки, если уровень hCG в сыворотке крови пациента меньше, чем 1,5 мМЕ/мл.

В альтернативных вариантах осуществления способы лечения, описываемые в данном документе, предусматривают введение hCG, если уровень hCG в сыворотке крови

пациента ниже целевого уровня, например, добавление hCG к HP-hMG. Подходящие продукты hCG являются коммерчески доступными, в том числе NOVAREL® (Ferring Pharmaceuticals, Inc.), PREGNYL® (Merck) и OVIDREL® (EMD Serono). При применении для этой цели hCG вводят при дозе, выбранной для достижения целевого для последнего дня порогового уровня hCG в сыворотке крови к последнему дню стимуляции, например, при дозе 5-60 МЕ/сутки (или эквивалентное количество OVIDREL®, который дозируют в микрограммах, например, 0,20-2,3 мкг/сутки).

В соответствии с такими вариантами осуществления, способ лечения с помощью вспомогательной репродуктивной технологии, описанный в данном документе, может предусматривать проведение контролируемой стимуляции яичников у идентифицированного пациента с прогнозом высокой степени ответа путем введения суточной дозы HP-hMG, эффективной для стимуляции развития фолликулов, и на средней фолликулярной стадии периода стимуляции (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равен 1,5 мМЕ/мл), и необязательно введение hCG (например, при дозе 5-60 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы. Дополнение hCG может продолжаться в течение всего оставшегося периода стимуляции.

В соответствии с этими вариантами осуществления, добавление hCG может проводиться в дополнение или в качестве альтернативы повышению суточной дозы HP-hMG. Таким образом, например, если уровень hCG в сыворотке крови пациента не достиг целевого порогового уровня средней фолликулярной фазы, то можно вводить hCG, и необязательно суточная доза HP-hMG может быть увеличена.

В некоторых вариантах осуществления уровень hCG в сыворотке крови пациента может быть определен повторно (например, через 1-3 дня после первого определения), и способ может дополнительно предусматривать необязательно (i) поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG и/или (ii) поддержание или увеличение суточной дозы hCG на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом уровне, где целевой уровень для последующего определения выбирают для достижения целевого для последнего дня порогового уровня hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день (который, например, больше или равен 1,5, или больше или равен

1,6, или больше или равняется 1,7 мМЕ/мл для целевого для последнего дня порогового уровня, составляющего 1,8 мМЕ/мл).

В вариациях вариантов осуществления НР-hMG, обсуждаемых выше, суточная доза НР-hMG может быть увеличена после первого определения того, что уровень hCG в сыворотке крови пациента не достиг целевого порогового уровня средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл), и добавление hCG может быть начато после последующего определения того, что уровень hCG в сыворотке крови пациента не достиг целевого порогового уровня, или наоборот.

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением, представлена композиция, содержащая НР-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы НР-hMG отобранному пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки); на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и необязательно введение hCG пациенту на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового. Способ может предусматривать введение hCG при суточной дозе 5-60 МЕ/сутки, если уровень hCG в сыворотке крови пациента ниже целевого порогового уровня средней фолликулярной фазы.

В следующих альтернативных вариантах осуществления способы лечения, описываемые в данном документе, предусматривают применение FSH (такого как rFSH) в качестве гонадотропина для контролируемой стимуляции яичников, например, в соответствии с протоколами, известными в уровне техники. При использовании в данном документе "rFSH" включает продукты рекомбинантного FSH человека, одобренные для применения в контролируемой стимуляции яичников, такие как фоллитропин альфа (GONAL-F, Merck Serono/EMD Serono) и фоллитропин бета (PUREGON® и FOLLISTIM®, MSD/Schering-Plough), которые экспрессируются в линии клеток яичника китайского хомячка (CHO), а

также фоллитропин дельта (REKOVELLE®, Ferring), который экспрессируется в линии клеток человека. Например, продукты полученного из клеток CHO rFSH можно вводить при дозе от 75 до 450 МЕ/сутки, при этом типичная начальная доза составляет от 75 до 225 МЕ/сутки, например, 150 МЕ/сутки или 225 МЕ/сутки, как правило, 150 МЕ/сутки. Продукты полученного из клеток человека rFSH, такие как REKOVELLE®, можно дозировать в микрограммах, при суточной дозе от 6 до 24 мкг, при этом типичная начальная доза составляет от 12 до 15 мкг/сутки.

В соответствии с такими вариантами осуществления, дополнение hCG начинают на средней фолликулярной стадии, чтобы достичь целевого для последнего дня уровня hCG в сыворотке крови (который, например, больше или равняется 1,8 мМЕ/мл) к последнему дню контролируемой стимуляции яичников. При использовании для этой цели hCG (например, NOVAREL®, Ferring Pharmaceuticals, Inc.; PREGNYL®, Merck или OVIDREL®, EMD Serono) вводят при дозе, выбранной для достижения целевого для последнего дня порогового уровня hCG в сыворотке крови к последнему дню стимуляции, например, при дозе 5-60 МЕ/сутки (или эквивалентное количество OVIDREL®, который дозируют в микрограммах, например, 0,20-2,3 мкг/сутки).

В соответствии с такими вариантами осуществления, способ лечения с помощью вспомогательной репродуктивной технологии, описанный в данном документе, может предусматривать проведение контролируемой стимуляции яичников у идентифицированного пациента с прогнозом высокой степени ответа путем введения суточной дозы rFSH, эффективной для стимуляции развития фолликулов, и на средней фолликулярной стадии периода стимуляции (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) введение hCG (например, при дозе 5-60 МЕ/сутки). Дополнение hCG может продолжаться в течение всего оставшегося периода стимуляции. В некоторых вариантах осуществления уровень hCG в сыворотке крови пациента может быть определен через 1-3 дня после начала дополнения hCG, и способ может дополнительно предусматривать необязательно поддержание или увеличение суточной дозы hCG на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом уровне, где целевой уровень для последующего определения выбирают для достижения целевого для последнего дня порогового уровня hCG в сыворотке крови при стимуляции в последний день (который, например, больше или равняется 1,5, или больше или равняется 1,6, или

больше или равняется 1,7 мМЕ/мл для целевого для последнего дня порогового уровня, который больше или равняется 1,8 мМЕ/мл).

Таким образом, в соответствии с настоящим изобретением, в дополнительном аспекте представлена композиция, содержащая rFSH, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы rFSH, эффективной для стимуляции развития фолликулов отобранному пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки для продуктов полученного из клеток CHO rFSH, или от 6 до 24 мкг/сутки, предпочтительно от 12 до 15 мкг/сутки, для продуктов полученного из клеток человека rFSH); и, начиная от средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, начиная при стимуляции в день 5, или 6, или 7) введение hCG пациенту при суточной дозе 5-60 МЕ/сутки.

В связанном аспекте представлена композиция, содержащая hCG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы rFSH, эффективной для стимуляции развития фолликулов отобранному пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки для продуктов полученного из клеток CHO rFSH, или от 6 до 24 мкг/сутки, предпочтительно от 12 до 15 мкг/сутки, для продуктов полученного из клеток человека rFSH); и, начиная от средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, начиная при стимуляции в день 5, или 6, или 7) введение hCG пациенту при суточной дозе 5-60 МЕ/сутки.

В связанном аспекте представлен продукт, содержащий rFSH и hCG (например, в отдельных контейнерах), для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает отбор пациента, идентифицированного как

имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников; проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы rFSH, эффективной для стимуляции развития фолликулов отобранному пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки для продуктов полученного из клеток CHO rFSH, или от 6 до 24 мкг/сутки, предпочтительно от 12 до 15 мкг/сутки, для продуктов полученного из клеток человека rFSH); и, начиная от средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, начиная при стимуляции в день 5, или 6, или 7) введение hCG пациенту при суточной дозе 5-60 МЕ/сутки.

Дополнительные аспекты способов, описанных в данном документе, проиллюстрированы в следующих примерах, которые никоим образом не являются ограничивающими.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Клиническое исследование MEGASET HR и ретроспективный анализ

Ниже приводится ретроспективный анализ данных, собранных в ходе многоцентрового рандомизированного слепого контролируемого исследования отсутствия меньшей эффективности, в котором приняли участие 620 женщин в возрасте 21-35 лет с BMI 18-30 кг/м² и уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется 35,7 пмоль/л, подвергшихся интрацитоплазматической инъекции сперматозоида и переносу одной бластоцисты (свежий перенос). Исследование получило название "MENOPUR® in a Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist Cycle With Single-Blastocyst Transfer in a High Responder Subject Population (MEGASET HR)" (идентификатор ClinicalTrials.gov NCT02554279). Более подробную информацию можно найти на сайте clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02554279 и в Witz *et al.*, *Fertility and Sterility* в печати (опубликовано в сети 29 марта 2020 года).

1. Популяция в исследовании

Основными критериями включения были: женщины в возрасте от 21 до 35 лет с регулярными овуляторными менструальными циклами продолжительностью от 21 до 45 дней, с индексом массы тела (BMI) от 18 до 30 кг/м², желающие забеременеть.

Пациенты/субъекты характеризовались прогнозом высокой степени ответа, при этом их определяли как субъектов с уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется 5 нг/мл (35,71 пмоль/л) при скрининге. У субъектов была

документально подтвержденная история бесплодия (например, невозможность зачать ребенка в течение по меньшей мере 12 месяцев или в течение по меньшей мере 6 месяцев при получении донорских сперматозоидов) с уровнем FSH в сыворотке крови в день 2 или день 3 менструального цикла от 1 до 12 МЕ/л (включительно).

Критериями исключения были: известный эндометриоз III-IV стадии, повторный выкидыш в анамнезе, за которым не последовало живорождение (под повторным понималось два или более последовательных выкидыша), а также предыдущая неудача при оплодотворении *in vitro* (IVF) или применении вспомогательной репродуктивной технологии (ART) из-за плохого ответа на гонадотропины (под плохим ответом понималось развитие не более 2 зрелых фолликулов или 2 предыдущих неудачных отмены цикла до извлечения ооцитов в анамнезе из-за плохого ответа). Ановуляторные женщины также были исключены.

2. Протокол исследования

Это было многоцентровое рандомизированное слепое клиническое исследование IV фазы, сравнивающее HP-hMG и rFSH в цикле с антагонистом GnRH с обязательным переносом одной бластоцисты (свежий перенос) в популяции субъектов с высокой степенью ответа в Соединенных Штатах Америки. Цель данного исследования заключалась в демонстрации того, что HP-hMG по меньшей мере не уступает rFSH в отношении частоты продолжающейся беременности (OPR) у потенциальных пациентов с высокой степенью ответа, проходящих лечение с помощью IVF/ICSI.

Субъектов классифицировали как потенциальных пациентов с высокой степенью ответа яичников на основании уровня АМН, который больше или равняется 5,0 нг/мл (который, например, больше или равняется 35,7 пмоль/л) в сыворотке крови с помощью анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано в Arce *et al.*, *Fertility u Sterility* 99: 1644-53 (2013), с применением одной эталонной лаборатории (ReproSource, Inc., Woburn, MA) с использованием материалов и реагентов анализа Beckman Coulter-DSL (Часка, Миннесота).

Субъекты были рандомизированы 1:1 для проведения COS с использованием либо дозы 150 МЕ HP-hMG (N = 311; MENOPUR®, Ferring Pharmaceuticals, Inc.), либо rFSH (N = 309; GONAL-F, EMD Serono) в качестве гонадотропина в цикле с антагонистом GnRH. Лечение начинали в день 2 или 3 менструального цикла при дозе 150 МЕ HP-hMG или rFSH в течение первых 5 дней. Начиная со стимуляции в день 6 и дальше введение дозы при необходимости можно было корректировать каждый день на 75 МЕ за

корректировку на основании фолликулярного ответа, определяемого с помощью TVUS. Однако максимальная доза гонадотропина составляла 300 МЕ/день. Введение дозы гонадотропина могло продолжаться не более 20 дней, при этом прекращение терапии было запрещено.

Когда ведущий фолликул достигал диаметра более 14 мм, начинали прием антагониста GnRH (ганиреликса ацетат) при суточной дозе 0,25 мг и продолжали его в течение всего периода лечения гонадотропином.

Вводили однократную инъекцию 250 мкг hCG (хориогонадотропина альфа) для индуцирования окончательного созревания фолликулов, как только на TVUS наблюдали 3 фолликула диаметром больше или равно 17 мм. Однако, если у субъекта наблюдали чрезмерный ответ яичников (более 30 фолликулов, каждый размером больше или равно 12 мм, и/или уровни эстрадиола (E2) больше или равны 5000 пг/мл), вводили агонист GnRH (4 мг лейпролида ацетата) через 12 часов или больше после последней дозы антагониста GnRH, свежий перенос отменяли, все бластоцисты подвергали биопсии, а жизнеспособные бластоцисты замораживали для применения в следующем цикле переноса с целью снижения риска OHSS.

Извлечение ооцитов происходило примерно через 36 часов после введения hCG или агониста GnRH. Через 4 часа $\pm$ 1 час после извлечения проводили осеменение ооцитов с помощью ICSI с использованием сперматозоидов партнера. Оценивали качество ооцитов, эмбрионов и бластоцист. В день 5 после ICSI переносили (свежий перенос) одну бластоцисту наилучшего качества по морфологии (шкала Гарднера и Школкрафта); все остальные бластоцисты замораживали с использованием способа витрификации.

На следующий день после извлечения ооцитов для поддержки лютеиновой фазы начинали применение вставок для вагинального введения прогестерона (100 мг дважды в день - ENDOMETRIN®; Ferring), которые продолжали до дня проведения теста на β -hCG (от 10 до 15 дней после переноса бластоцисты/эмбриона). Поддержка лютеиновой фазы могла продолжаться до подтверждения продолжающейся беременности.

Биохимическую беременность подтверждали положительным тестом на β -hCG через приблизительно 2 недели после переноса бластоцисты. Клиническую беременность подтверждали с помощью TVUS, показывающего наличие по меньшей мере одного внутриматочного плодного яйца с сердцебиением плода на сроке 5-6 недель

беременности. Продолжающуюся беременность подтверждали наличием по меньшей мере одного внутриматочного жизнеспособного плода на сроке 10-11 недель беременности.

Для субъектов, у которых в цикле с применением свежих эмбрионов не было продолжающейся беременности, можно было начинать переносы одной замороженной бластоцисты в течение 6 месяцев после рандомизации субъекта в исследовании.

Результаты PGS могут быть использованы для выбора эуплоидных бластоцист для замороженного переноса. Собирали данные о цикле переноса подвергнутых циклу разморозки-заморозки эмбрионов, включая информацию о переносе бластоцисты, тест на β -hCG, клиническую беременность, продолжающуюся беременность, частоту выкидыша и живорождение.

Последующее наблюдение после исследования включало сбор информации о родах (живорождение и здоровье новорожденных), которую собирали для всех субъектов с продолжающейся беременностью в цикле с применением свежих эмбрионов или в циклах переноса размороженных эмбрионов через 1 год после рандомизации. Частоту живорождения после цикла с применением свежих эмбрионов и суммарный уровень живорождения после цикла с применением свежих эмбрионов и цикла переноса размороженных эмбрионов через 6 месяцев после рандомизации оценивали в рамках последующего наблюдения после исследования.

В качестве HP-hMG использовали MENOPUR® (предоставленный компанией Ferring Pharmaceuticals, Inc.), поставляемый в виде флакона, содержащего сухой HP-hMG (75 ME HP-hMG, обеспечивающий 75 ME активности FSH и 75 ME активности LH, включая активность LH, обеспечиваемую hCG), и флаконы с растворителем для восстановления. После восстановления каждый флакон содержит 75 ME активности FSH и 75 ME активности LH, включая активность LH, обеспечиваемую hCG.

В качестве FSH использовали рекомбинантный FSH (GONAL-F, EMD Serono), поставляемый в виде раствора для инъекции.

Другие используемые лекарственные средства представляли собой:

- ганиреликса ацетат для инъекции, производства компании Merck, поставляемый в виде предварительно заполненного шприца (0,5 мл), содержащего 0,25 мг ганиреликса. Как только размер ведущего фолликула составлял больше или равно 14 мм, и/или уровни E2 в сыворотке крови составляли больше или равно 300 пг/мл,

начинали введение ганиреликса ацетата в суточной дозе 0,25 мг и продолжали его в течение всего периода лечения гонадотропином.

- OVIDREL® (хориогонадотропин альфа), производства компании EMD Serono, поставляемый в виде предварительно заполненного шприца (0,5 мл), доставляющего 250 мкг хориогонадотропина альфа, вводимого в виде однократной инъекции, как только на TVUS обнаруживали 3 фолликула диаметром, большим или равным 17 мм.
- ENDOMETRIN® (прогестерон), производства компании Ferring, поставляемый в виде вставок для вагинального введения 2 раза в день по 100 мг каждый (200 мг/сутки).

Первичной конечной точкой была частота продолжающейся беременности, при этом продолжающуюся беременность определяли как наличие по меньшей мере одной внутриматочной беременности с жизнеспособным плодом с определяемым сердцебиением плода на 10-11 неделе беременности. Вторичные конечные точки включали:

- частоту биохимической беременности (положительный тест на β -hCG);
- частоту клинической беременности (трансвагинальное ультразвуковое исследование, показывающее наличие по меньшей мере одного внутриматочного плодного яйца с сердцебиением плода на 5-6 неделе беременности);
- ранний выкидыш (определяли как 2 положительных теста на β -hCG, но отсутствие продолжающейся беременности на 10-11 неделе беременности в цикле с применением свежих эмбрионов);
- частоту живорождения;
- развитие фолликулов по данным TVUS, уровень фолликулов (общее количество фолликулов, количество фолликулов размером не более 9 мм, 10-11 мм, 12-14 мм, 15-16 мм и больше или равно 17 мм) и уровень у субъекта (размер самого большого фолликула, средний размер фолликула, средний размер 3 самых больших фолликулов и среднее количество фолликулов размером 17 мм или больше, 15 мм или больше и 12 мм или больше);
- эндокринный профиль (уровень эстрадиола [E2] в сыворотке крови, уровень прогестерона [P4], hCG, LH);
- количество извлеченных ооцитов, частота оплодотворения и качество эмбрионов.

3. Анализы сыворотки крови

Образцы крови брали до и в течение периода стимуляции, в том числе до начала стимуляции, в день 6 стимуляции и в последний день стимуляции. Сыворотку крови анализировали с использованием ELISA для АМН (Beckman Coulter Gen 2), FSH, LH и hCG, с использованием двумерной высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией для эстрадиола и с использованием жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией для прогестерона и тестостерона. Нижние пределы выявления были следующими: FSH 0,017 мМЕ/мл; LH 0,005 мМЕ/мл; β -hCG 0,5 мМЕ/мл; эстрадиол 1,0 пг/мл, прогестерон 10 нг/дл и тестостерон 2,5 нг/дл.

4. Результаты и ретроспективный анализ

Цель отсутствия меньшей эффективности в отношении первичной конечной точки продолжающейся беременности была достигнута. HP-hMG был ассоциирован с более высокой частотой продолжающейся беременности в числовом соотношении по сравнению с rFSH (35,5% против 30,7%, P более 0,05). Среднее количество ооцитов на пациента ($\pm$ SD) в получавшей rFSH группе ($22,2 \pm 11,54$) было выше, чем в получавшей hMG группе ($15,1 \pm 10,12$), при этом разница в ответе яичников сопровождалась статистически значимым увеличением частоты OHSS (21,4% против 9,7%; $p < 0,05$).

Для ретроспективного анализа по настоящему изобретению собирали исходы живорождения, полученные в результате всех свежих переносов и любых замороженных переносов, проведенных в течение 6 месяцев после рандомизации. Проводили логистическую регрессию, чтобы отдельно определить взаимосвязь между каждым фактором (на визит, при необходимости) и частоту живорождения. Изучали эффекты взаимодействия факторов с получавшей лечение группой (HP-hMG, rFSH). Результаты были представлены в виде соотношения шансов (OR) и 95% доверительных интервалов (CI) с соответствующими p -значениями.

Ретроспективный анализ показал, что уровень hCG в сыворотке крови в последний день стимуляции у получавших лечение с помощью HP-hMG субъектов оказывал значительное влияние на вероятность живорождения с соотношением шансов 1,38 (CI: 1,00, 1,89) (p -значение: 0,048). При каждом увеличении уровня hCG на 1 мМЕ/мл возможность живорождения увеличивалась на 38%. Уровень hCG в сыворотке крови в день 6 стимуляции не был статистически значимым прогностическим фактором живорождения в получавшей HP-hMG группе ($p = 0,73$). hCG не могли выявить в сыворотке крови получавших лечение с помощью rFSH субъектов.

Ретроспективный анализ также показал значительное взаимодействие FSH в сыворотке крови в получавшей лечение группе в день 6. При каждом увеличении уровня FSH в сыворотке крови на 1 МЕ/мл соотношение шансов живорождения снижалось на 13% у получавших лечение с помощью rFSH субъектов по сравнению с получавшими лечение с помощью HP-hMG субъектами с соотношением шансов 0,87 (CI: 0,77, 0,98) (p-значение: 0,020). Эта разница между группами лечения наблюдается даже несмотря на то, что HP-hMG включает активность FSH, что указывает на то, что эффект, наблюдаемый у получавших лечение с помощью rFSH субъектов может быть вызван FSH, который не уравнивается hCG.

Никаких других значимых связей с живорождением не было обнаружено в оцениваемых временных точках/параметрах.

Без ограничения какой-либо теорией, анализ по настоящему изобретению позволяет предположить, что hCG, полученный из HP-hMG (например, обеспечиваемый HP-hMG), положительно влияет на вероятность живорождения при использовании в контролируемой стимуляции яичников у пациентов, у которых спрогнозирована высокая степень ответа. Причина такой взаимосвязи неясна. Однако для достижения подобных суммарных исходов живорождения в получавшей лечение с помощью HP-hMG группе потребовалось меньше свежих и замороженных переносов по сравнению с получавшей лечение с помощью rFSH группой.

Пример 2

Ниже описан иллюстративный способ лечения бесплодия для пациентов, у которых спрогнозирована высокая степень ответа. Лечение бесплодия, направленное на достижение порогового уровня hCG в сыворотке крови в последний день COS посредством введения дозы HP-hMG, ассоциировано с более высокой вероятностью живорождения.

Как правило, лечение бесплодия проводится под наблюдением врача (например, терапевта). У пациента будет диагностирована или была диагностирована "прогнозируемая высокая степень ответа", например, по результатам теста на АМН в сыворотке крови, например, на основании наличия уровня АМН в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) с помощью анализа Beckmann-Coulter Gen 2, как описано в Arce *et al.*, *Fertility and Sterility*

99: 1644-53 (2013), или эквивалентного уровня АМН в сыворотке крови, определенного другим способом.

Отбирают пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа (например, имеющего уровень АМН в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л или больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл до лечения), и вводят ему НР-hMG (например MENOPUR®, доступный от компании Ferring Pharmaceuticals, Inc.). Как обсуждалось выше, считается, что MENOPUR® является особенно преимущественным в данном варианте применения, так как он включает активность ЛН, управляемую hCG.

Контролируемую стимуляцию яичников начинают ("день 1 стимуляции") в день 2 или 3 менструального цикла пациента. Лечение включает введение суточной дозы препарата MENOPUR®, такой как 150 МЕ/сутки, путем инъекции от дня 1 (день 1 стимуляции) до по меньшей мере дня 5 (день 5 стимуляции) лечения. Как обсуждается ниже, доза может быть скорректирована (например, в зависимости от ответа яичников пациента и/или уровня hCG в сыворотке крови) в большую или меньшую сторону (например, с шагом 75 МЕ hMG) до максимальной суточной дозы 450 МЕ hMG или минимальной суточной дозы 75 МЕ hMG. Лечение может продолжаться до 20 дней (до дня 20 стимуляции включительно), но обычно длится 8-12 дней, в том числе приблизительно 10 дней.

Если диаметр ведущего фолликула составляет более 14 мм, что оценивают с помощью TVUS, можно начинать введение антагониста GnRH (ганиреликса ацетата) при суточной дозе 0,25 мг и продолжать его в течение всего периода стимуляции гонадотропином.

В течение периода стимуляции на средней фолликулярной стадии (например, в день 6 стимуляции) определяют уровень hCG в сыворотке крови пациента (например, с помощью ELISA с пределом выявления по меньшей мере 0,5 мМЕ/мл) и определяют, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом уровне средней фолликулярной фазы. Для такого определения обычно берут кровь по меньшей мере через 8 часов после предыдущей дозы гонадотропина. Если уровень hCG в сыворотке крови ниже целевого порогового уровня средней фолликулярной фазы (например, ниже 1,5 мМЕ/мл), суточная доза НР-hMG увеличивается (например, на 75 МЕ/сутки). Введение увеличенной суточной дозы продолжают на протяжении оставшегося периода стимуляции (например, до тех пор, пока увеличение дозы не противопоказано другими факторами безопасности, такими как высокий ответ яичников) с целью достижения целевого порогового уровня hCG в конце стимуляции (который, например, больше или равняется 1,8 мМЕ/мл к моменту, когда на

TVUS будут выявлены 3 фолликула диаметром, большим или равным 17 мм). Способ необязательно может включать определение уровня hCG в сыворотке крови в последний день стимуляции, хотя к этому времени уже слишком поздно вмешиваться, если уровень ниже желаемого целевого порогового уровня.

Запуск окончательного созревания фолликулов обеспечивается с помощью hCG или агониста GnRH. Однократная инъекция 250 мкг hCG (хориогонадотропина альфа) может быть введена для индуцирования окончательного созревания фолликулов, как только на TVUS будут выявлены 3 фолликула диаметром, большим или равным 17 мм. В качестве альтернативы может быть использован агонист GnRH для обеспечения запуска окончательного созревания фолликулов, например, в случае чрезмерного ответа на COS, например, у пациента, у которого после лечения COS имеется более 30 фолликулов диаметром, большим или равным 12 мм, или уровни эстрадиола (E2) в сыворотке крови, равные 5000 пг/мл или больше. В случае использования агониста GnRH, он может представлять собой, например, лейпролида ацетат, например, LUPRON®, в дозе, например, 1-4 мг.

Способ, кроме того, включает извлечение ооцитов (обычно через приблизительно 36 часов после обеспечения запуска окончательного созревания фолликулов), оплодотворение и последующие процедуры, включая извлечение бластоцисты(бластоцист) и имплантацию свежей бластоцисты в матку в соответствии с описанными выше протоколами и их вариантами, известными в уровне техники.

В данном документе выше были раскрыты композиции, композиции для применения, виды применения и способы, определенные следующими пронумерованными абзацами.

1. Композиция, содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки);

на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и

обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, когда уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на заданном пороговом уровне hCG в сыворотке крови или выше такового при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения.

2. Композиция, содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, для повышения вероятности живорождения после переноса свежего или замороженного эмбриона, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки);

на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и

обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, когда уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на заданном пороговом уровне hCG в сыворотке крови или выше такового при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения.

3. Композиция для применения в соответствии с любым из абзацев 1-2, где заданный пороговый уровень hCG в сыворотке крови при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения, выбран из 1,5-2,0 мМЕ/мл, более предпочтительно 1,8 мМЕ/мл.

4. Композиция, содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG отобранному пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки);

на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и

необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG (например, на 75 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового.

5. Композиция, содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на

контролируемую стимуляцию яичников, для повышения вероятности живорождения после переноса свежего или замороженного эмбриона, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG отобранному пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки);

на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и

необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG (например, на 75 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового.

6. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где пациент характеризуется уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией.

7. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где лечение дополнительно предусматривает перед стимуляцией идентификацию пациента как характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл).

8. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где пациент не является ановуляторным.

9. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где возраст пациента составляет 21-35 лет, а его ВМІ составляет 18-30 кг/м² в начале лечения.

10. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, содержащая от 75 до 450 МЕ HP-hMG.

11. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где контролируемая стимуляция яичников предусматривает введение HP-hMG при начальной дозе 75-225 ME hMG в сутки, предпочтительно 150 ME/сутки, например, от дня 1 до по меньшей мере дня 5 стимуляции.

12. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где лечение бесплодия повышает вероятность живорождения по сравнению с лечением рекомбинантным FSH, полученным из клеток CHO.

13. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где лечение дополнительно предусматривает обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов путем введения hCG или агониста GnRH, необязательно дополненного hCG.

14. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где лечение дополнительно предусматривает введение антагониста GnRH, начиная с дня 6 стимуляции.

15. Композиция для применения в соответствии с любым из предыдущих абзацев, где лечение дополнительно предусматривает

извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или

извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной, или нескольких, или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, euploidной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку; или

извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких ооцитов, оплодотворение одного, или нескольких, или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию

бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или

извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение одного, или нескольких, или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной, или нескольких, или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

16. Способ лечения бесплодия с помощью контролируемой стимуляции яичников у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, предусматривающий

отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения отобранному пациенту HP-hMG при начальной суточной дозе от 75 МЕ до 225 МЕ;

на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы; и

необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового.

17. Способ в соответствии с абзацем 16, где пациент не является ановуляторным.

18. Способ в соответствии с абзацем 16, где возраст пациента составляет 21-35 лет, а его BMI составляет 18-30 кг/м² в начале лечения.

19. Способ в соответствии с абзацем 16, где способ предусматривает увеличение суточной дозы HP-hMG, если уровень hCG в сыворотке крови пациента ниже целевого порогового уровня средней фолликулярной фазы.

20. Способ в соответствии с абзацем 16, где способ предусматривает увеличение суточной дозы HP-hMG на 75 МЕ/сутки, если уровень hCG в сыворотке крови пациента ниже целевого порогового уровня средней фолликулярной фазы.
21. Способ в соответствии с абзацем 16, где способ предусматривает поддержание суточной дозы HP-hMG, если уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы.
22. Способ в соответствии с любым из абзацев 16-21, где целевой пороговый уровень средней фолликулярной фазы hCG в сыворотке крови больше или равняется 1,5 мМЕ/мл.
23. Способ в соответствии с любым из абзацев 16-21, где среднюю фолликулярную стадию контролируемой стимуляции яичников выбирают из дня 5 стимуляции, дня 6 стимуляции и дня 7 стимуляции.
24. Способ в соответствии с любым из абзацев 16-21, где начальная суточная доза HP-hMG составляет 150 МЕ/сутки.
25. Способ в соответствии с любым из абзацев 16-21, дополнительно предусматривающий введение антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона (антагониста GnRH), начиная с дня 6 стимуляции.
26. Способ в соответствии с любым из абзацев 16-21, дополнительно предусматривающий обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов путем введения хорионического гонадотропина человека (hCG) или агониста гонадотропин-рилизинг-гормона (агониста GnRH), необязательно дополненного hCG.
27. Способ в соответствии с любым из абзацев 16-21, дополнительно предусматривающий
- (а) извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или
 - (б) извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист),

замораживание одной, или нескольких, или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку; или

(с) извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких ооцитов, оплодотворение одного, или нескольких, или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или

(d) извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение одного, или нескольких, или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной, или нескольких, или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

28. Способ лечения бесплодия с помощью контролируемой стимуляции яичников у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, предусматривающий

отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения отобранному пациенту HP-hMG при начальной суточной дозе от 75 ME до 225 ME;

на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы; и

необязательно введение hCG пациенту на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового.

29. Способ в соответствии с абзацем 28, где способ предусматривает введение hCG при суточной дозе 5-60 ME/сутки или эквивалентной ей, если уровень hCG в сыворотке крови пациента ниже целевого порогового уровня средней фолликулярной фазы.

30. Способ лечения бесплодия с помощью контролируемой стимуляции яичников у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, предусматривающий

отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения отобранному пациенту rFSH при суточной дозе, эффективной для контролируемой стимуляции яичников; и,

начиная со средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников, введение hCG пациенту при суточной дозе 5-60 ME/сутки или эквивалентной ей.

Формула изобретения

1. Композиция, содержащая НР-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы 75-450 МЕ НР-hMG отобранному пациенту с дня один лечения;

при стимуляции в день 5, или 6, или 7 контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы, который больше или равняется 1,5 мМЕ/мл; и

необязательно поддержание или увеличение суточной дозы НР-hMG на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового.

2. Композиция для применения по п. 1, где лечение дополнительно предусматривает обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, когда уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на заданном пороговом уровне от 1,5 до 2,0 мМЕ/мл, предпочтительно 1,8 мМЕ/мл, или превышает таковой.

3. Композиция, содержащая НР-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы НР-hMG отобранному пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки);

на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли

уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и

необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG (например, на 75 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового.

4. Композиция, содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки);

на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и

обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, когда уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на заданном пороговом уровне hCG в сыворотке крови или выше такового при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения.

5. Композиция для применения по п. 4, где заданный пороговый уровень hCG в сыворотке крови при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения, выбран из 1,5-2,0 мМЕ/мл, более предпочтительно 1,8 мМЕ/мл.

6. Композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где пациент характеризуется уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л ($\geq 5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией.

7. Композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где лечение дополнительно предусматривает перед стимуляцией идентификацию пациента как характеризующегося уровнем антимюллерова гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл).
8. Композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где пациент не является ановуляторным, и/или при этом возраст пациента составляет 21-35 лет, а его ВМІ составляет 18-30 кг/м² в начале лечения.
9. Композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где контролируемая стимуляция яичников предусматривает введение НР-hMG при начальной дозе 75-225 МЕ hMG в сутки, предпочтительно 150 МЕ/сутки, например, от дня 1 до по меньшей мере дня 5 стимуляции.
10. Композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где лечение бесплодия повышает вероятность живорождения по сравнению с лечением рекомбинантным FSH, полученным из клеток CHO.
11. Композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где лечение дополнительно предусматривает обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов путем введения hCG или агониста GnRH, необязательно дополненного hCG.
12. Композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где лечение дополнительно предусматривает введение антагониста GnRH, начиная с дня 6 стимуляции.
13. Композиция, содержащая НР-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, для повышения вероятности живорождения после переноса свежего или замороженного эмбриона, где лечение предусматривает
- отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников;
- проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы НР-hMG пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки,

предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки);

на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и

обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, когда уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на заданном пороговом уровне hCG в сыворотке крови или выше такового при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения.

14. Композиция, содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, у которого спрогнозирована высокая степень ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников, для повышения вероятности живорождения после переноса свежего или замороженного эмбриона, где лечение предусматривает отбор пациента, идентифицированного как имеющего прогноз высокой степени ответа яичников на контролируемую стимуляцию яичников;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG отобранному пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки);

на средней фолликулярной стадии контролируемой стимуляции яичников (например, при стимуляции в день 5, или 6, или 7) определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и

необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG (например, на 75 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового.

15. Композиция для применения по любому из предыдущих пунктов, где лечение дополнительно предусматривает

извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию

свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или

извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной, или нескольких, или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку; или

извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких ооцитов, оплодотворение одного, или нескольких, или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или

извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение одного, или нескольких, или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной, или нескольких, или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.

16. Композиция, содержащая HP-hMG для применения в лечении бесплодия у пациента, характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы 75-450 МЕ HP-hMG отобранному пациенту с дня один лечения;

при стимуляции в день 5, или 6, или 7 контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы, который больше или равняется 1,5 мМЕ/мл; и

необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового.

17. Композиция для применения по п. 16, где лечение дополнительно предусматривает обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, когда уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на заданном пороговом уровне от 1,5 до 2,0 мМЕ/мл, предпочтительно 1,8 мМЕ/мл, или превышает таковой.

18. Композиция, содержащая HP-hMG для применения в лечении бесплодия у пациента, характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG отобранному пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки);

при стимуляции в день 5, или 6, или 7 контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и

необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG (например, на 75 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового.

19. Композиция, содержащая HP-hMG для применения в лечении бесплодия у пациента, характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки);

при стимуляции в день 5, или 6, или 7 контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и

обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, когда уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на заданном пороговом уровне hCG в сыворотке крови или выше такового при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения.

20. Композиция для применения по п. 19, где заданный пороговый уровень hCG в сыворотке крови при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения, выбран из 1,5-2,0 мМЕ/мл, более предпочтительно 1,8 мМЕ/мл.

21. Композиция для применения по любому из пп. 16-20, где лечение дополнительно предусматривает перед стимуляцией идентификацию пациента как характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл).

22. Композиция для применения по любому из пп. 16-21, где пациент не является ановуляторным, и/или при этом возраст пациента составляет 21-35 лет, а его BMI составляет $18-30 \text{ кг/м}^2$ в начале лечения.

23. Композиция для применения по любому из пп. 16-22, где контролируемая стимуляция яичников предусматривает введение HP-hMG при начальной дозе 75-225 ME hMG в сутки, предпочтительно 150 ME/сутки, например, от дня 1 до по меньшей мере дня 5 стимуляции.

24. Композиция для применения по любому из пп. 16-23, где лечение бесплодия повышает вероятность живорождения по сравнению с лечением рекомбинантным FSH, полученным из клеток CHO.

25. Композиция для применения по любому из пп. 16-24, где лечение дополнительно предусматривает обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов путем введения hCG или агониста GnRH, необязательно дополненного hCG.

26. Композиция для применения по любому из пп. 16-25, где лечение дополнительно предусматривает введение антагониста GnRH, начиная с дня 6 стимуляции.

27. Композиция, содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией, для повышения вероятности живорождения после переноса свежего или замороженного эмбриона, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 ME/сутки, предпочтительно от 75 до 225 ME/сутки, более предпочтительно 150 или 225 ME/сутки, наиболее предпочтительно 150 ME/сутки);

при стимуляции в день 5, или 6, или 7 контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и

обеспечение запуска окончательного созревания фолликулов, когда уровень hCG в сыворотке крови пациента находится на заданном пороговом уровне hCG в сыворотке крови или выше такового при окончательном созревании фолликулов, что приводит к повышенной вероятности живорождения.

28. Композиция, содержащая HP-hMG, для применения в лечении бесплодия у пациента, характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией, для повышения вероятности живорождения после переноса свежего или замороженного эмбриона, где лечение предусматривает

отбор пациента, идентифицированного как характеризующегося уровнем антимюллера гормона (АМН) в сыворотке крови, который больше или равняется $35,7 \pm 0,5$ пмоль/л (больше или равняется $5,0 \pm 0,2$ нг/мл) перед лечением/стимуляцией;

проведение контролируемой стимуляции яичников путем введения суточной дозы HP-hMG отобранному пациенту с дня один лечения (например, от 75 до 450 МЕ/сутки, предпочтительно от 75 до 225 МЕ/сутки, более предпочтительно 150 или 225 МЕ/сутки, наиболее предпочтительно 150 МЕ/сутки);

при стимуляции в день 5, или 6, или 7 контролируемой стимуляции яичников определение того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови у пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы (который, например, больше или равняется 1,5 мМЕ/мл); и

необязательно поддержание или увеличение суточной дозы HP-hMG (например, на 75 МЕ/сутки) на основании того, находится ли уровень hCG в сыворотке крови пациента на целевом пороговом уровне средней фолликулярной фазы или ниже такового.

29. Композиция для применения по любому из пп. 16-28, где лечение дополнительно предусматривает

извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию свежей бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или

извлечение ооцита(ооцитов), оплодотворение ооцита(ооцитов), обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты,

необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной, или нескольких, или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку; или

извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких ооцитов, оплодотворение одного, или нескольких, или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание качества/морфологии бластоцисты(бластоцист) и имплантацию бластоцисты (необязательно выбранной на основании, например, визуального оценивания качества/морфологии) в матку; или

извлечение ооцита(ооцитов), замораживание неоплодотворенного(неоплодотворенных) ооцита(ооцитов), последующее размораживание одного или нескольких замороженных ооцитов, оплодотворение одного, или нескольких, или всех размороженных ооцитов, обеспечение развития оплодотворенного(оплодотворенных) ооцита(ооцитов) до стадии бластоцисты, необязательно оценивание хромосомного качества бластоцисты(бластоцист), замораживание одной, или нескольких, или всех бластоцист и имплантацию подвергнутой циклу разморозки-заморозки бластоцисты (например, эуплоидной бластоцисты, выбранной на основании хромосомного оценивания) в матку.