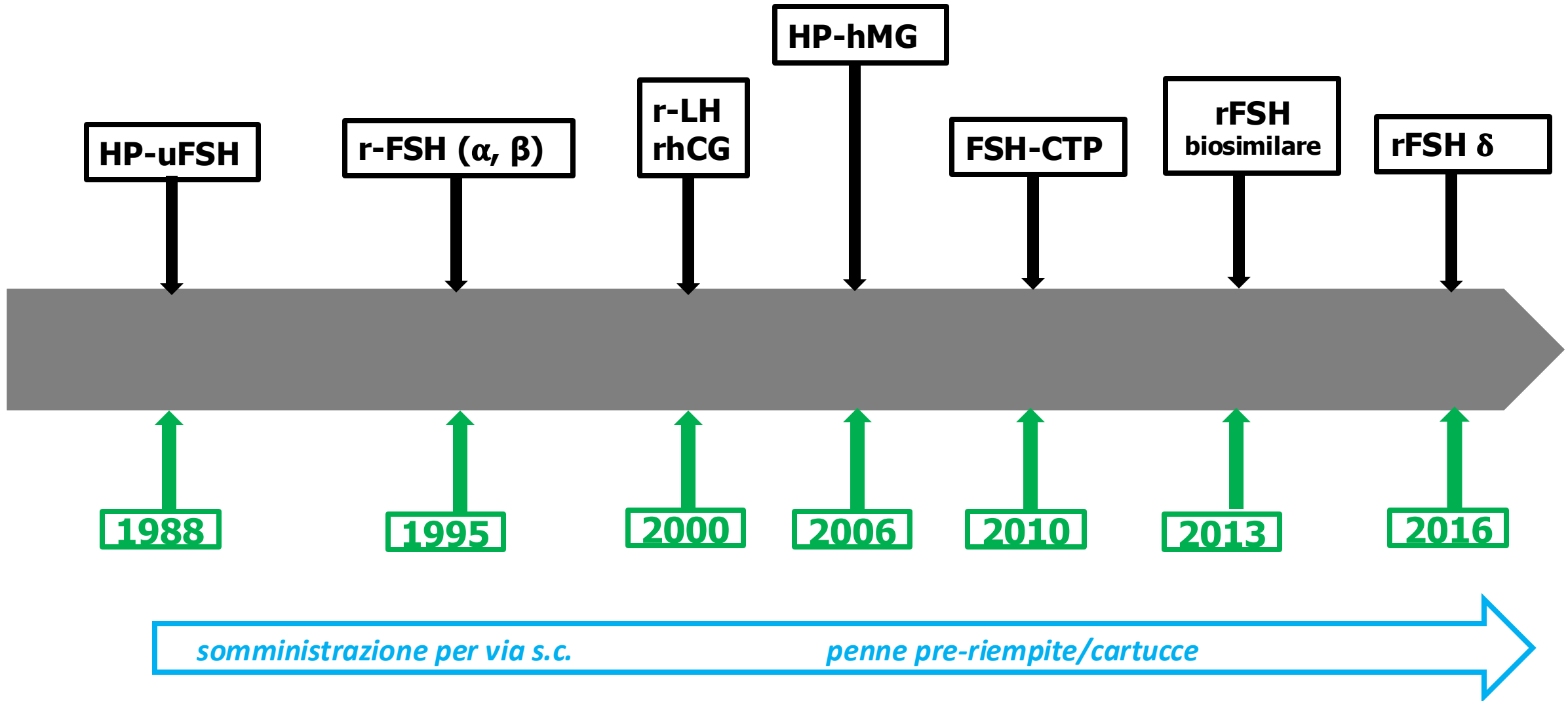




Personalizzazione dei protocolli di stimolazione ovarica per la PMA

Dott. Walter Ciampaglia

“Crono-farmacologia” delle gonadotropine: dal 1980 ad oggi



γνώθι σαυτόν !

Conosci la tua paziente !



*Delfi – tempio di
Apollo (IV sec a.C.)*

For predicting high and low response to ovarian stimulation, use of either antral follicle count (AFC) or anti-Müllerian hormone (AMH) is recommended. [updated]

Strong ⊕○○○

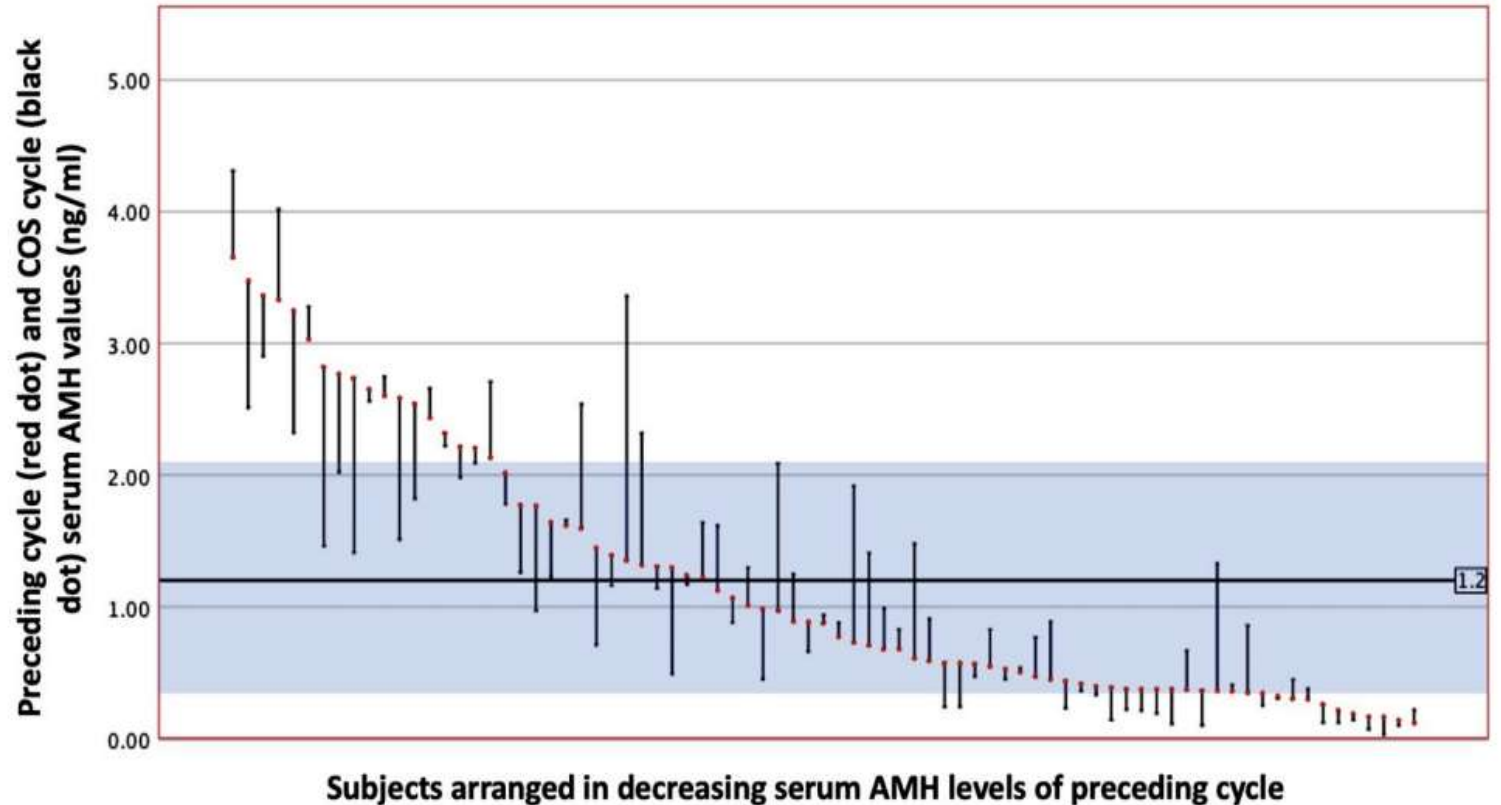
Age, BMI, basal FSH, inhibin B, basal oestradiol, basal progesterone and basal LH are not recommended for the prediction of ovarian response. [2025]

Strong ⊕○○○

ESHRE ovarian stimulation guidelines - updated 2025

Variabilità dell'AMH

- riduzione durante terapia
estrogeno-progestinica prolungata
(fino al 30- 50 %)
- riduzione in gravidanza (fino al
50 % presso il termine)
- variabilità fra un ciclo e l'altro:
 - Sukur et al.; J Ovarian Res 2024
 - 79 pazienti arruolate per
trattamento ICSI
 - misurazione AMH nel ciclo della
stimolazione ed in quello
immediatamente precedente
 - fluttuazione mediana del 44 %
 - riclassificazione del 20 % delle
pazienti fra normo ed
iporesponder





Quale
gonadotropina ?

quale
dose ?

quale regime di
soppressione?

ESHRE ovarian stimulation guidelines - *updated 2025*

Follitropin delta and follitropin alpha/beta are equally recommended for ovarian stimulation. [2025]	Strong	⊕○○○
The use of recombinant human FSH (r-hFSH) and purified FSH (p-FSH) for ovarian stimulation in GnRH agonist protocol is equally recommended. [2019]	Strong	⊕⊕○○
The use of recombinant human FSH (r-hFSH) and human menopausal gonadotropin (hMG) for ovarian stimulation is equally recommended. [2019]	Strong	⊕⊕⊕○
The use of long-acting and daily recombinant FSH (rFSH) is equally recommended in GnRH antagonist cycles for normal responders. [2019]	Strong	⊕○○○
The combination of r-hFSH with r-hLH and r-hFSH alone are probably equally recommended for the general IVF population. [2025]	Conditional	⊕⊕○○

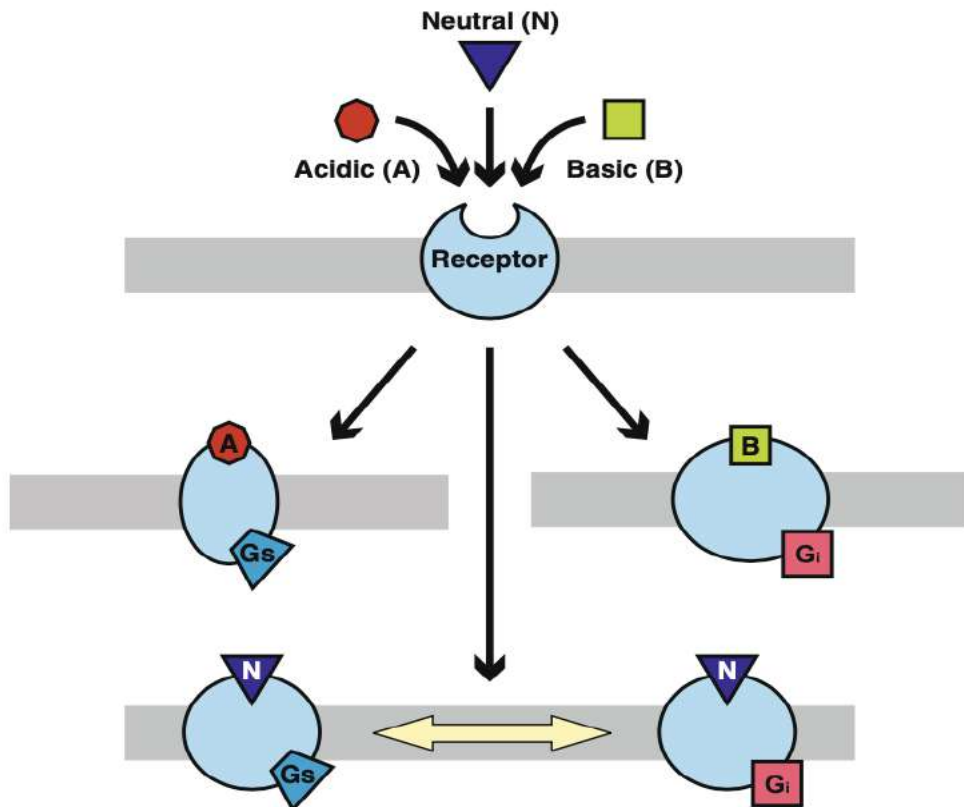


G. W. Hegel (1770-1831)

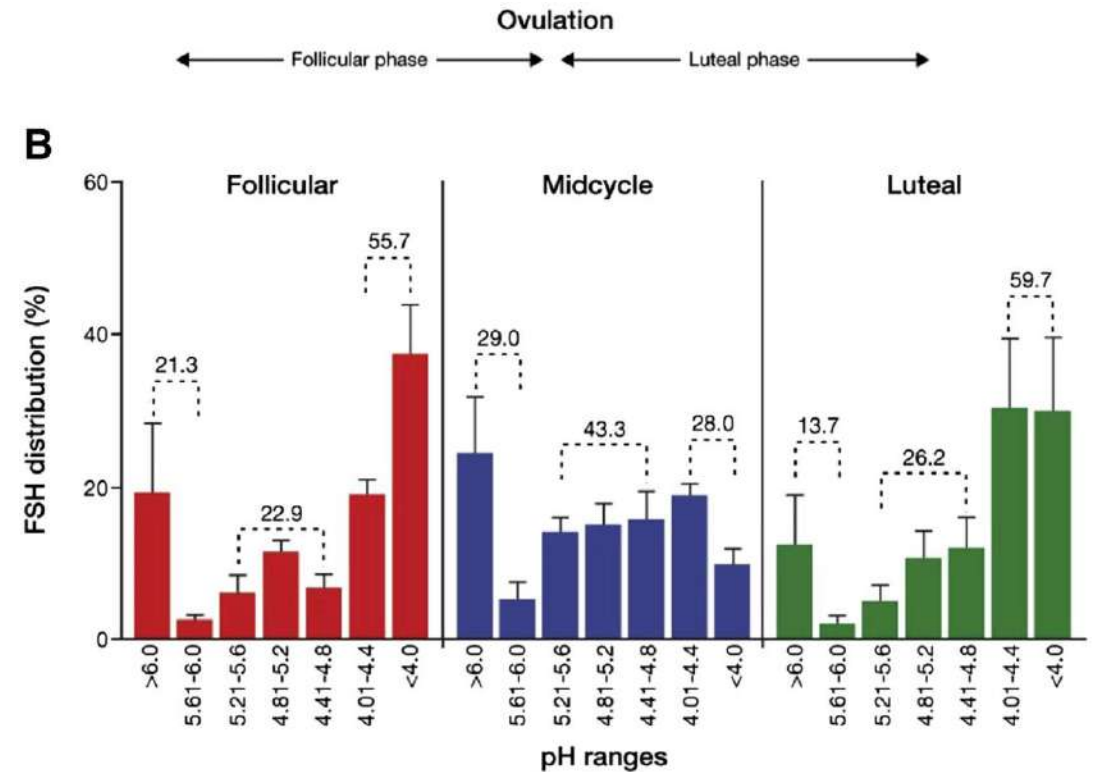
L' «Assoluto» (*di Schelling*) è come la notte in cui tutte le vacche sono nere

Differente profilo di attività biologica fra FSH urinario e ricombinante

- **differente profilo di glicosilazione fra uFSH e rFSH**
- **uFSH: più acido, clearance plasmatica più lenta, meno efficiente nello stimolare l'aromatasi**
- **rFSH: più basico, clearance plasmatica più rapida, più efficiente nello stimolare l'aromatasi**



*Pattern di attivazione recettoriale in rapporto a diverse isoforme
(da Arey BY & Lopez FJ, Rev Endocr Metab Disord 2011)*



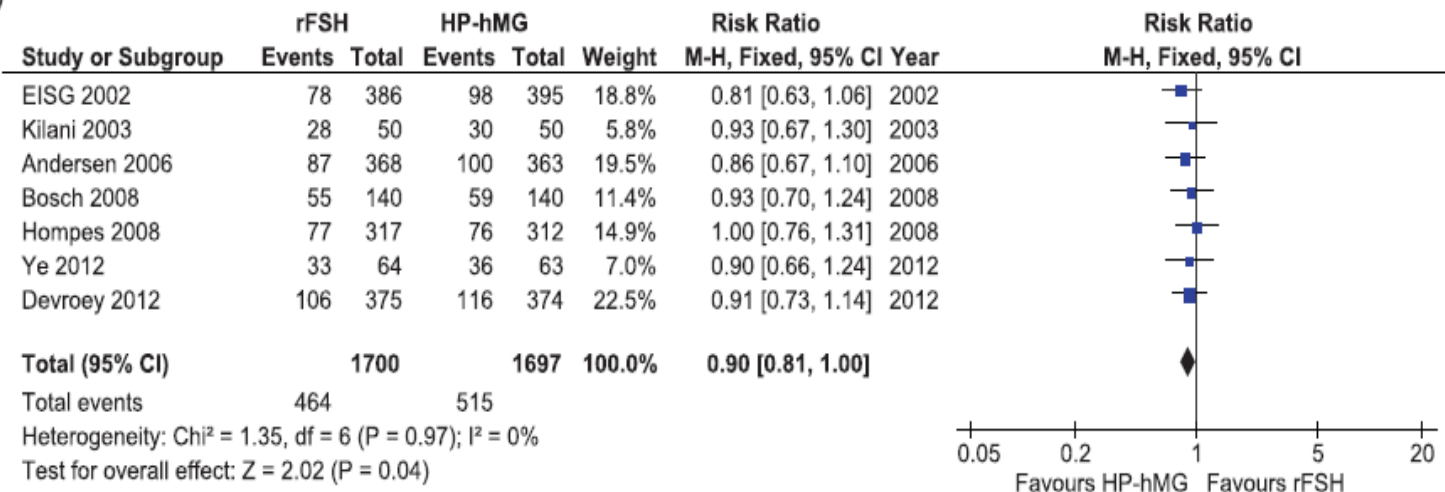
*Distribuzione delle isoforme di FSH durante il ciclo mestruale
(da Nierderberg et. al; Fertil Steril 2018)*

rFSH vs uFSH/hMG nella pratica clinica

- **Van Wely et al., Cochr Dat Syst Rev 2011**
 - rFSH vs uFSH, HP-FSH, hMG in ART
 - live birth rate e incidenza OHSS simile
- **Devroey P et al., MEGASET TRIAL Fertil Steril 2012**
 - studio prospettico randomizzato su 749 donne sottoposte ad ICSI
 - HP-hMG vs rFSH + GnRH antagonista
 - transfer a fresco di una singola blastocisti ed eventuale cryotransfer entro un anno
 - tasso di gravidanza e nati vivi, incidenza OHSS comparabili
 - **rFSH è associato a maggior recupero ovociti ma N° blastocisti comparabile**
- **Bordewijk EM et al., Hum Reprod Open 2019**
 - metanalisi di 28 studi su 7553 pazienti FIVET/ICSI
 - rFSH vs hMG oppure rFSH vs HP-FSH
 - Dose FSH/nato vivo: modeste differenze (hMG<rFSH<uFSH)
 - **tasso di gravidanza e nati vivi: lievemente inferiore vs hMG, simile vs uFSH**
 - **tasso di gravidanza cumulativa comparabile (solo rFSH vs hMG)**

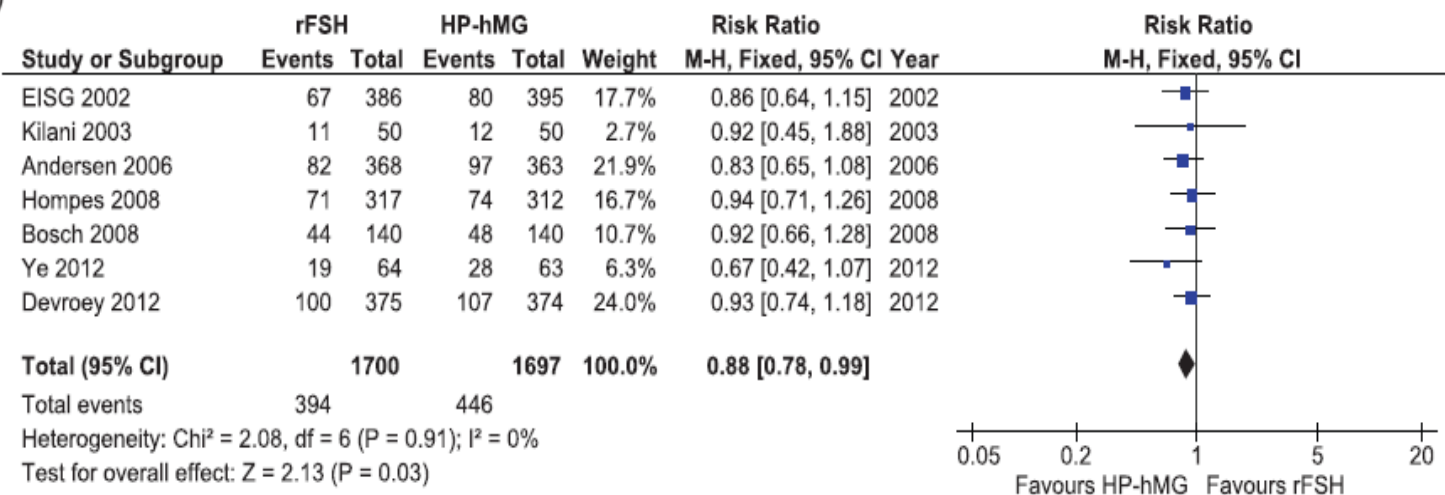
Bordewijk EM et al., Hum Reprod Open 2019

(A)



tasso di gravidanza

(B)



tasso di nati vivi

Recombinant luteinizing hormone (rLH) and recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) for ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles (Review)

- **comparazione rFSH + rLH vs rFSH in trattamenti FIVET/ICSI**
- **inclusi 36 studi RCT per un totale di 8125 donne**
- risultati principali:**
 - **non chiara evidenza di differenza in termini di nati vivi fra i due regimi**
 - **tassi di OHSS e di cancellazione per risposta inadeguata comparabili**
 - **percentuali di abortività non differenti**
 - **«l'aggiunta di rLH probabilmente migliora i tassi di gravidanza»**

FSH vs FSH+LH vs hMG vs FSH+hCG: analisi comparativa nell'era della medicina personalizzata (D. Santi et al, Front Endocrinol 2017)

➤ **Meta-analisi di 70 studi**

➤ **Comparazioni:**

➤ **FSH vs hMG**

➤ **FSH vs FSH+LH**

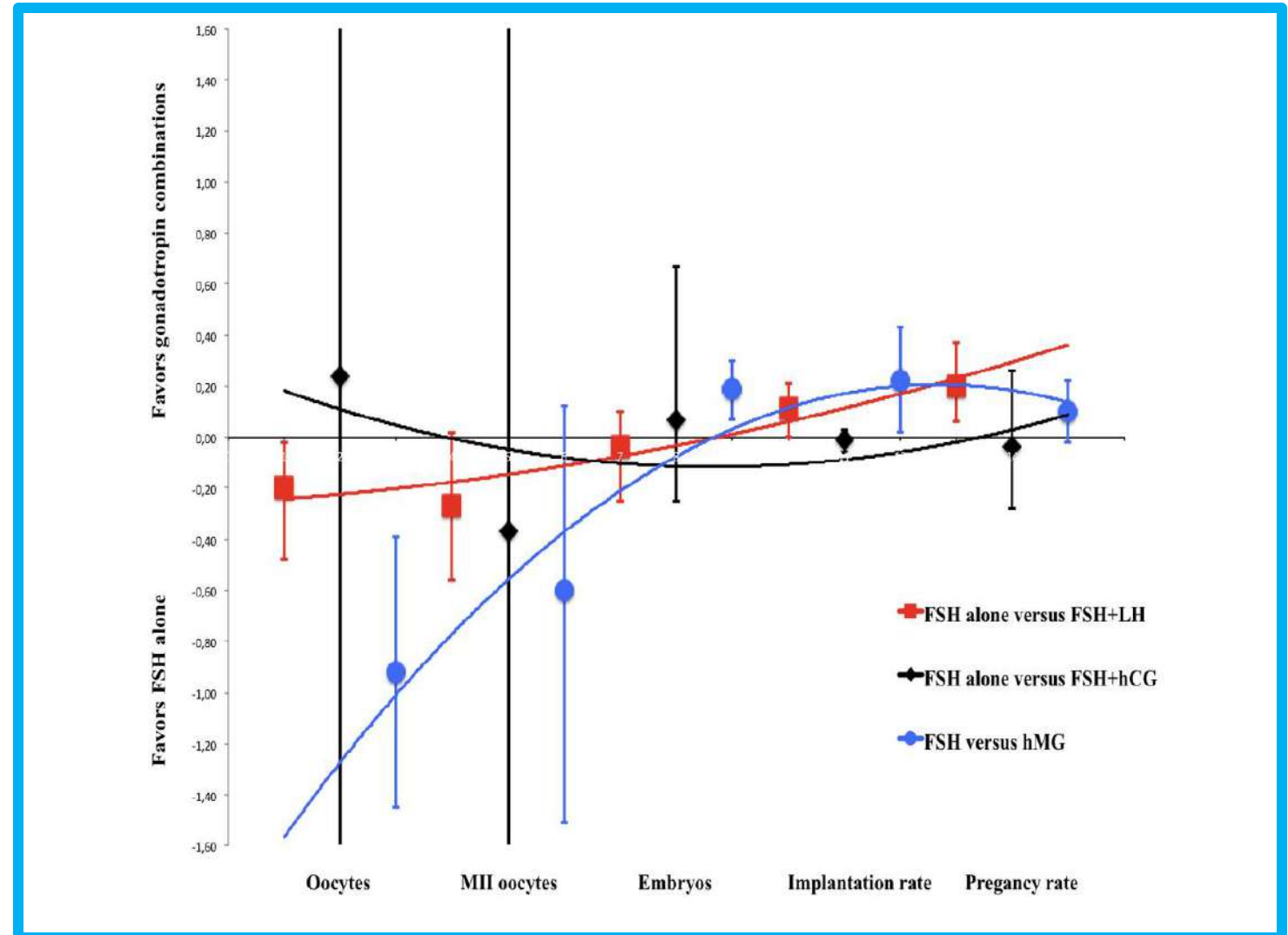
➤ **FSH vs FSH+hCG**

Risultati:

➤ **> N° ovociti per FSH da solo**

➤ **L'aggiunta di attività LH esercita un'azione positiva su numero di embrioni, tasso d'impianto e tasso di gravidanza**

➤ **Tasso di nati vivi comparabile**



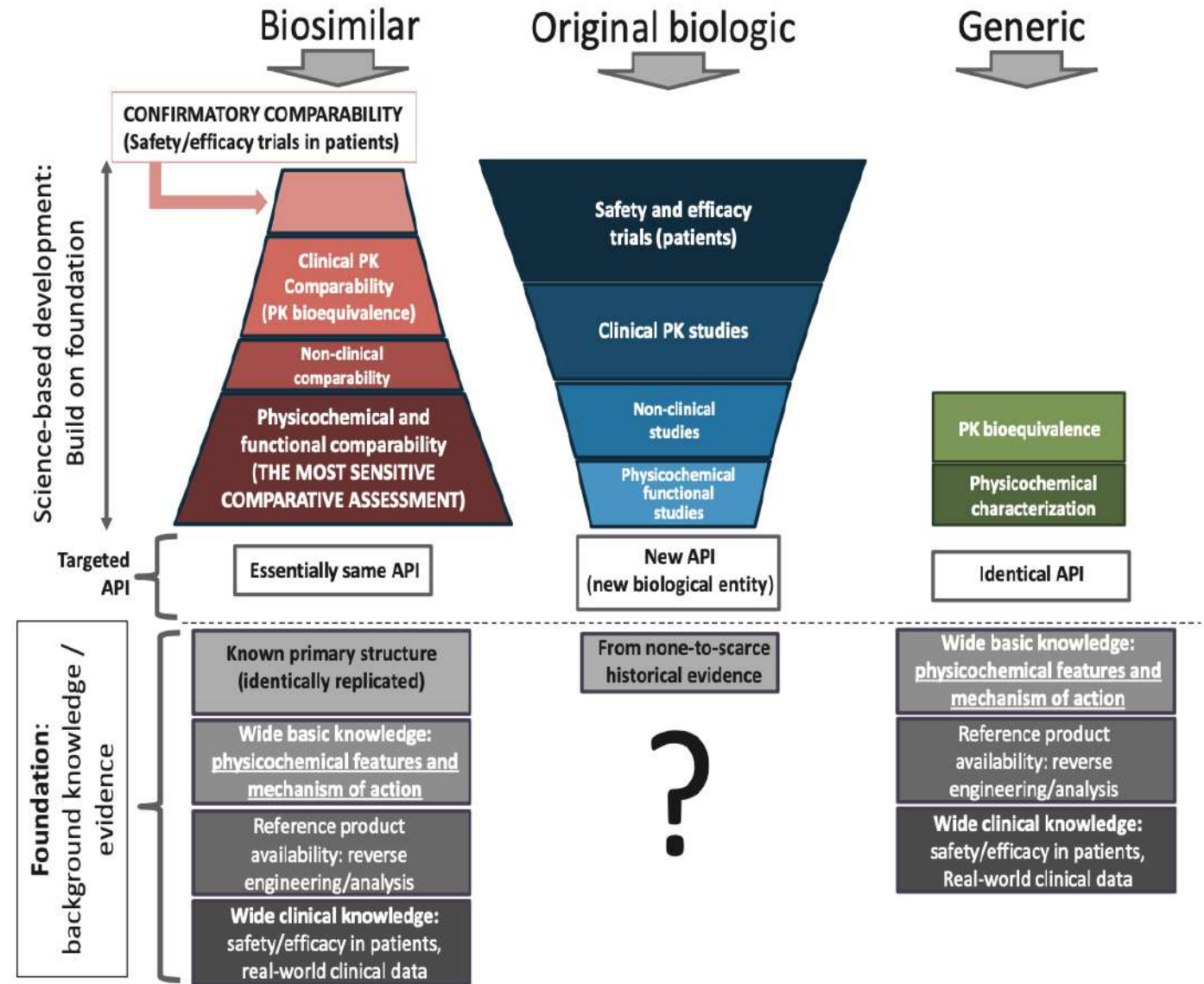
«Biosimilari»..... fino a quanto ?

■ medicinale biosimilare = medicinale biologico altamente simile ad un altro medicinale biologico già autorizzato nella UE (detto «di riferimento»)

■ sequenza aminoacidica identica all'FSH originator

■ differenze strutturali post traslazionali e nel profilo di glicosilazione considerate «minori» dall'EMA

fonte: www.ema.eu

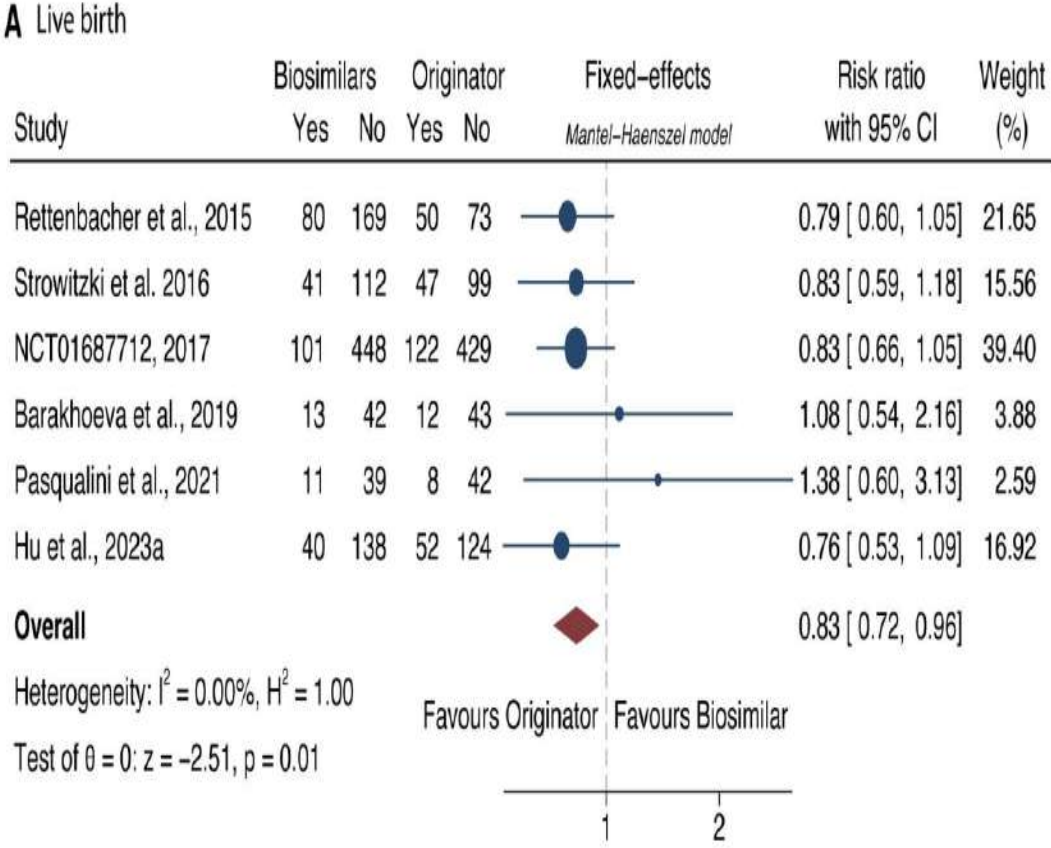


De Mora & Fauser RBmOnLine 2017

Biosimilars versus the originator of follitropin alfa for ovarian stimulation in ART: a systematic review and meta-analysis

Kiose IK et al, Hum Reprod 2025

- inclusi 8 RCTs coinvolgenti 2987 pazienti
- nessuna differenza vs originator in termini di dose totale di FSH; N° ovociti recuperati e tasso d'iperstimolazione
- significativa riduzione vs originator in termini di tassi di gravidanza evolutiva e nati vivi



Methodological concerns and clinical relevance: a critical appraisal of the meta-analysis on biosimilars versus originator follitropin alfa in ART *Santulli P. et al Hum Reprod 2025*

- **eterogeneità delle molecole biosimilari impiegate: 2 farmaci approvati WHO Listed Authorities (Bemfola/Afolia & Ovaleap) e 5 non approvati**
- **end-point primario della meta-analisi: tasso di nati vivi ma soltanto tre studi includono tale dato e non come primary outcome**
- **i dati relativi a più di un terzo della popolazione della meta-analisi (N=1101 donne di età compresa fra 35 e 42 anni) sono desunti da uno studio non pubblicato**

mancono i dati riferiti al tasso cumulativo di nati vivi poiché non sono considerati gli scongelamenti embrionari e ciò può essere di per sé fonte di bias

ESHRE ovarian stimulation guidelines - *updated 2025*

A reduced gonadotropin dose (100 to <150 IU) is probably recommended to decrease the risk of OHSS in predicted high responders. [2025]	Conditional	⊕○○○
--	-------------	------

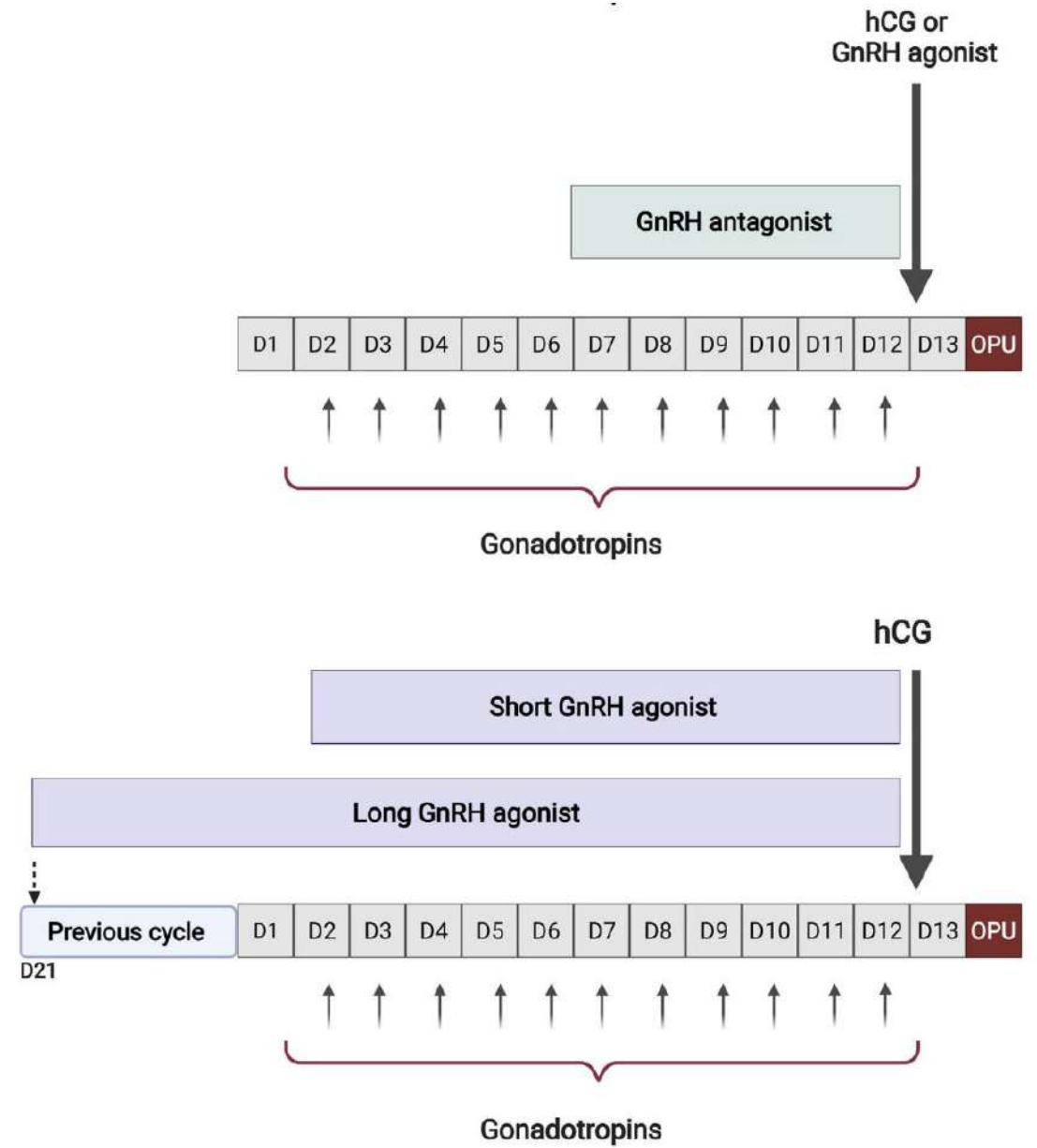
Neither a reduced nor increased gonadotrophin dose is probably recommended over a conventional gonadotrophin dose (equivalent to 150-225 IU) for predicted normal responders. [updated]	Conditional	⊕○○○
---	-------------	------

A gonadotropin dose higher than 300 IU is not recommended for predicted low responders. [2019]	Strong	⊕○○○
--	--------	------

AMH > 3.51 ng/mL
sensibilità: 88 %
specificità: 70 %

AMH < 1 ng/mL
sensibilità: 87 %
specificità: 67 %

Protocolli convenzionali di soppressione ipofisaria durante la stimolazione ovarica



Ata B & Kalafat E, RBMO 2024

Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology (Review)

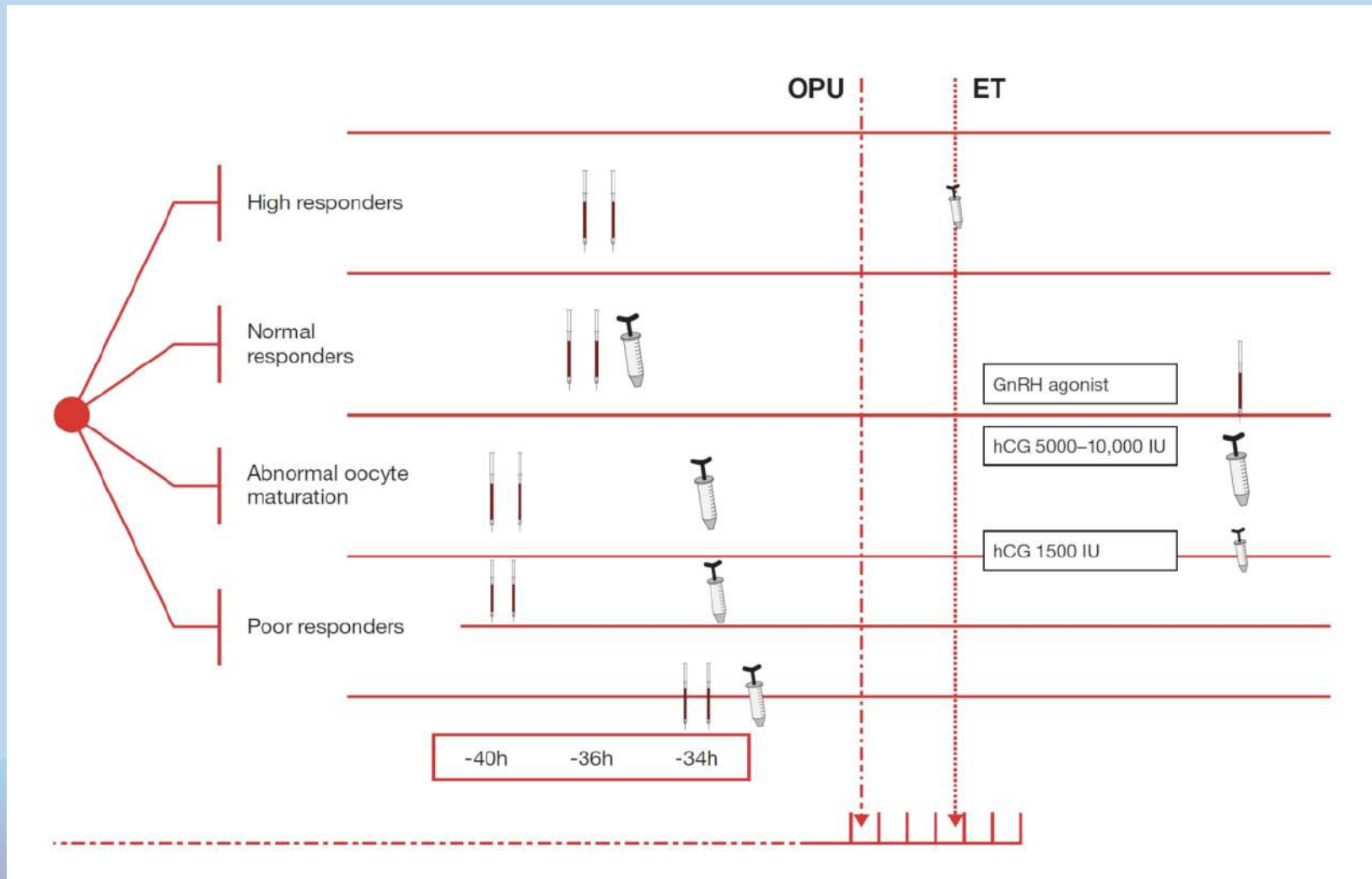
- **comparazione *GnRH antagonista vs GnRH agonista (protocollo lungo)***
- **inclusi 73 studi RCT per un totale di 12212 partecipanti**
- **risultati principali:**
 - **nessuna differenza in termini di nati vivi fra i due regimi (OR 1.02)**
 - **significativa riduzione del rischio di OSS (OR antagonista vs agonista 0.61)**
 - **percentuali di abortività non differenti**

The GnRH antagonist protocol is recommended over the GnRH agonist protocols given the comparable efficacy and higher safety in the general IVF/ICSI population. [2019]

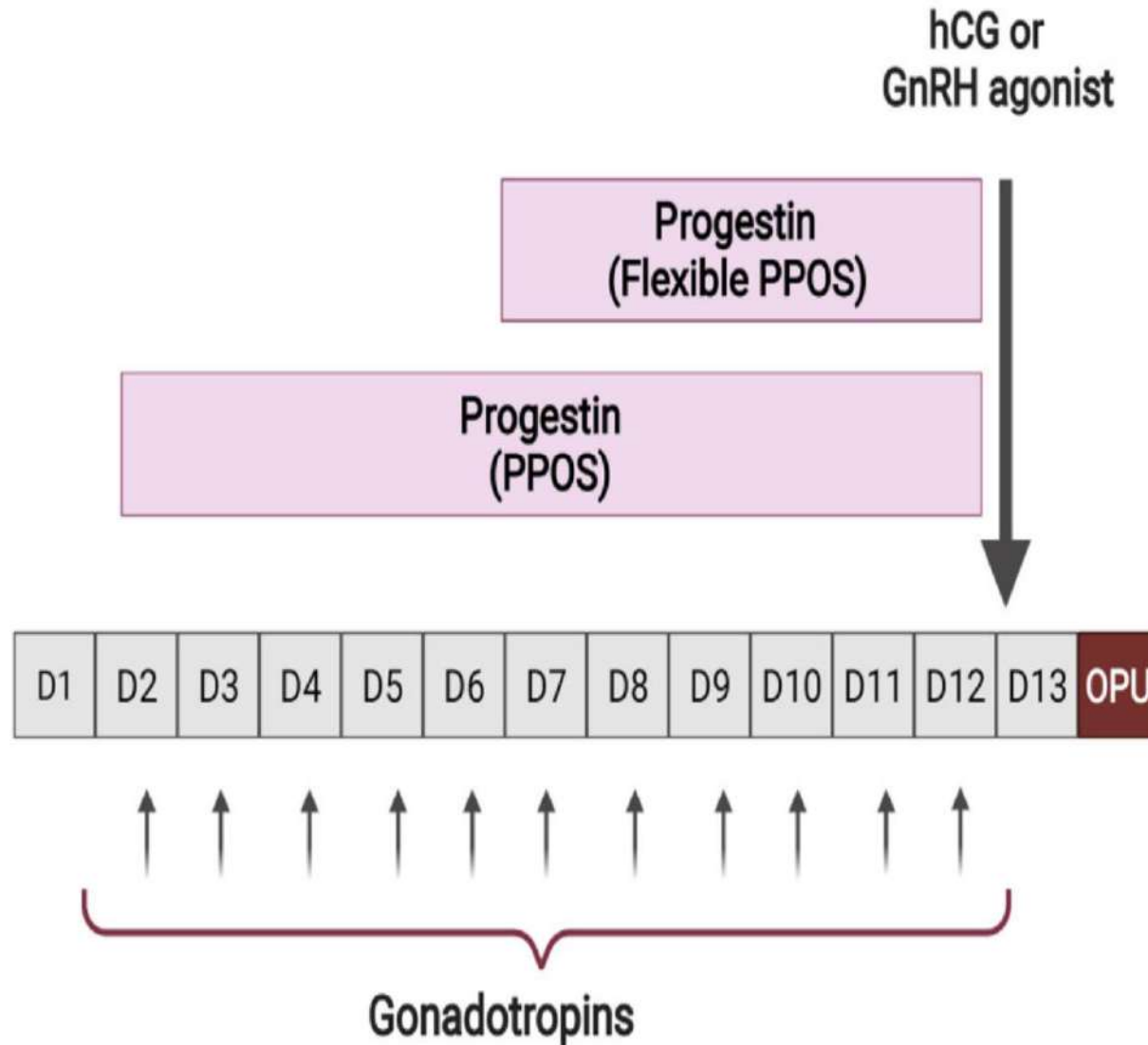
Strong

⊕⊕⊕○

Trigger con GnRH agonisti: un approccio personalizzato



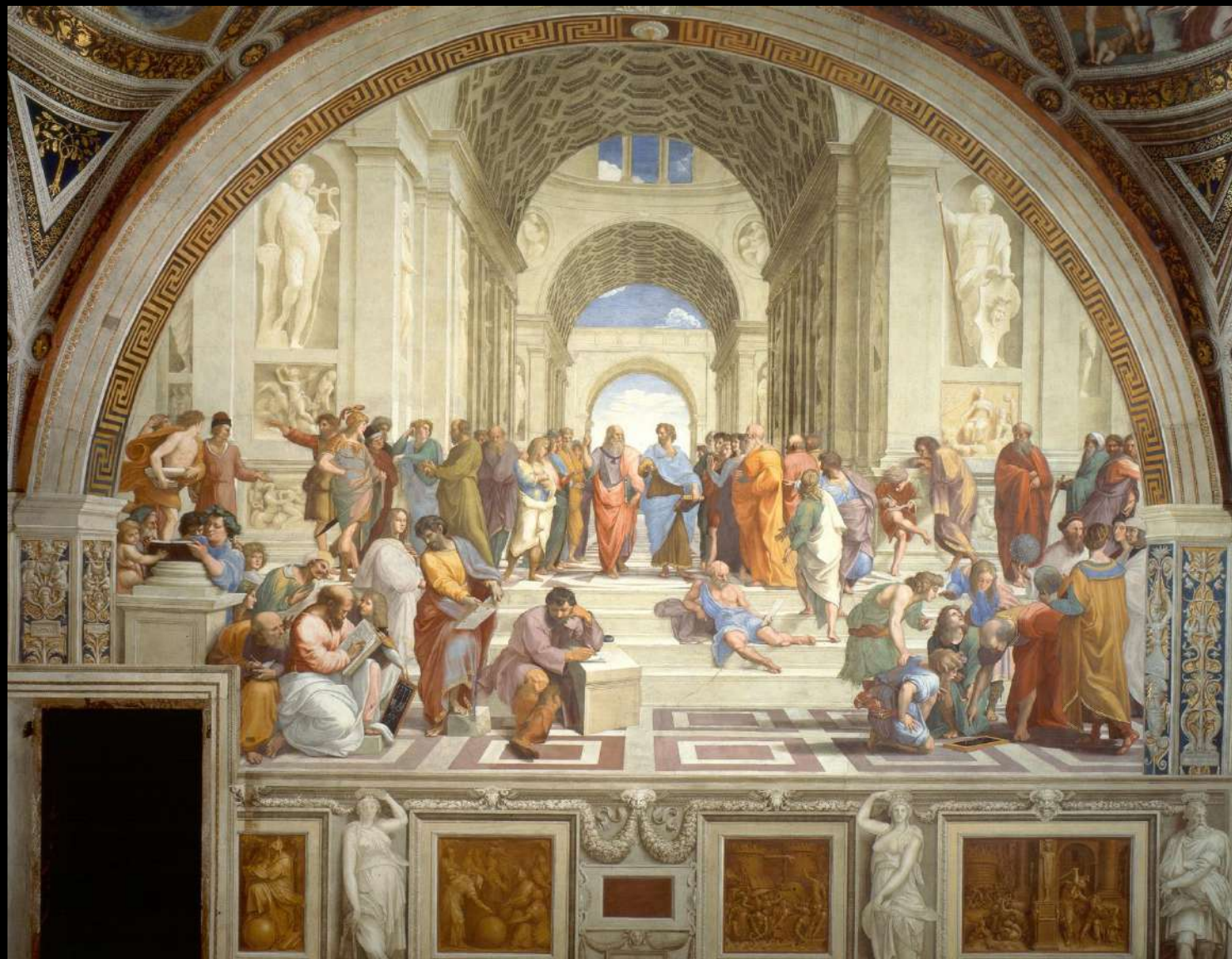
Protocolli di stimolazione ovarica «progestin primed»



Farmaci impiegati:

- Medrossiprogesterone acetato 10 mg/die
- Didrogesterone 20 mg/die
- Progesterone micronizzato 200 mg/die
- N° ovociti totali e MII simile o superiore ai regimi tradizionali
- tassi di nati vivi e tassi di euploidia comparabili
- costi inferiori

***Mandatorio il transfer differito
(cicli freeze all, PGT-A, donazione
ovocitaria, autopreservazione)***



Raffaello – Scuola di Atene

οὐκ ἂν ἐμβαίης
εἰς τὸν αὐτὸν
ποταμόν

(non puoi discendere due
volte nello stesso fiume)

Eraclito di Efeso
(500 a.C)

Leave the past behind: women's reproductive history shows no association with blastocysts' euploidy and limited association with live birth rates after euploid embryo transfers

Cimadomo D et al, Hum Reprod 2021

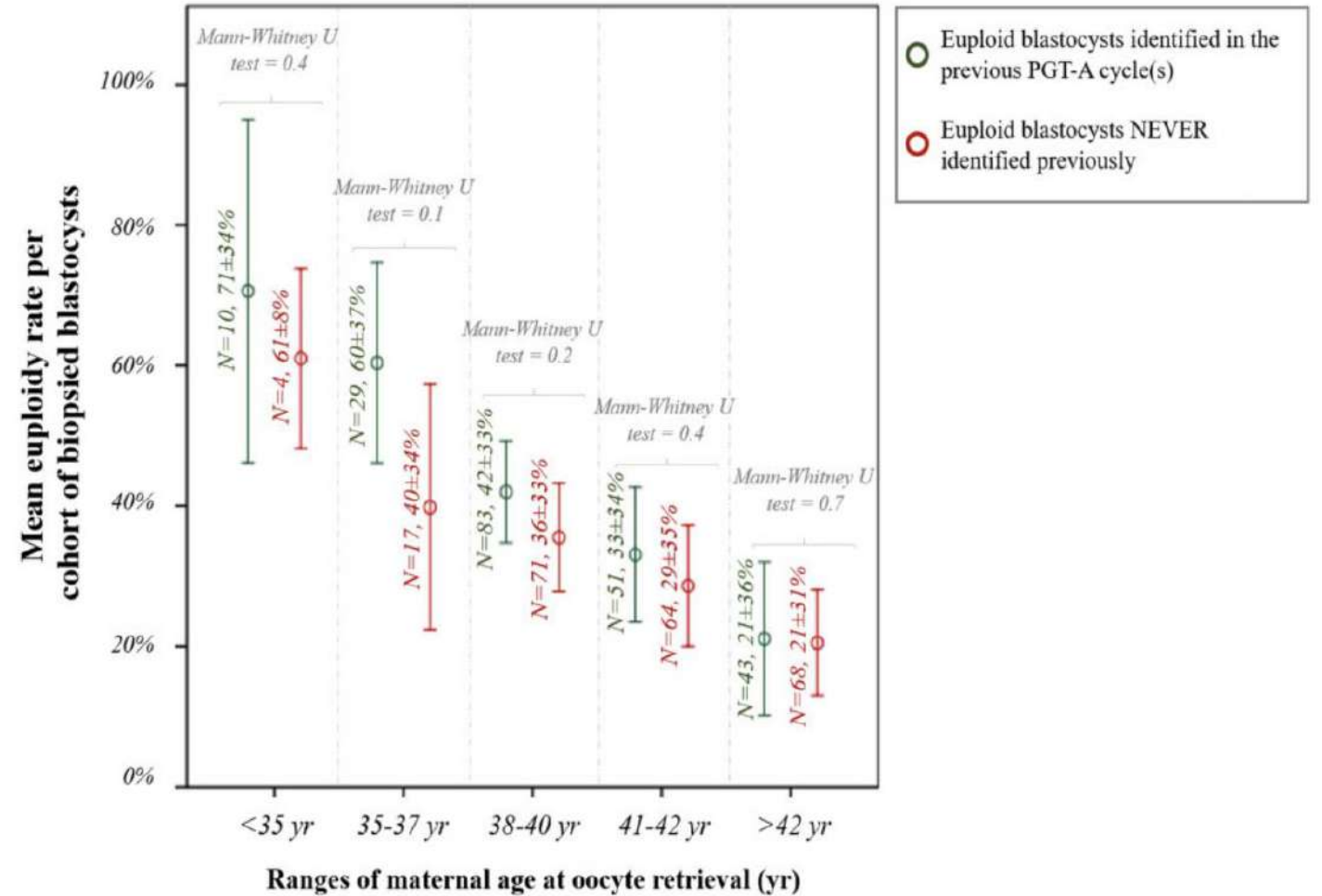
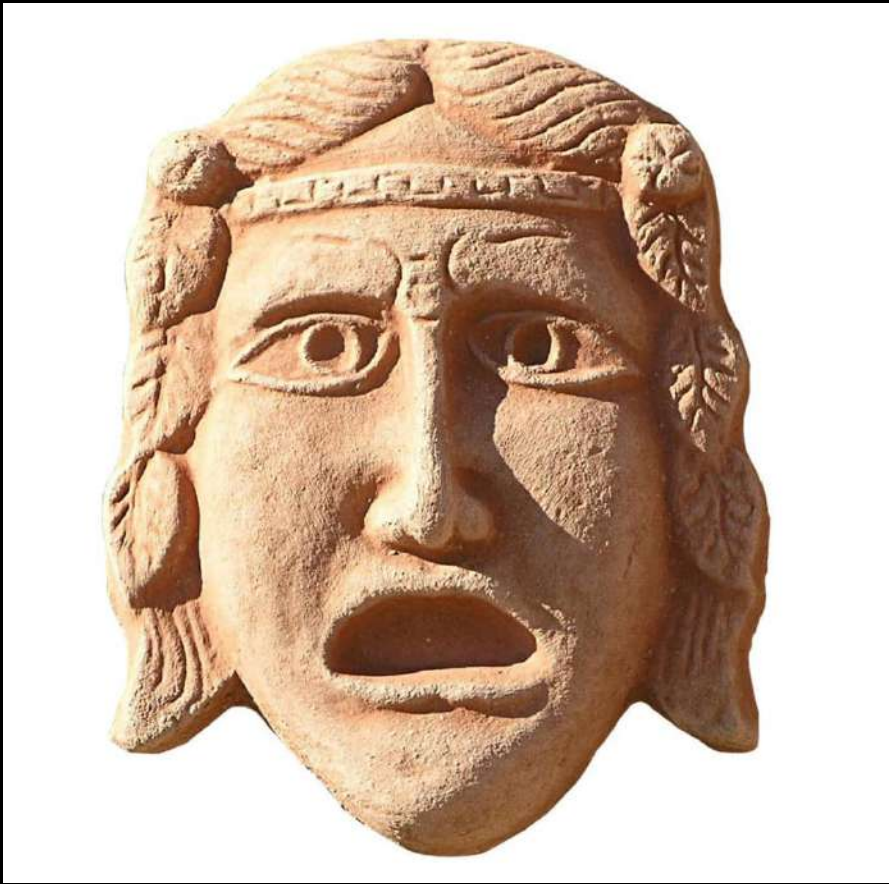


Figure 6. Mean euploidy rate per cohort of biopsied blastocysts from each patient according to the absence (or presence) of euploid embryos in previous PGT-A cycles and among different ranges of maternal age at oocyte retrieval. The analysis was conducted in a subset of 440 patients who had already undergone PGT-A before the study period.



...ut personaret...

personaggio



**persona,
singolo
individuo**

**infertilità
(malattia)**



**singola coppia
infertile
(malato)**



... grazie per l'attenzione

This information contained herein is for informative purpose only. It is being provided to you solely for your use. The information is not intended for any general distribution or publication and must be retained in a confidential manner. It is highly confidential, has not been audited, and must not be used or relied on for any purpose or passed on to any other person without the general partner's explicit prior written consent. In particular, this information may not be used or disclosed to any person for the purpose of any financial transaction. Information contained herein is of confidential proprietary nature constituting the sole property of NEXTCLINICS INTERNATIONAL GmbH and its operating and investing activities; its use is restricted accordingly. This presentation and information contained herein shall not be distributed or disclosed to third parties without prior written consent of NEXTCLINICS INTERNATIONAL GmbH. All such information should be maintained strictly confidential.

