



# Aggiornamenti su induzione dell'ovulazione per tecniche di procreazione medicalmente assistita

**Dott. Walter Ciampaglia**

# The Evolution of IVF Laboratory: A Journey Over the Last Two Decades

Vitrification

Time-lapse  
Culture

Sperm DNA  
Fragmentation Test

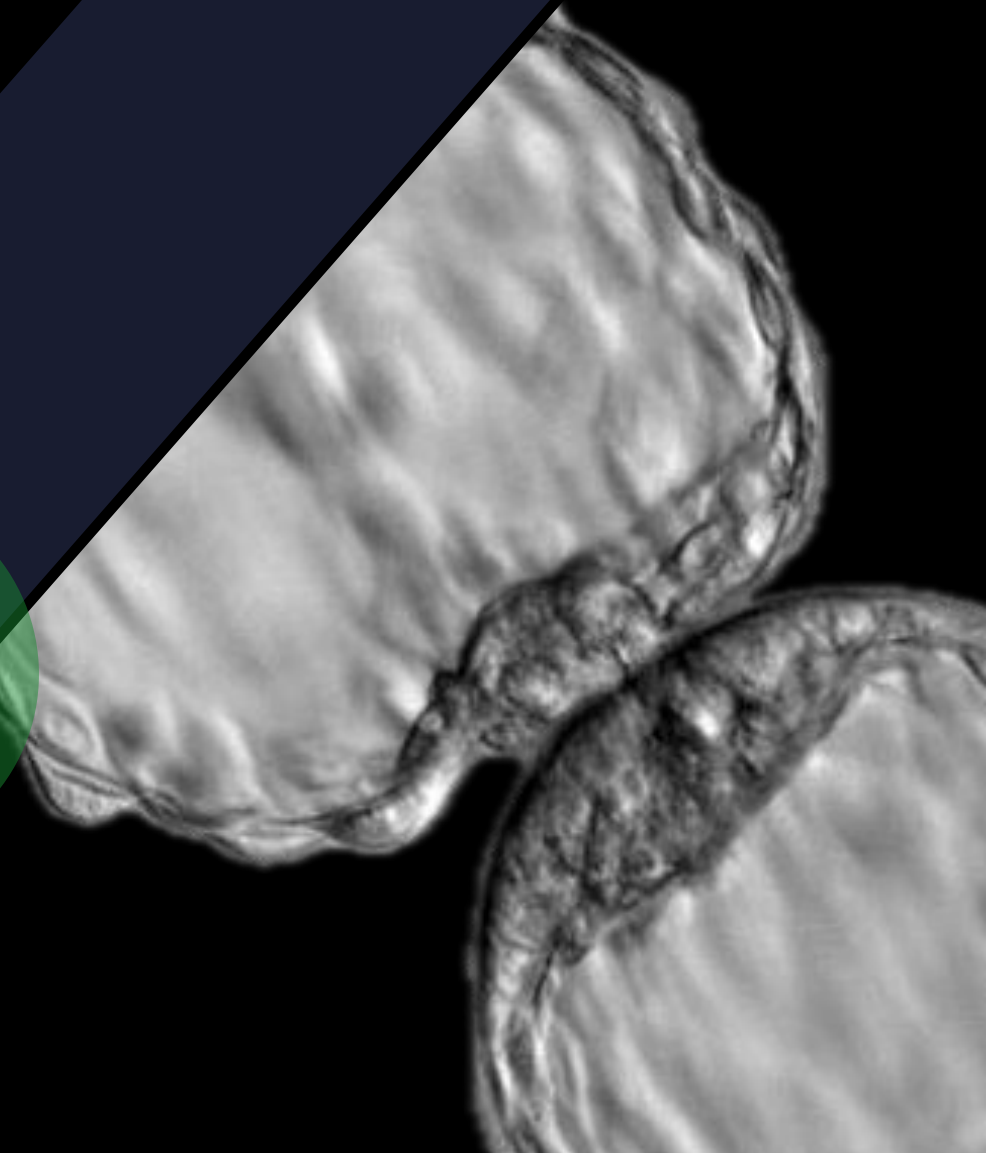
PGT  
(Preimplantation  
Genetic Testing)

Ovarian Tissue  
Cryopreservation

Electronic  
Witnessing

PICSI (Physiological  
Intracytoplasmic  
Sperm Injection)

Emerging  
Technologies:  
Artificial  
Intelligence,  
Robotic ICSI,  
Microfluidics





NIH National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

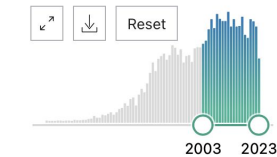
PubMed  
gonadotropin ovulation induction  
Advanced Create alert Create RSS  
Save Email Send to

MY NCBI FILTERS

5,508 results

5 508

RESULTS BY YEAR



NIH National Library of Medicine  
National Center for Biotechnology Information

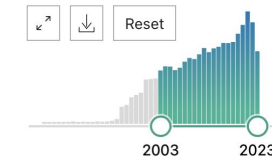
PubMed  
laboratory progress in IVF or ICSI  
Advanced Create alert Create RSS  
Save Email Send to

MY NCBI FILTERS

11,501 results

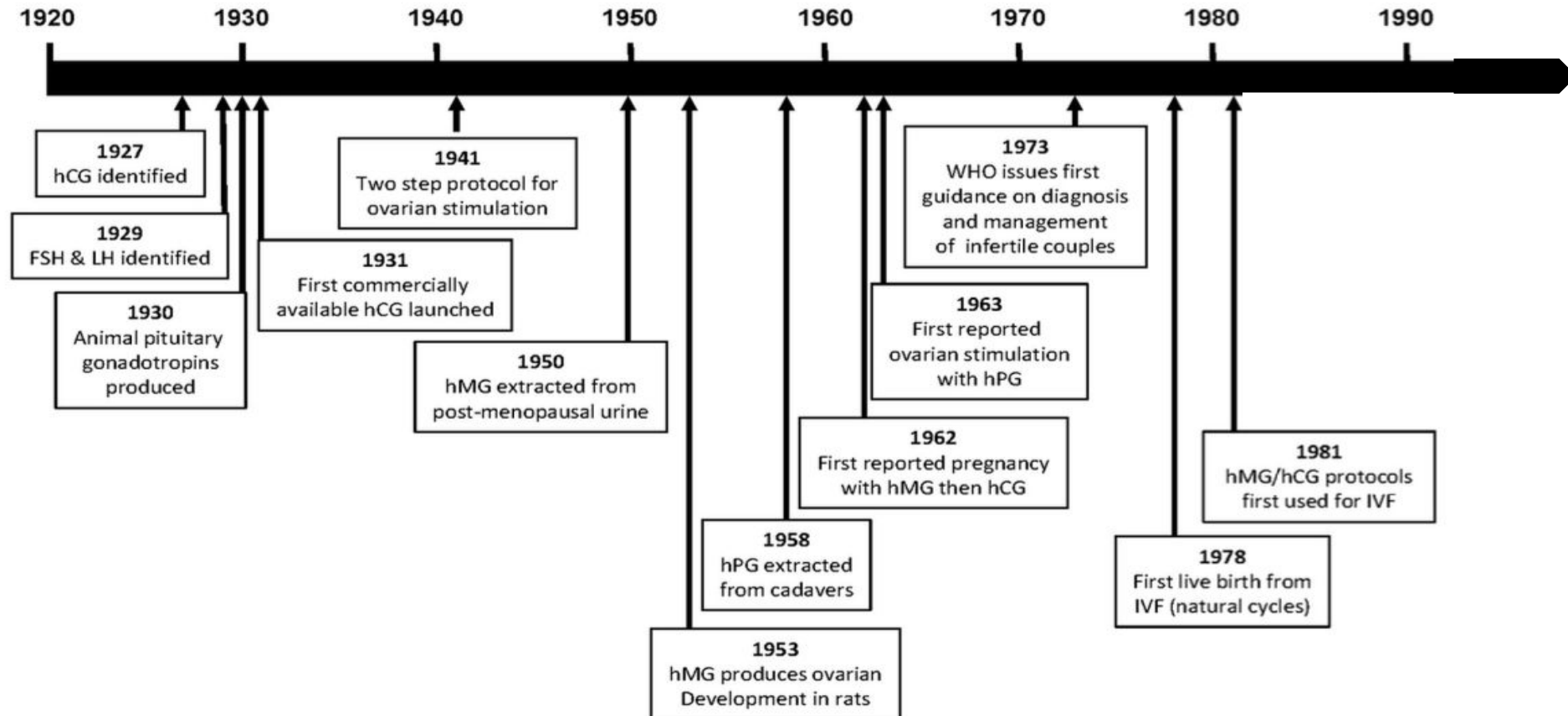
11 501

RESULTS BY YEAR

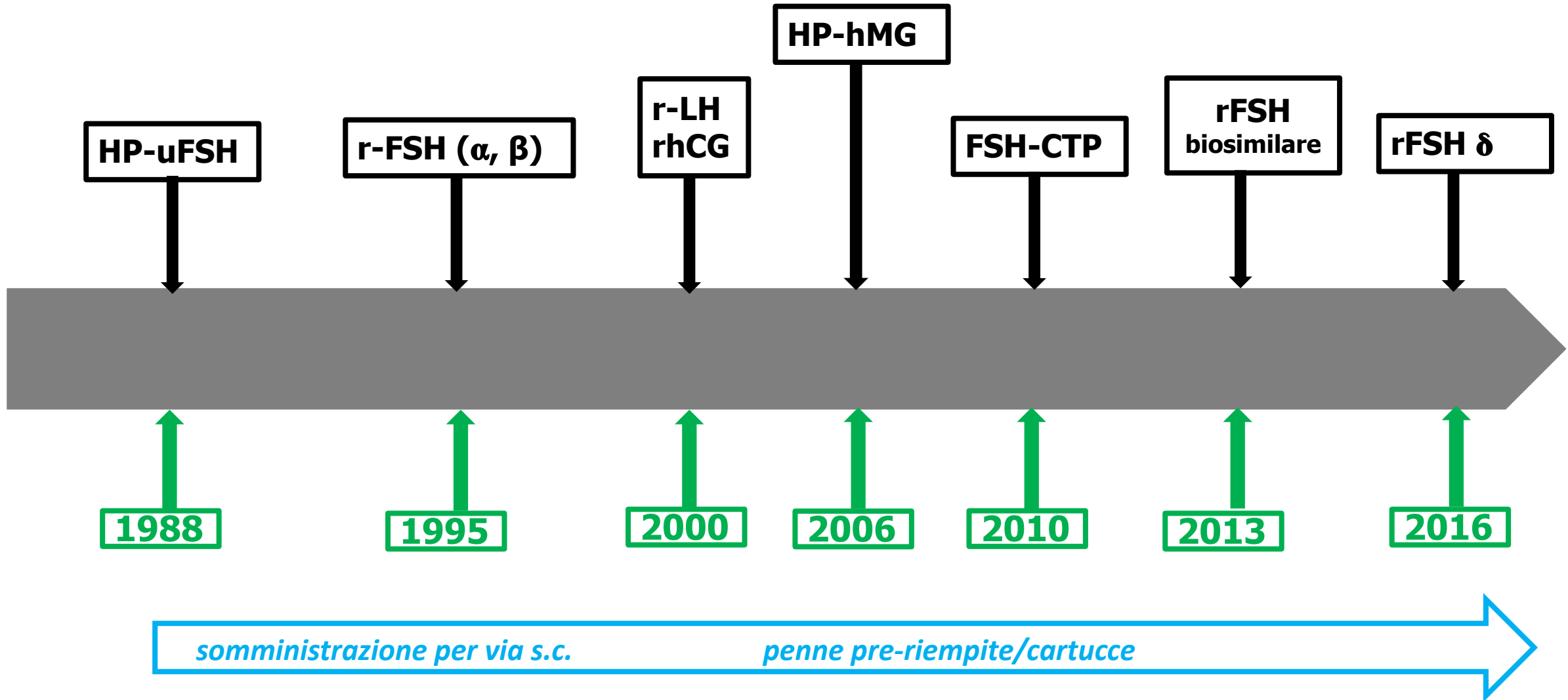


ἀρχὴ παντὸς ἔργου μέγιστον (Platone)

# "Crono-farmacologia" delle gonadotropine: l'era pre FIVET (da: B. Lunenfeld et al. Fr Endocrinol 2019)



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



# Il panorama attuale: gonadotropine di origine estrattiva urinaria

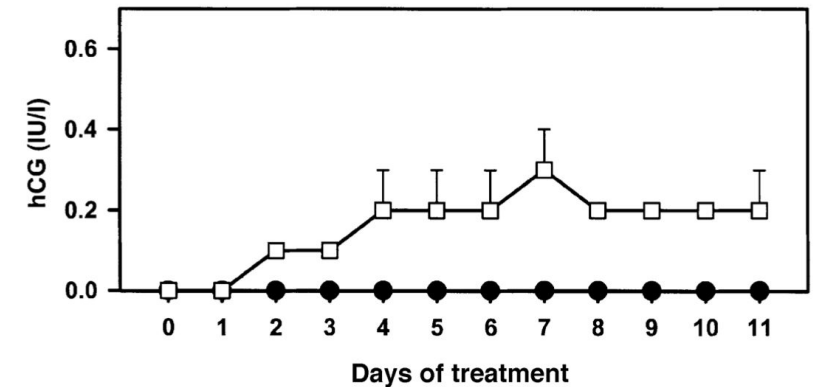
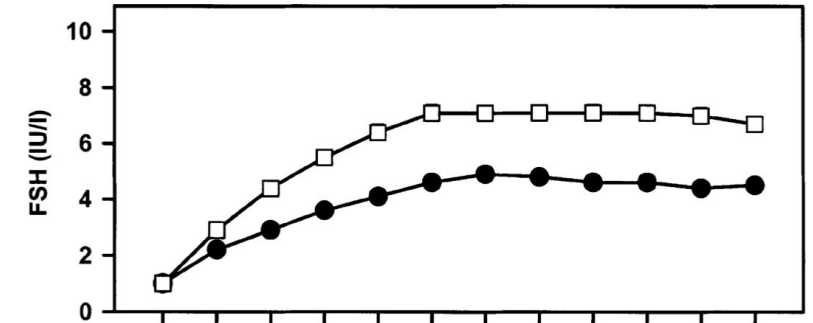
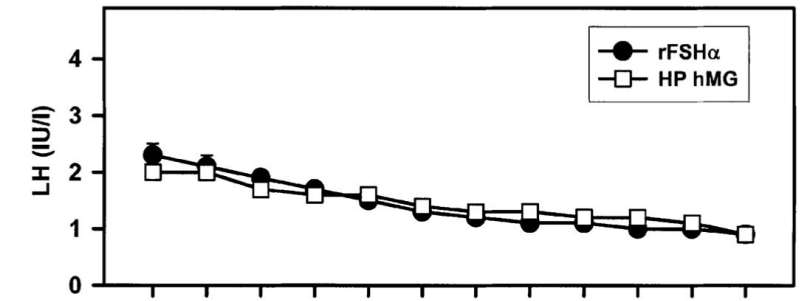
molecola	nome commerciale	produttore	dose FSH	attività LH	dose hCG
HP-FSH	Fostimon	IBSA	75 IU 150 IU 225 IU 300 IU	-	-
HP-hMG	Meriofert	IBSA	150 IU 300 IU	150 IU 300 IU	
HP-hMG	Meropur	FERRING	600-1200 IU	600-1200 IU	
hCG	Gonasi	IBSA	-	-	250-10000 IU

# Origine dell'attività LH nelle diverse formulazioni di menotropine

Preparation	FSH content measured per 5000 mIU-batch	hCG content measured per 5000 mIU-batch	LH content measured per 5000 mIU-batch
menopur	3919.4±11.8	677.6±17.3	26.9±0.5
meriofert	3893.3±6.5	273.4±11.9	not detectable

da: Casarini L. et al; Mol Hum Reprod 2020 (modificato)

- in entrambe le menotropine l'attività LH è fornita principalmente ed esclusivamente dall'hCG
- fattore di conversione: 1 IU hCG ~ 6-7 IU attività LH
- differente origine dell'hCG per le due menotropine:
  - hCG ipofisaria estratta da urine di donne in post menopausa (menopur)
  - hCG di origine trofoblastica estratta da urine di donna in gravidanza (meriofert)



Kilani et al.; Hum Reprod 2003

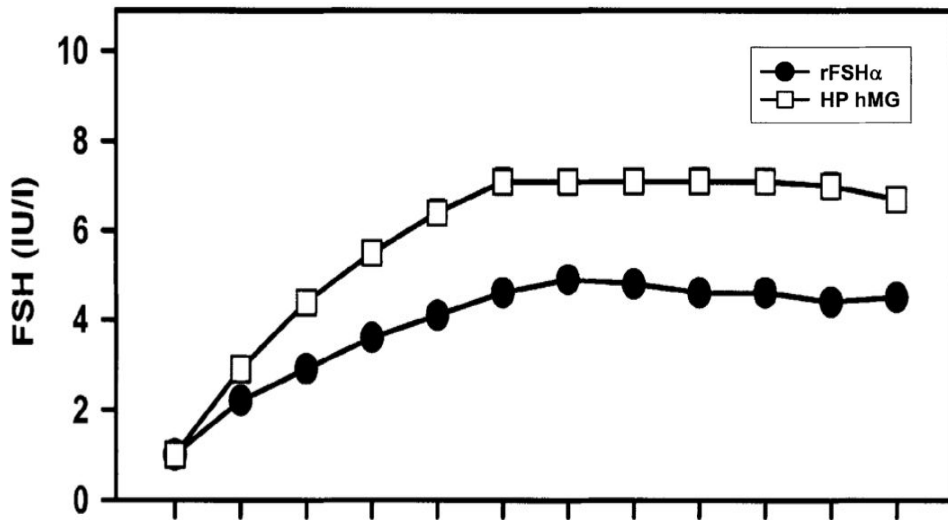
# Il panorama attuale: gonadotropine ricombinanti

molecola	linea cellulare trasfettata	nome commerciale	produttore	dispositivo	dose
Follitropina alfa	CHO	Gonal F	MERCK	penna preriempita	300 – 1050 IU FSH
Follitropina beta	CHO	Puregon	MSD	cartuccia	300 – 900 IU FSH
Follitropina delta	cellule fetali retiniche umane	Rekovellet	FERRING	penna preriempita	12 – 72 µg FSH
Follitropina alfa biosimilare	CHO	Bemfola Ovaleap	GEDEON RICHTER THERAMEX	penna preriempita cartuccia	75 – 450 IU FSH 300 – 900 IU FSH
Corifollitropina alfa	CHO	Elonva	MSD	siringa preriempita	100 – 150 µg FSH-CTP
Lutropina alfa	CHO	Luveris	MERCK	fiale	75 IU LH
Follitropina alfa + lutropina alfa	CHO	Pergoveris	MERCK	penna preriempita	300/150 IU 450/225 IU 900/450 IU (FSH/LH)
Coriogonadotropina alfa	CHO	Ovitrelle	MERCK	penna preriempita	250 µg hCG

CHO = chinese hamster ovary

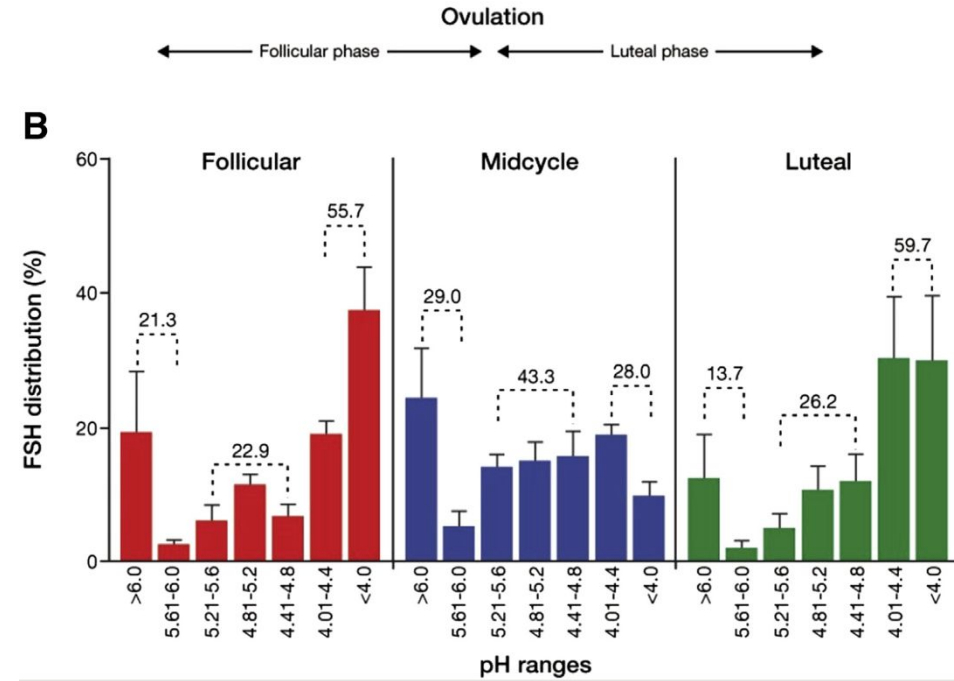


# Differente profilo immunoreattivo fra FSH urinario ed FSH ricombinante



Kilani et al.; Hum Reprod 2003

- La somministrazione di dosi fisse di uFSH produce concentrazioni plasmatiche maggiori rispetto a una dose nominalmente identica di alfa rFSH
- L'uFSH contiene isoforme più acidiche che hanno clearance plasmatica rallentata



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

- rFSH ha un minor contenuto in acido sialico:
  - profilo più basico
  - clearance più rapida
  - più efficiente nello stimolare l'aromatasi

# 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

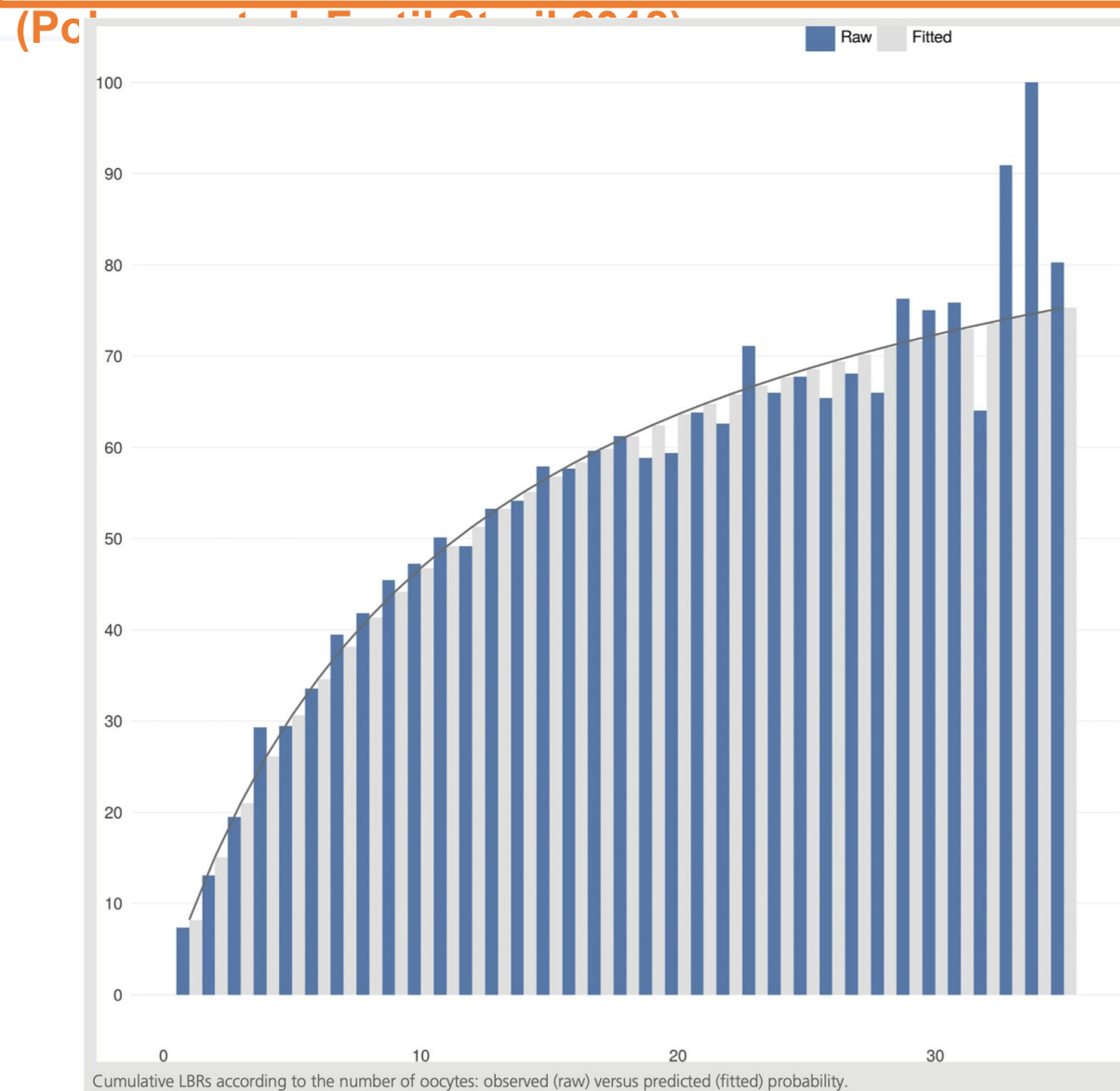
## □ Devroey P et al., MEGASET TRIAL Fertil Steril 2012

- 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**

## □ Lehert et al., Repr Biol Endocrinol 2010

- metanalisi su 4,040 pazienti candidate ad ART
- rFSH vs hMG
- tasso di gravidanza simile
- maggior recupero di ovociti
- minore dose di gonadotropina richiesta

Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for IVF/ICSI: a multicenter analysis including \$15,000 women



# Comparative effectiveness of gonadotropins used for ovarian stimulation during ART in France: A real-world observational study from the French nationwide claims database (Grynberg et al.; Best Pract Obstet and Gynecol 2023)

■ studio comparativo, multi coorte  
basato sui dati del registro  
nazionale della PMA francese

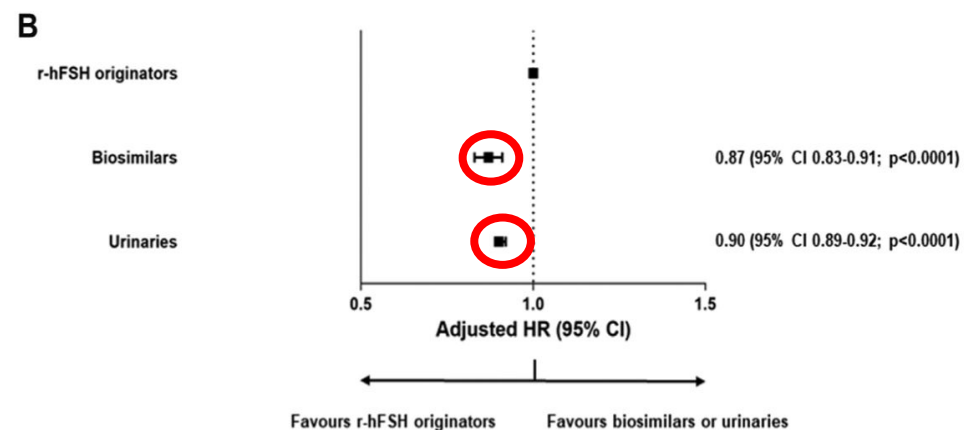
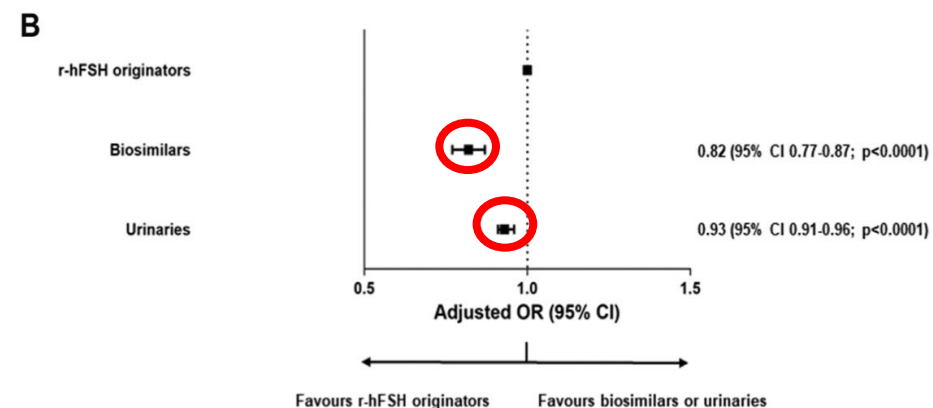
■ popolazione di studio:

- 153.000 donne sottoposte 254.000 stimolazioni ovariche con pick up ovocitario
- periodo di riferimento: 2013-2018

■ trattamento farmacologico:

- rFSH di riferimento (alfa o beta): 65,07 % dei cicli
- HP-hMG o HP-FSH: 29,92 % dei cicli
- rFSH biosimilare: 5 % dei cicli

■ end-point primario: tasso di nati vivi



# Ruolo dell'attività LH nella stimolazione ovarica per ART

~~dannosa ?~~

indispensabile ?



donne con HH

utile ?

utile solo  
in alcune  
pazienti ?

# 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

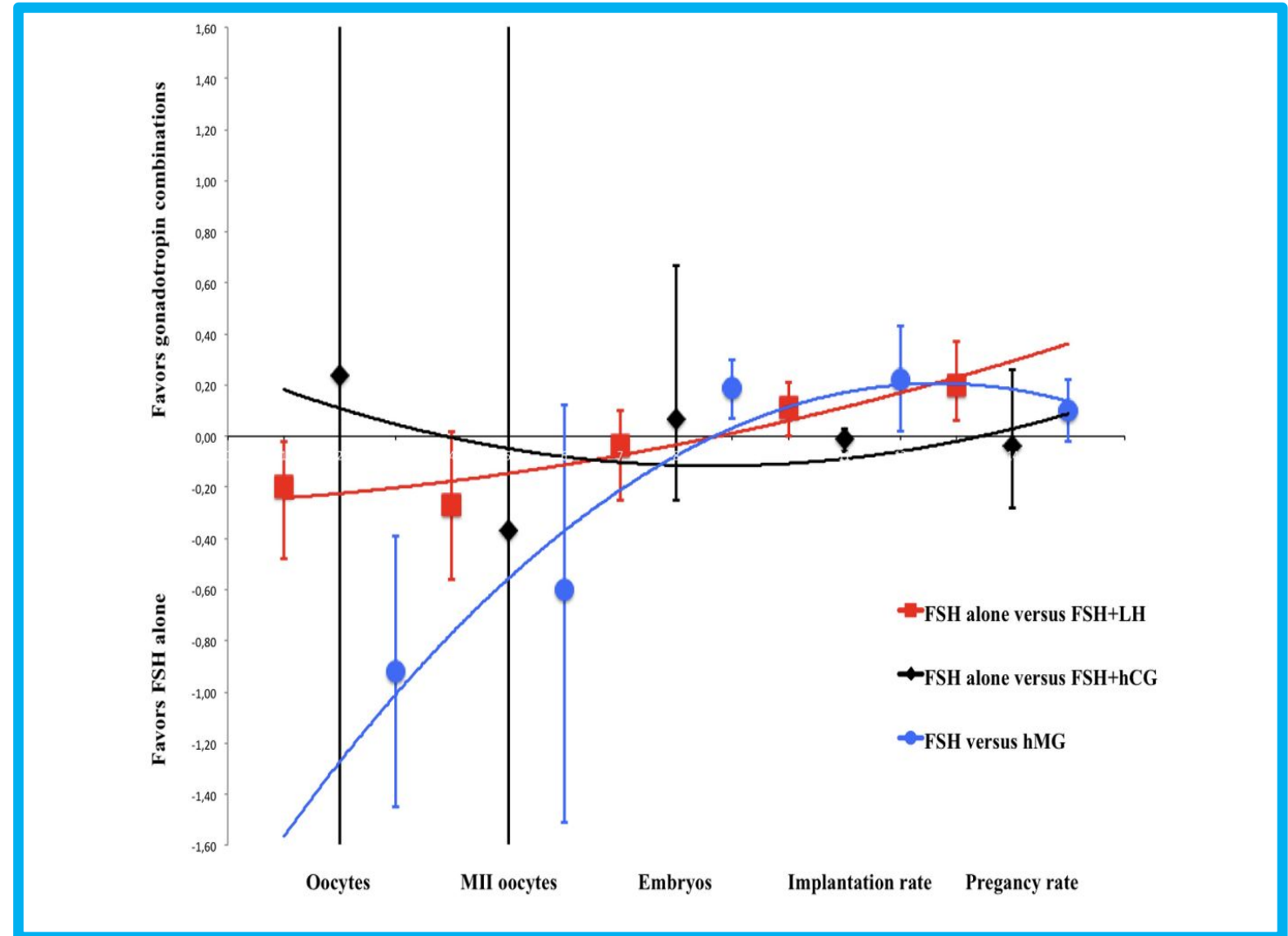
□ FSH vs FSH+hCG

Risultati:

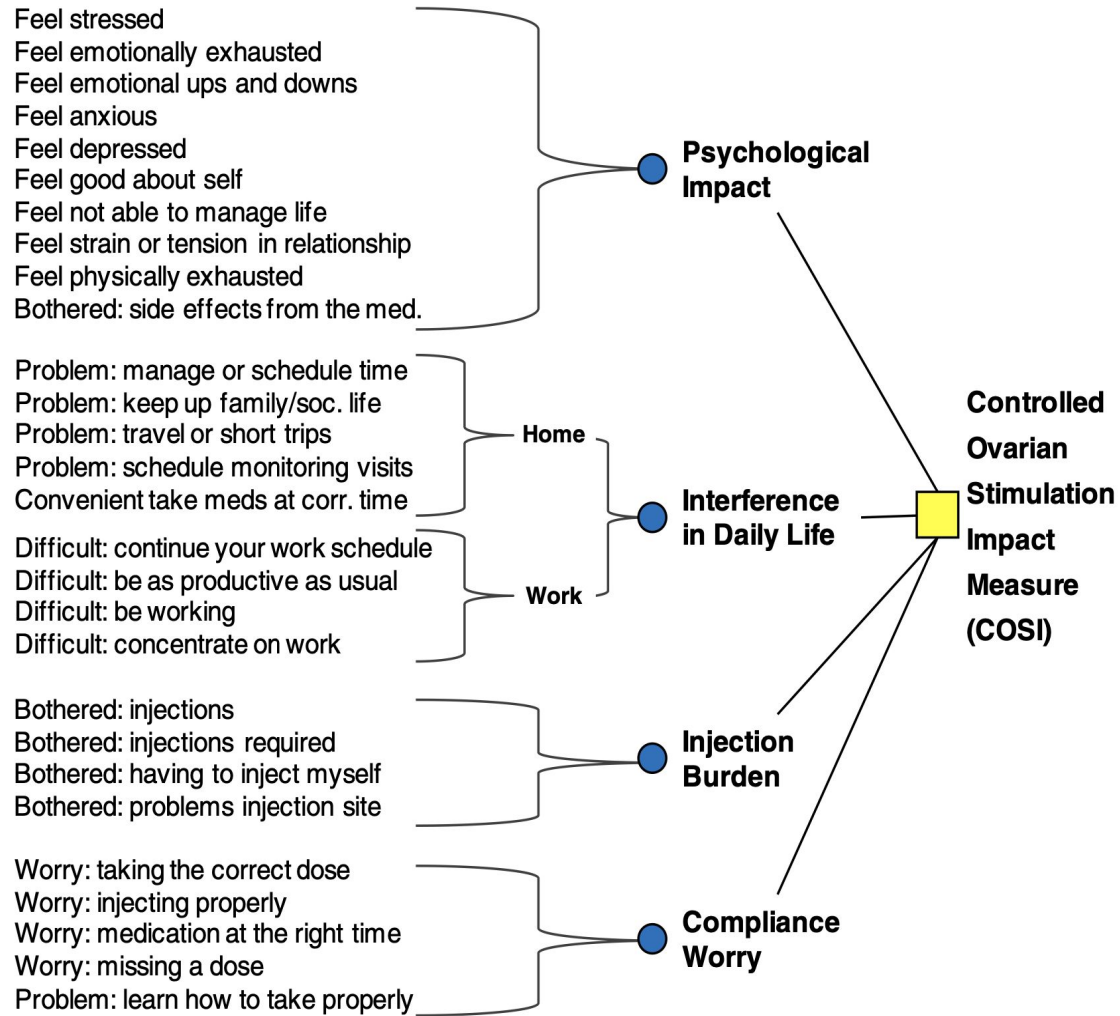
□ > N° ovociti per FSH da solo

□ 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



# L'induzione dell'ovulazione: la prospettiva della paziente

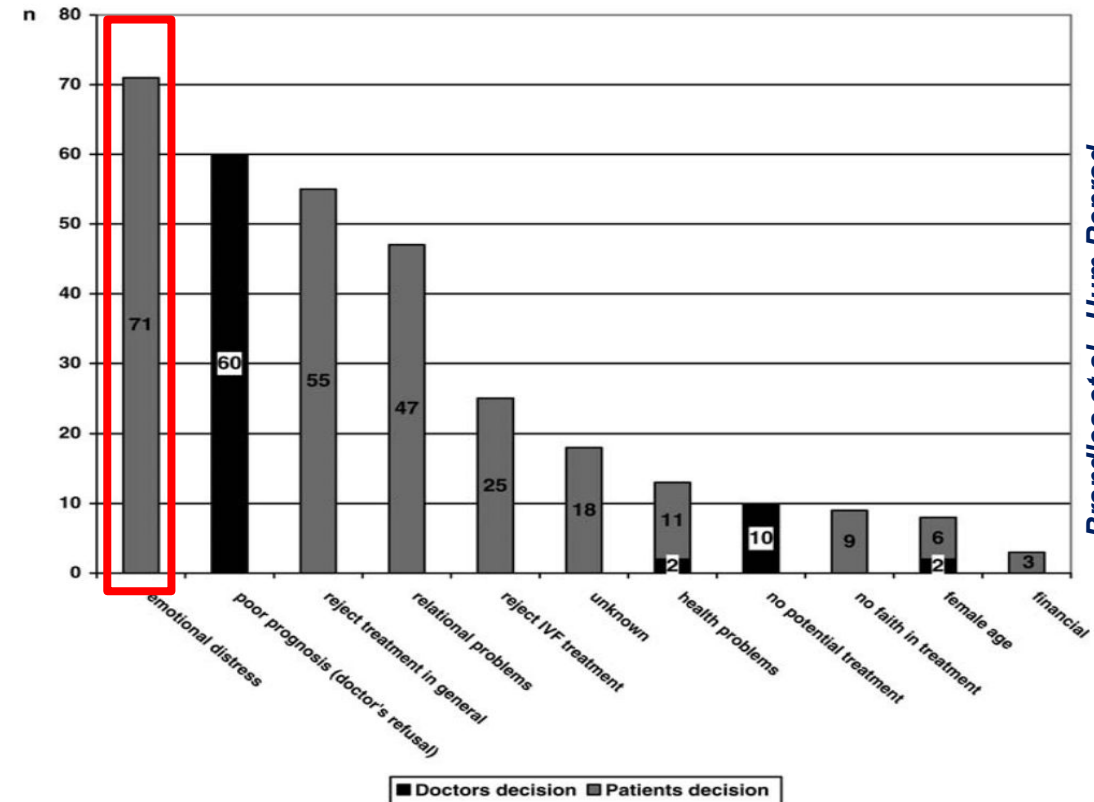


**Brod and Fennema HQLO 2013**

Reasons for discontinuing treatment.

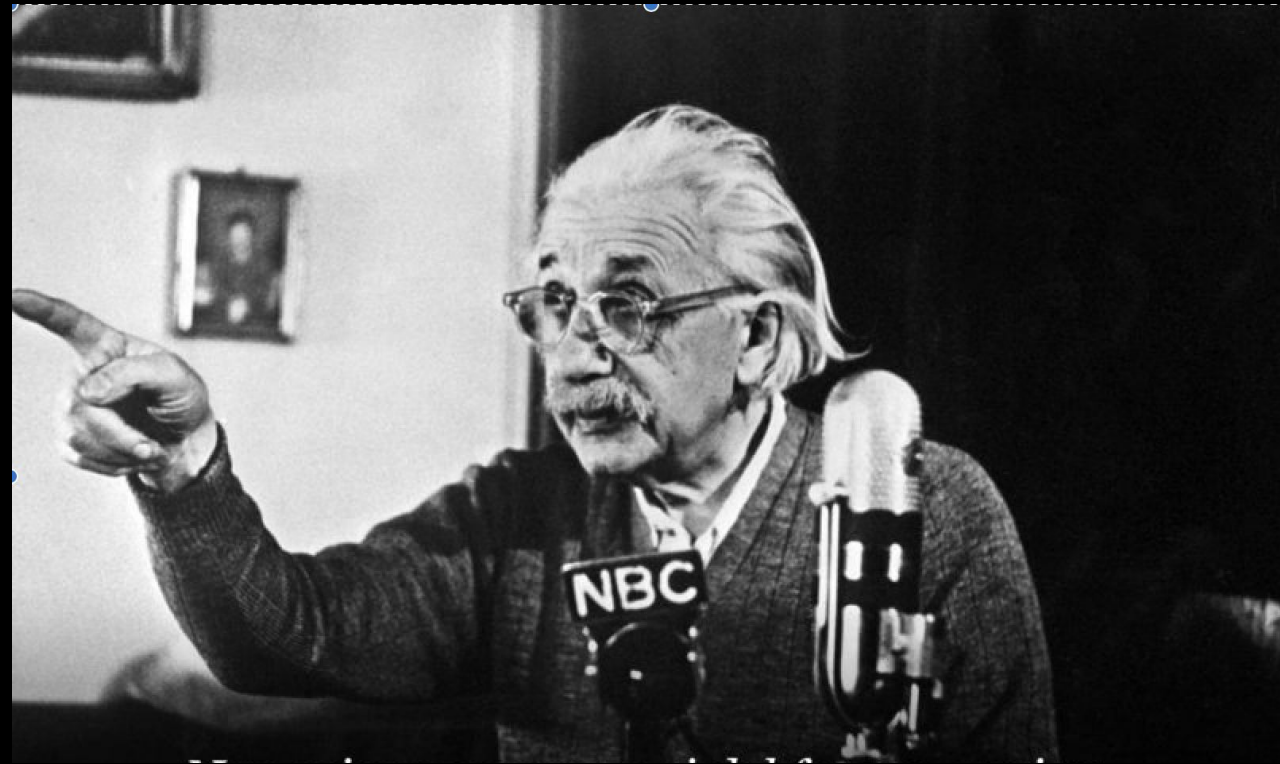
Reason	n	%
Psychological burden	50	26
Poor prognosis	48	25
Spontaneous pregnancy	37	19
Divorce	28	15
Physical burden	11	6
Serious disease	3	2
Others (adoption, moved, etc.)	15	7
Total	192	100

*Olivius et al, Fertil Steril 2004*



*Brandles et al, Hum Reprod 2009*

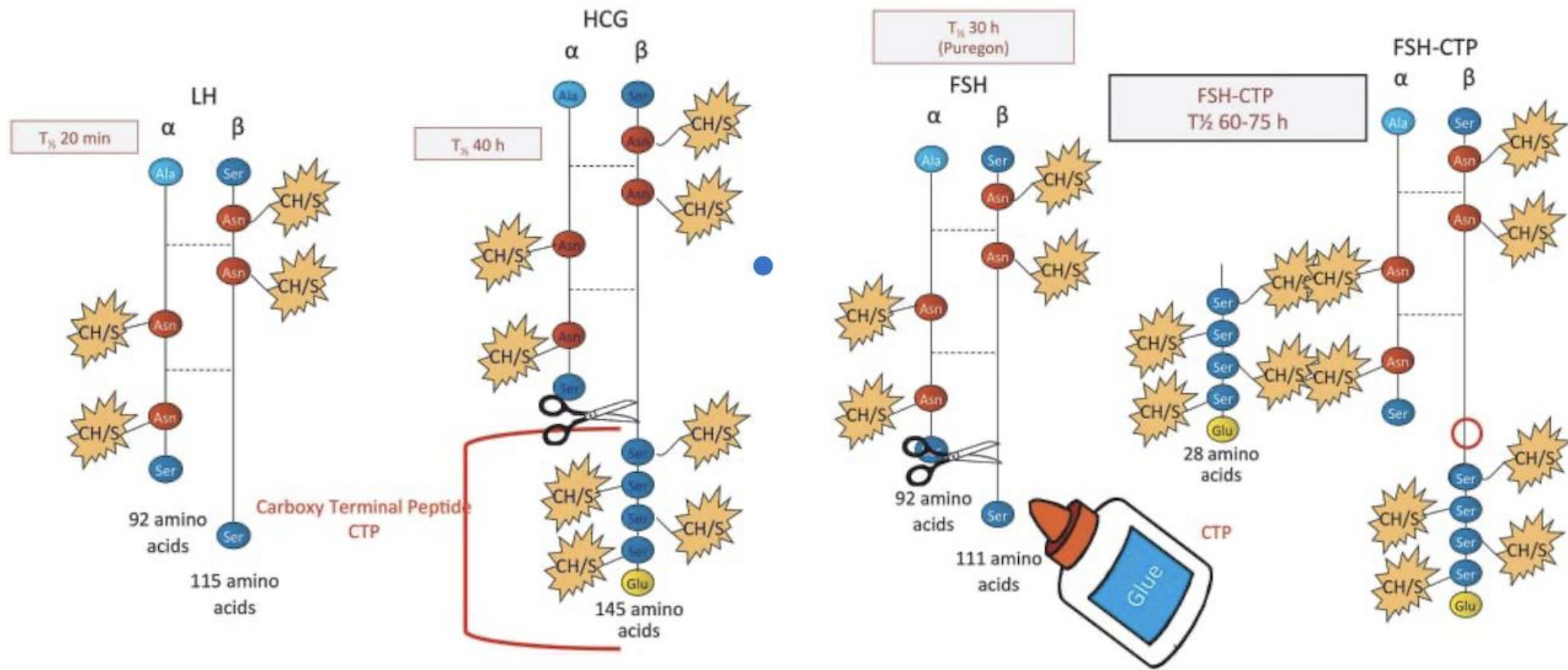
# Tutto dovrebbe essere reso il più semplice possibile, ma non più semplicistico (Albert Einstein)



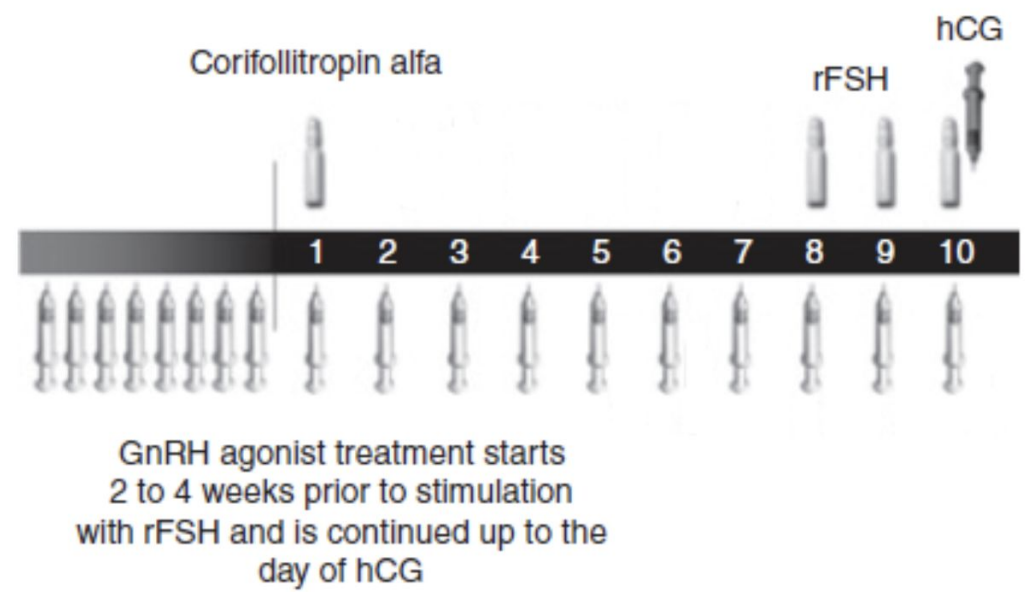
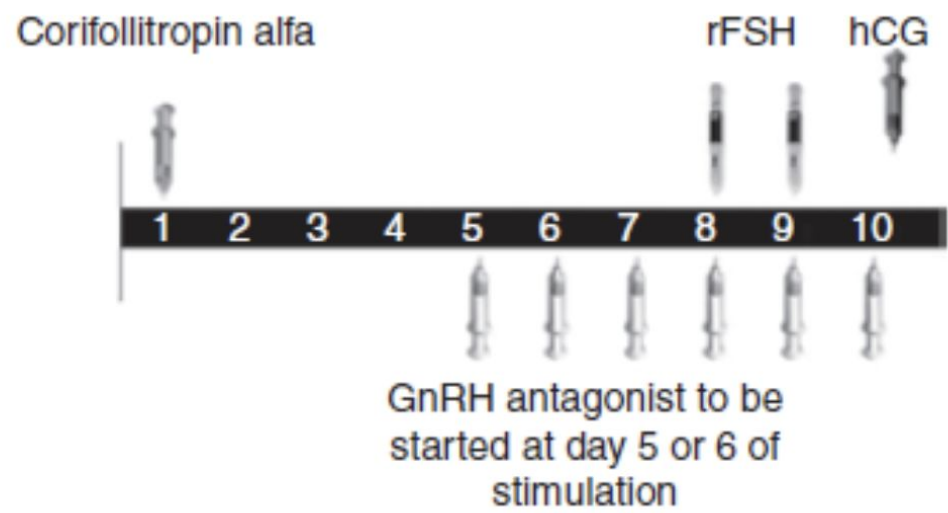
- via di somministrazione dei farmaci sottocutanea piuttosto che intramuscolare
  - possibile sia con farmaci ricombinanti che di derivazione umana altamente purificati
- sistemi ad elevate concentrazioni di farmaco e con dosi facilmente modulabili
  - sistemi multidose o con penna tarabile
- riduzione della frequenza di somministrazione
  - modifiche strutturali della molecola ormonale
- standardizzazione della dose gonadotropinica
  - implementazione di un algoritmo di calcolo individualizzato



# Sviluppo della corifollitropina: un ormone chimerico

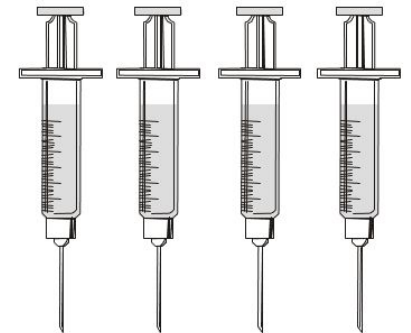
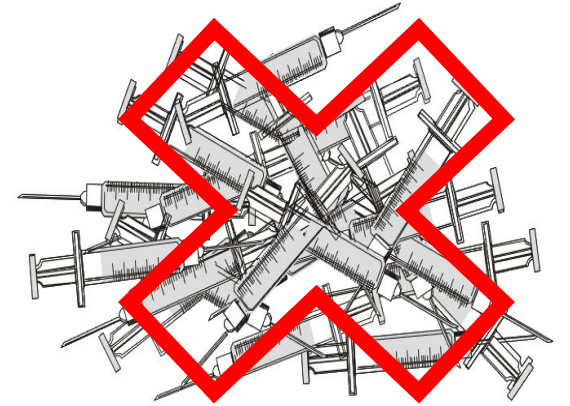


# Protocolli terapeutici basati sulla alfa corifollitropina



# Induzione dell'ovulazione per ART con corifollitropina: le evidenze attuali (Cozzolino M et. Al; Fertil Steril 2019)

- efficiente nel sostenere la follicologenesi per 7 giorni
- utilizzabile in protocolli basati sia su antagonisti sia su agonisti del GnRH
- eventuale continuazione del trattamento dall'8° giorno:
  - rFSH a dosi da 150 a 450 IU/die
  - hMG 300 IU/die
- risultati non inferiori ai protocolli tradizionali nelle pazienti normo ed iporesponsive
  - tassi di gravidanza e di nati vivi comparabili
  - N° ovociti recuperati leggermente più alto in alcuni studi
- dati ancora limitati sulle iper-responders e sulle donatrici di ovociti (aumento rischio OHSS ?)



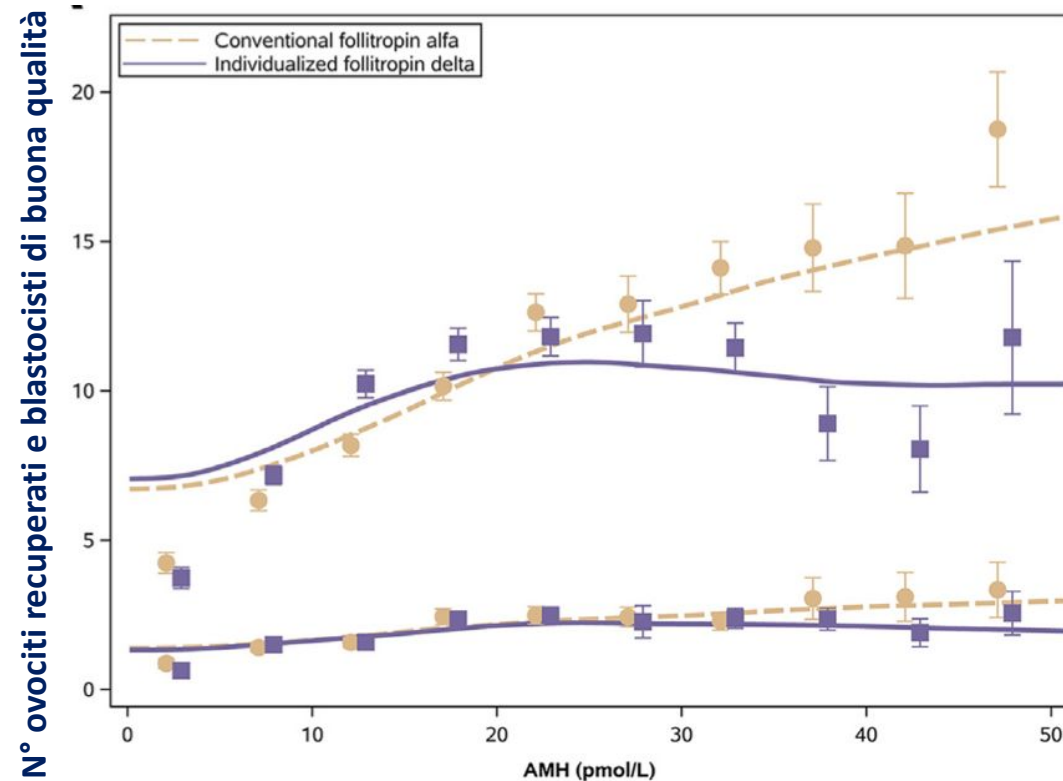
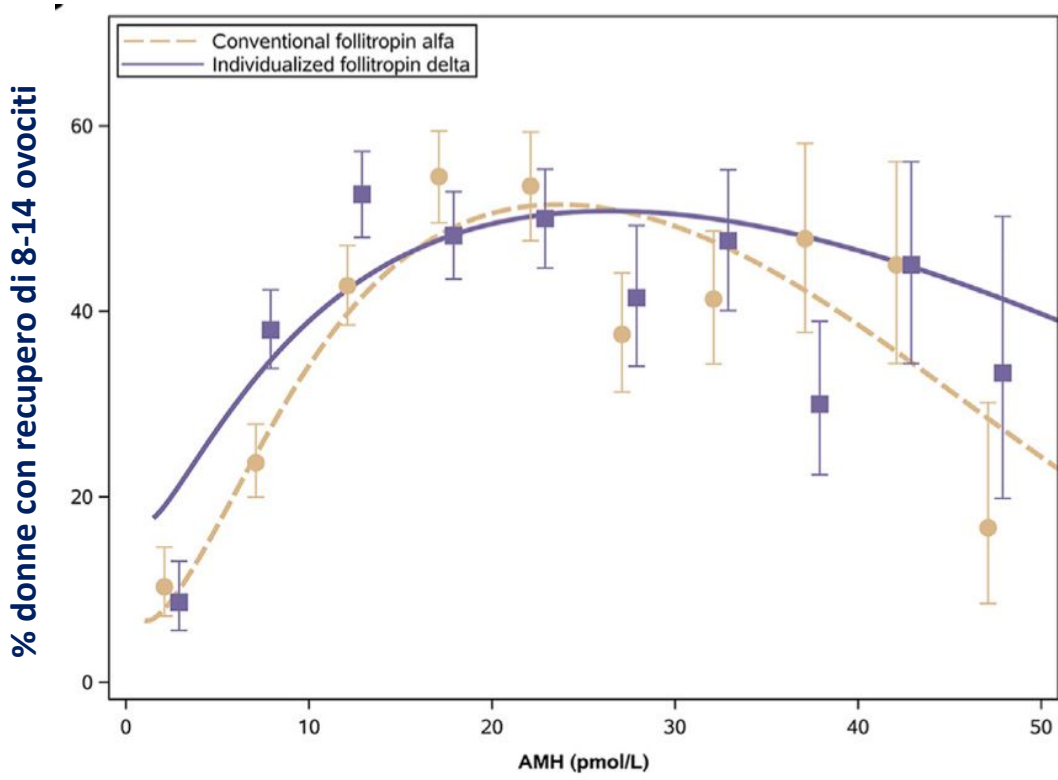
## E' possibile individualizzare la dose di FSH in base a parametri univoci e misurabili ?

- $\delta$  follitropina = rFSH ottenuto dalla transfezione di una linea cellulare umana
- differente pattern di glicosilazione rispetto ad  $\alpha$  rFSH e  $\beta$  rFSH
- clearance ridotta e maggior stimolazione della follicologenesi ovarica e dell'estradiolo rispetto ad  $\alpha$  rFSH
- scarsa predittività della risposta con il saggio biologico Steelman-Pohley
  - clearance  $\delta$  follitropina più rapida nei ratti con biopotenza apparentemente ridotta
- dosaggio in unità di massa ( $\mu\text{g}$ )
- algoritmo per il calcolo della dose basato su BMI e AMH
- la dose rimane fissa durante tutta la stimolazione senza possibilità di aggiustamenti

# Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial

(Nyboe Andersen et al.; Fertil Steril 2017)

- RCT su 1329 donne di 18 – 40 anni
- Stimolazione ovarica per ICSI:
  - Follitropina  $\delta$ : dose fissa
  - Follitropina  $\alpha$ : 150 IU/die x 5 giorni, quindi possibile aumento (max 450 IU/die)
- Tasso di gravidanza evolutiva, tasso di impianto e di nati vivi simili



# Conclusioni

---

- La moderna induzione dell'ovulazione con gonadotropine può avvalersi di un armamentario farmacologico ricco e diversificato
- Ogni farmaco ha caratteristiche peculiari che possono condizionare specifiche risposte in termini di steroidogenesi e follicologenesi
- È difficile scorgere differenze significative nel parametro «live birth rate» fra i vari farmaci e regimi utilizzabili anche per la difficoltà di disegnare trials randomizzati con adeguata potenza
- L' *intuitus personae* e l'esperienza consentono al clinico di orientarsi nel *mare magnum* della farmacopea alla ricerca del regime ottimale per ogni paziente, in un equilibrio ideale fra personalizzazione e standardizzazione
- L'induzione dell'ovulazione rappresenta un momento stressante per le pazienti sotto il profilo fisico ed emotivo ed i frequenti contatti durante le sedute di monitoraggio possono essere utili occasioni di confronto e di dialogo per alleviare il disagio



.....e quando le vostre gambe saranno stanche,  
camminate con il cuore.....  
San Giovanni Paolo II



Gran Sasso - cima Wojtyla 2424 m



# ... 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.*

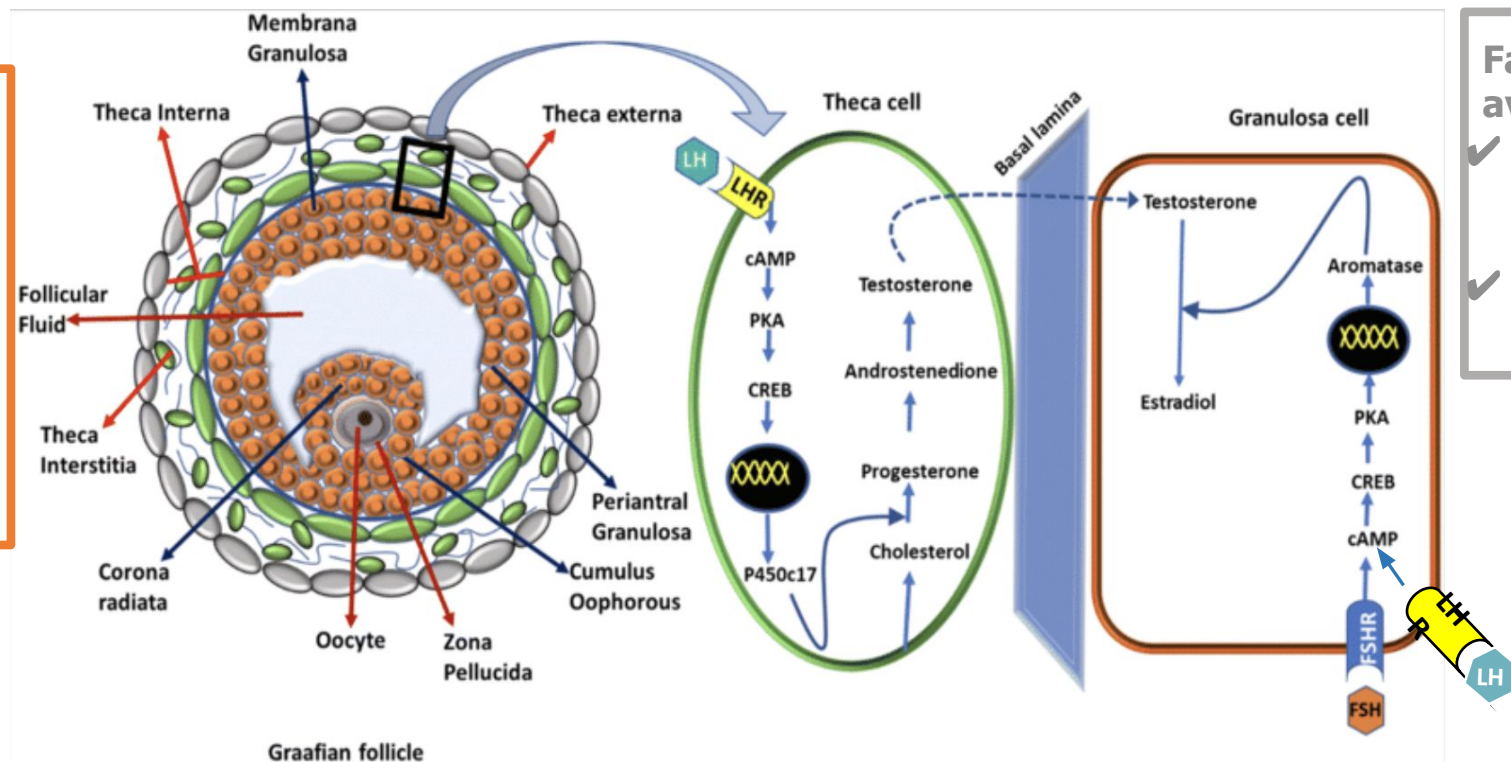




# Il modello "2 cellule – 2 gonadotropine", rivisitato

## Modello funzionale del follicolo ovarico:

- ✓ LH → cell teali
  - ✓ produzione androgeni
- ✓ FSH → cell. granulosa:
  - ✓ proliferazione
  - ✓ aromatizzazione  $T \rightarrow E_2$



## Fase follicolare media e avanzata:

- ✓ le cellule della granulosa esprimono il recettore per l'LH
- ✓ l'LH esercita effetti FSH like

## □ Nelle pazienti con HH:

- si è dimostrata efficace una dose di sole 75 IU/die di rLH (The European rLH Study Group – 1998)
- La combinazione rFSH 150 IU + rLH 75 IU è lo schema ideale in donne con HH (Burgues. Hume Reprod 2001; DE Mousitier et al, Hum Reprod 2002)
- Anche minime quantità di LH sono sufficienti a promuovere la steroidogenesi
- Pazienti normali sottoposte ad induzione dell'ovulazione per ART mantengono livelli sufficienti di LH endogeno malgrado l'uso degli analoghi del GnRH



RESEARCH

Open Access



Randomized, active-controlled, comparative phase 3 efficacy and safety equivalence trial of Ovaleap® (recombinant human follicle-stimulating hormone) in infertile women using assisted reproduction technology (ART)

Thomas Strowitzki<sup>1</sup>, Waldemar Kuczynski<sup>2,3</sup>, Arnd Mueller<sup>4</sup> and Peter Bias<sup>4</sup>

**Safety of Ovaleap® (Follitropin Alfa) in Infertile Women Undergoing Superovulation for Assisted Reproductive Technologies: A Multinational Comparative, Prospective Cohort Study**

Sigal Kaplan<sup>1\*</sup>, Rachel Levy-Toledano<sup>2</sup>, Miranda Davies<sup>3,4</sup>, Debabrata Roy<sup>3,4</sup>, Colin M. Howles<sup>5</sup> and Amir Lass<sup>5</sup>

RESEARCH

Open Access



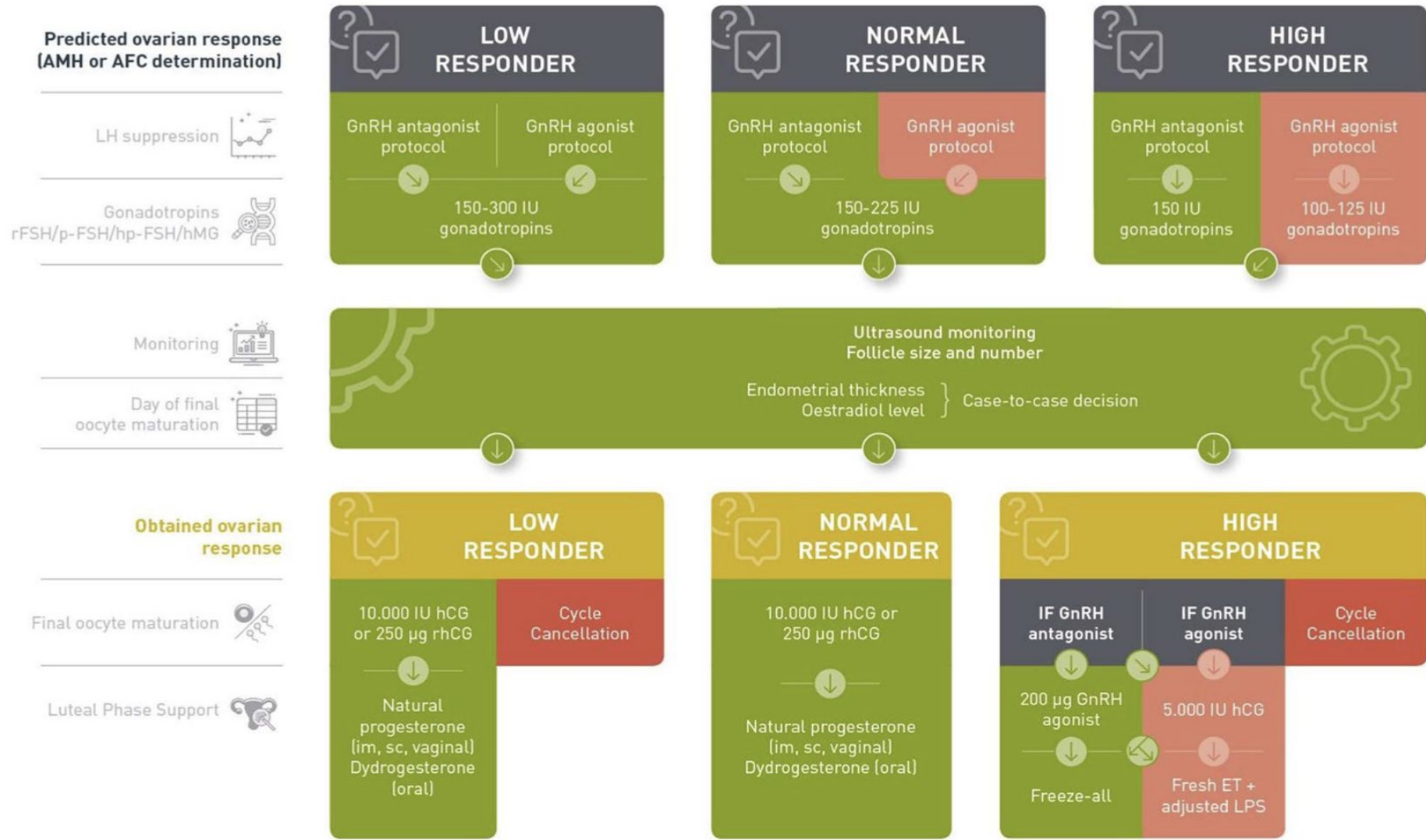
Effectiveness and safety of follitropin alfa (Ovaleap®) for ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol in real-world clinical practice: a multicenter, prospective, open, non-interventional assisted reproductive technology study

Peter Sydow<sup>1</sup>, Norbert Gmeinwieser<sup>2</sup>, Katrin Pribbernow<sup>3</sup>, Christoph Keck<sup>4</sup> and Inka Wiegratz<sup>5\*</sup>

- **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**

# OVULATION INDUCTION FOR IVF/ICSI – ESHRE 2020

Verso un protocollo standard per l'induzione dell'ovulazione

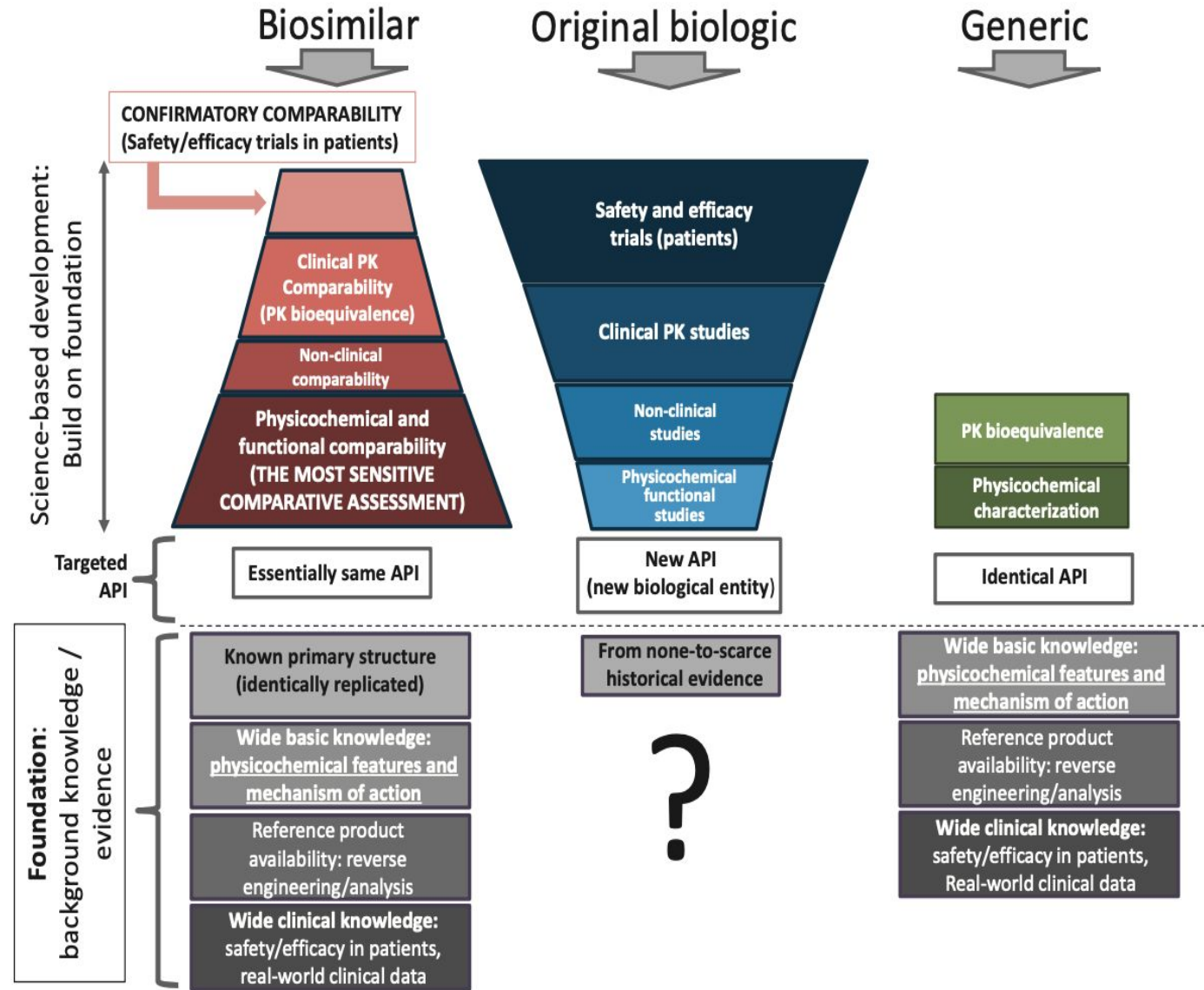


LEGENDA: 1<sup>st</sup> choice treatment 2<sup>nd</sup> choice treatment

# «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](http://www.ema.eu)



De Mora & Fauser RBmOnline 2017