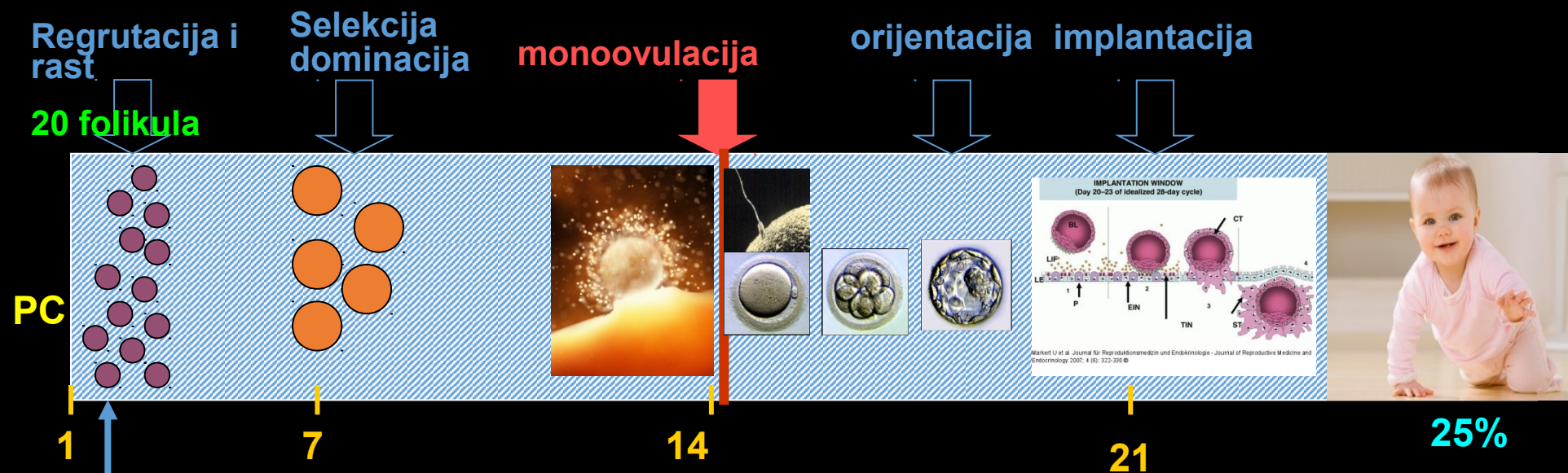


Stimulacija ovulacije gonadotropinima **OVALEAP** za IVF

Velimir Šimunić

Profesor Medicinskog fakulteta u Zagrebu
Poliklinika IVF

RAZLIKE U REPRODUKCIJI ČOVJEKA: prirodno - IVF



FSH/LH

reprodukcijske pogreške

IVF

20 folikula

FSH

Regrutacija

stimulacija
ovulacije

10 oocita

Selekcija

IVF

Krio ET

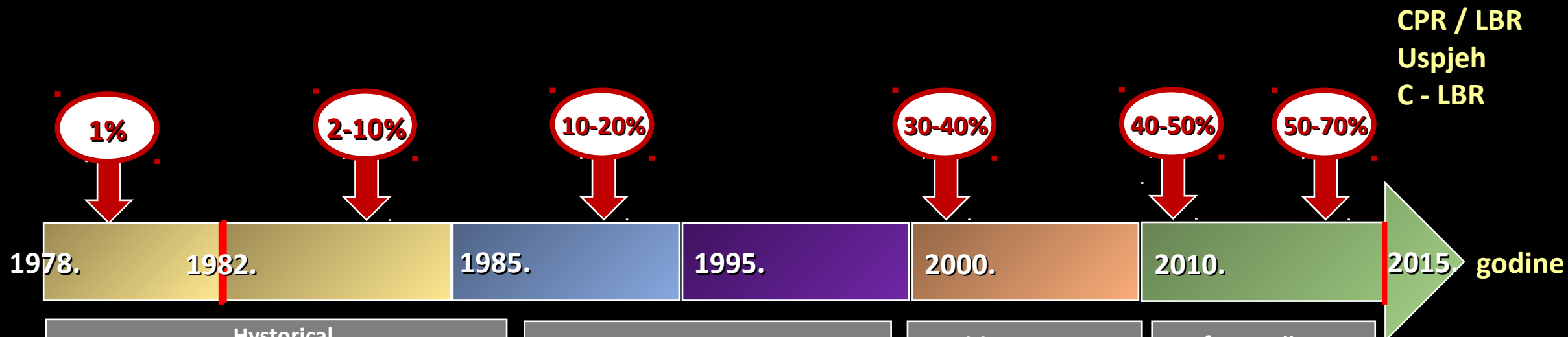
7 embrija

45%

30-40%

60-70%

IVF/ICSI: napredak tehnologije i uspjeha



CPR / LBR
Uspjeh
C - LBR

Hystorical	
CHARACTERISTIC	RESULT
Patients / cycles	153
Age (x) y	33,5
Canceled/neg. OPU	18,9%
Laparoscopic OPU posit	124 (83,2%)
Oocytes No (x)	4,1 (57% mature)
ET	113 (91,1%)
Embryos / ET	2,6
CPR / ET	11 (9,7%)
OPR / ET	9 (7,96%)
SAB	2 (18,2%)
twins	1 (9,1%)

Grizelj, Šimunić, 1985.

- UZV OPU
- SO
- ICSI
- krioprezervacija
- OHSS
- TESA / TESE
- rec FSH

- blastocista
- ov. rezerva
- onkofertilitet
- donacije
- PGD
- antagonist
- SET

- freeze all
- prevenc. OHSS
- AMH
- time-lapse
- soc. freezing
- P4 porast
- more – better
- PGS

tehnologije

Uspjeh IVF-a temelji se na pokazateljima

broj folikula

broj oocita M II

broj euploidnih embrija

receptivitet
endometrija

stopa odustajanja

mogućnost vitrifikacije

kumulativno C-LBR

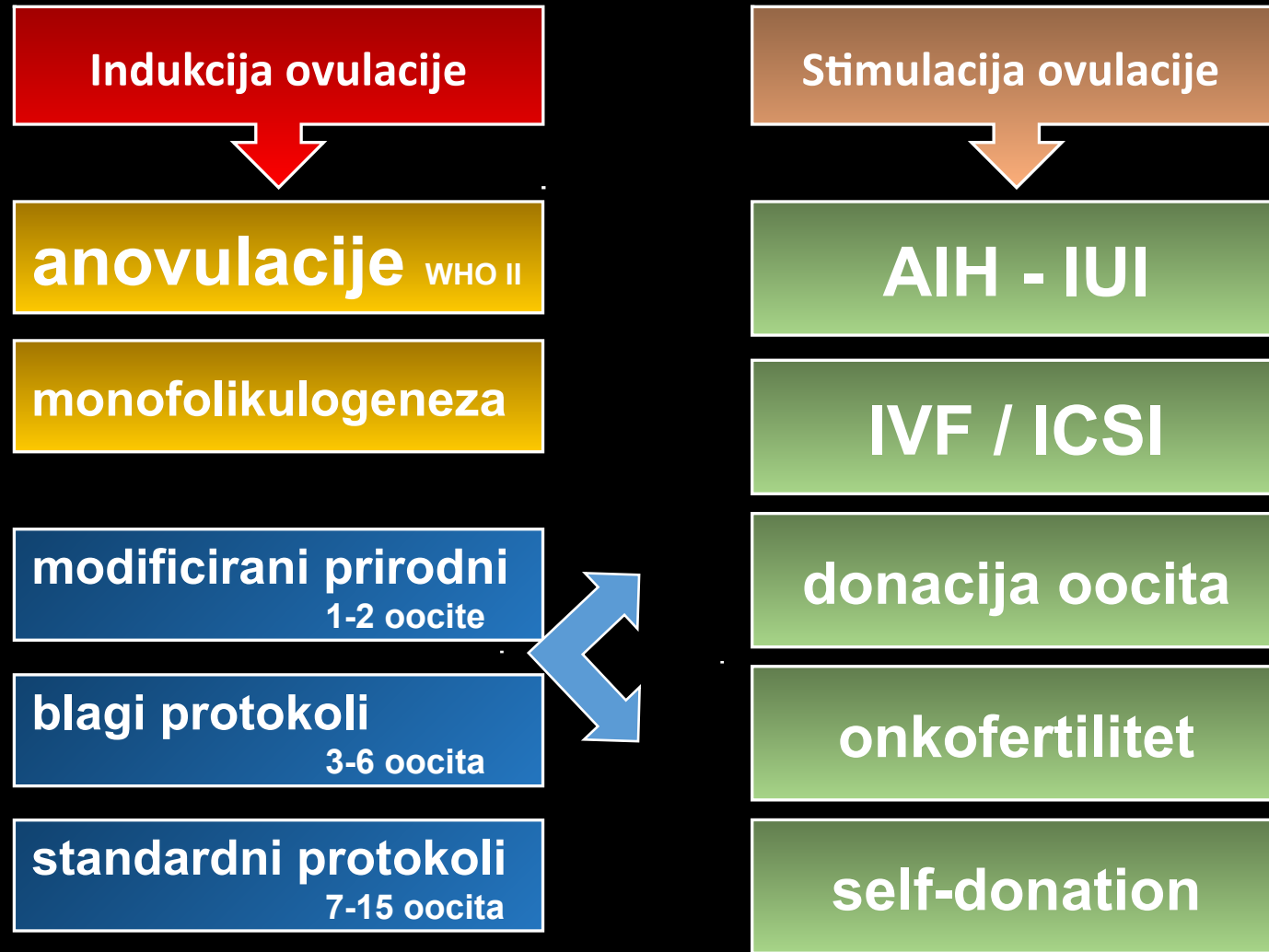
stopa SAB

moгуće intervencije

- NR / HR
- 50% pacijentica
- stimulacija ovulacije
- Q laboratorija
- blastocyst
- freeze all
- PGS

?

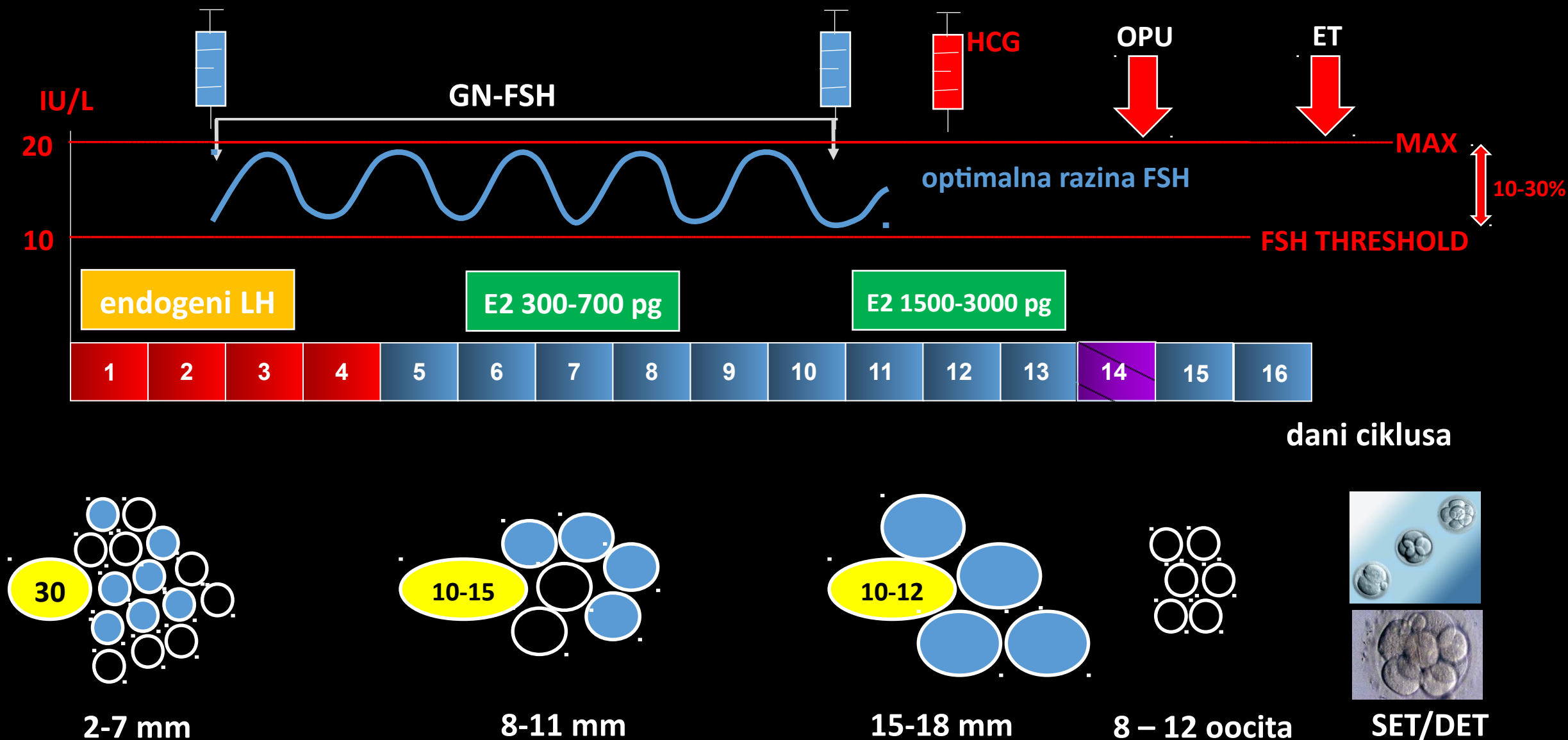
Stimulacija ovulacije temelj uspjeha IVF-a



Temeljni principi SO	Dvojbeno
• FSH optimalna doza / individualno - multipla folikulogeneza • monitoring • podešavanje doze	• Treba li i kada LH
• inhibicija endogenih H - agonisti GnRH • dugi/kratki protokoli - antag GnRH	• Odabir analoga GnRH
• maturacijski okidač - HCG trigger • imitacija LH skoka	• OHSS rizik i prevencija • Doza HCG triggera • Potreba za FSH/LH surge

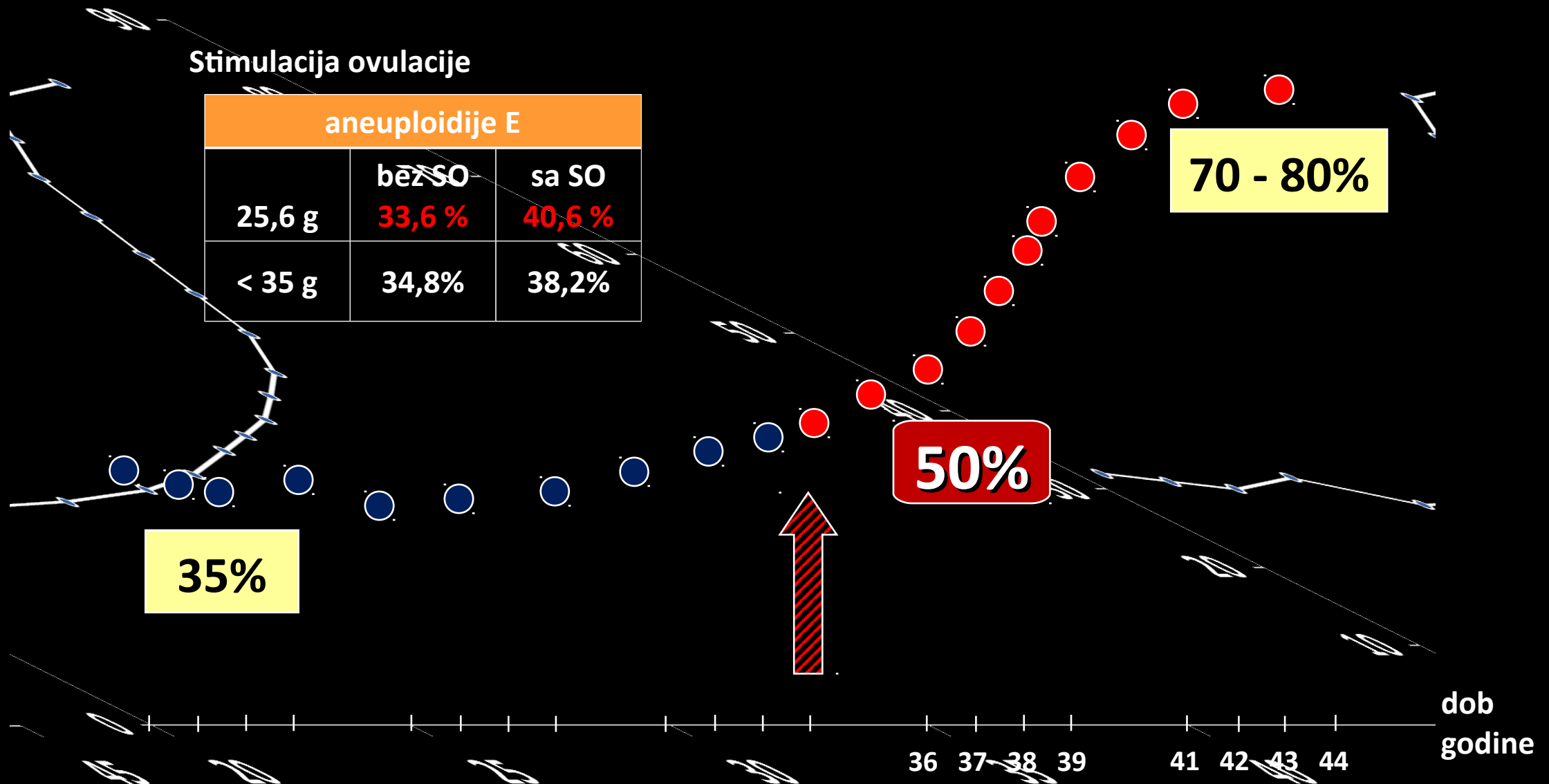
optimalna funkcija CL

Temeljni principi SO gonadotropinima



Stimulacija ovulacije ne povisuje aneuploidije?

% aneuploidni embriji



Stimulacija ovulacije: čimbenici koji utječu na uspjeh i odabir protokola

- dob žene

- m. ciklus

- prijašnji postupci

- razina hormona

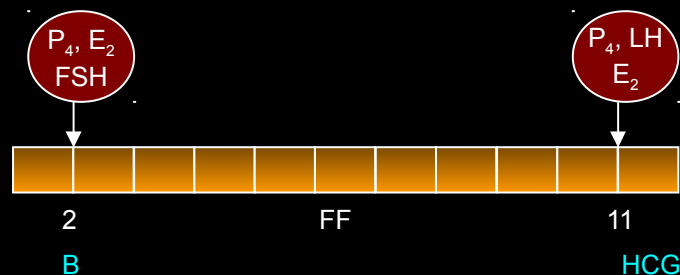
- FSH, E₂, Inhibin B (bazalno)

- AMH

- LH

- Progesteron

- PRL / TSH



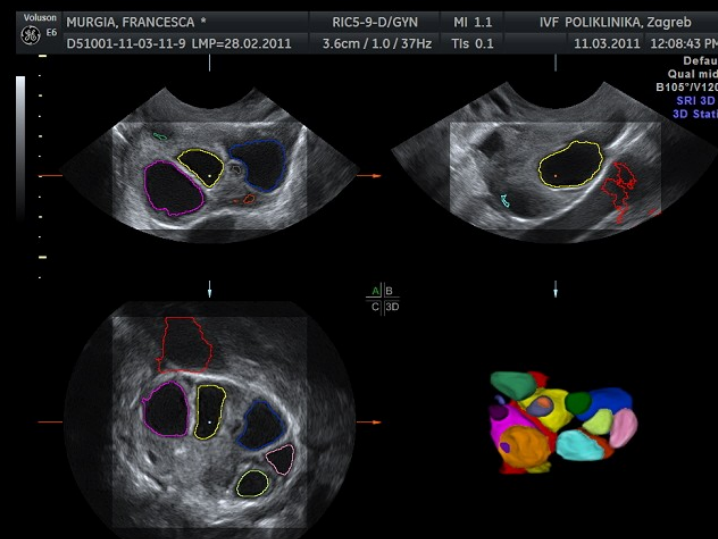
FSH > 10 IU/L=POR / > 18 IU/L no CPR

- volumen jajnika

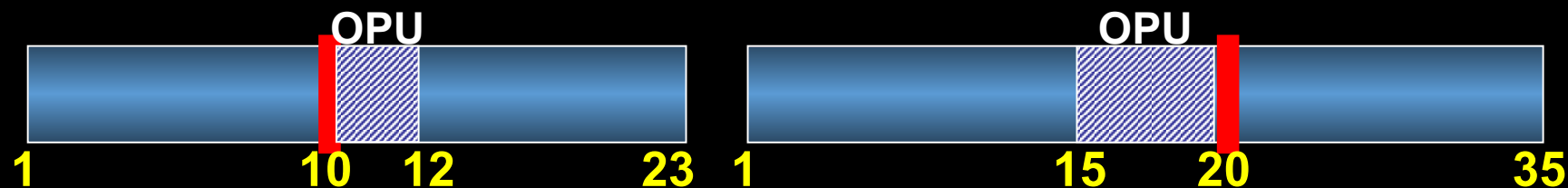
- AFC – rezerva jajnika

- BMI - debljina

- pušenje



Duljina menstrualnog ciklusa – prediktor IVF rezultata



6271 ciklusa

	MCL trajanje dana			
	Kratki ≤ 25	28-29	30-34	produljen > 34
dob	35,7	35	33,4	32,6
odustajanje	18,9%	10,4%	10,8%	10,1%
CPR/OPU	22,7%	31,2%	36,1%	41,9%
CPR/FET	24%	25,6%	31,4%	38,8%

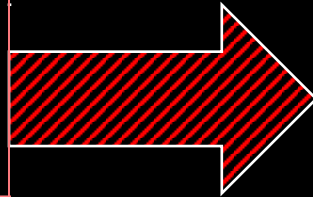
*** Dulji ciklus – bolji rezultati**

Ranije SO: odgovor jajnika na stimulaciju ovulacije

ovarian sensitivity index

broj oocita x 1000

ukupno FSH IU



5 oocita / 2550 IU
nizak

=

1,9

14 oocita / 1650 IU
visok

=

8,48

Predviđanje odgovora jajnika

AMH $\leq$ 8 pmol/L	9-20 pmol/L	$\geq$ 25 pmol/L
AFC $\leq$ 5	9-18	$\geq$ 19

POR 20%

NR 55%

HR 25%

oocyte $\leq$ 3

4 - 14

$\geq$ 15

**dob > 38g
kratak m. ciklus
prije IVF
onkofertilitet
operacija
bill. endometrioma
trajanje neplodnosti
bez trudnoća**

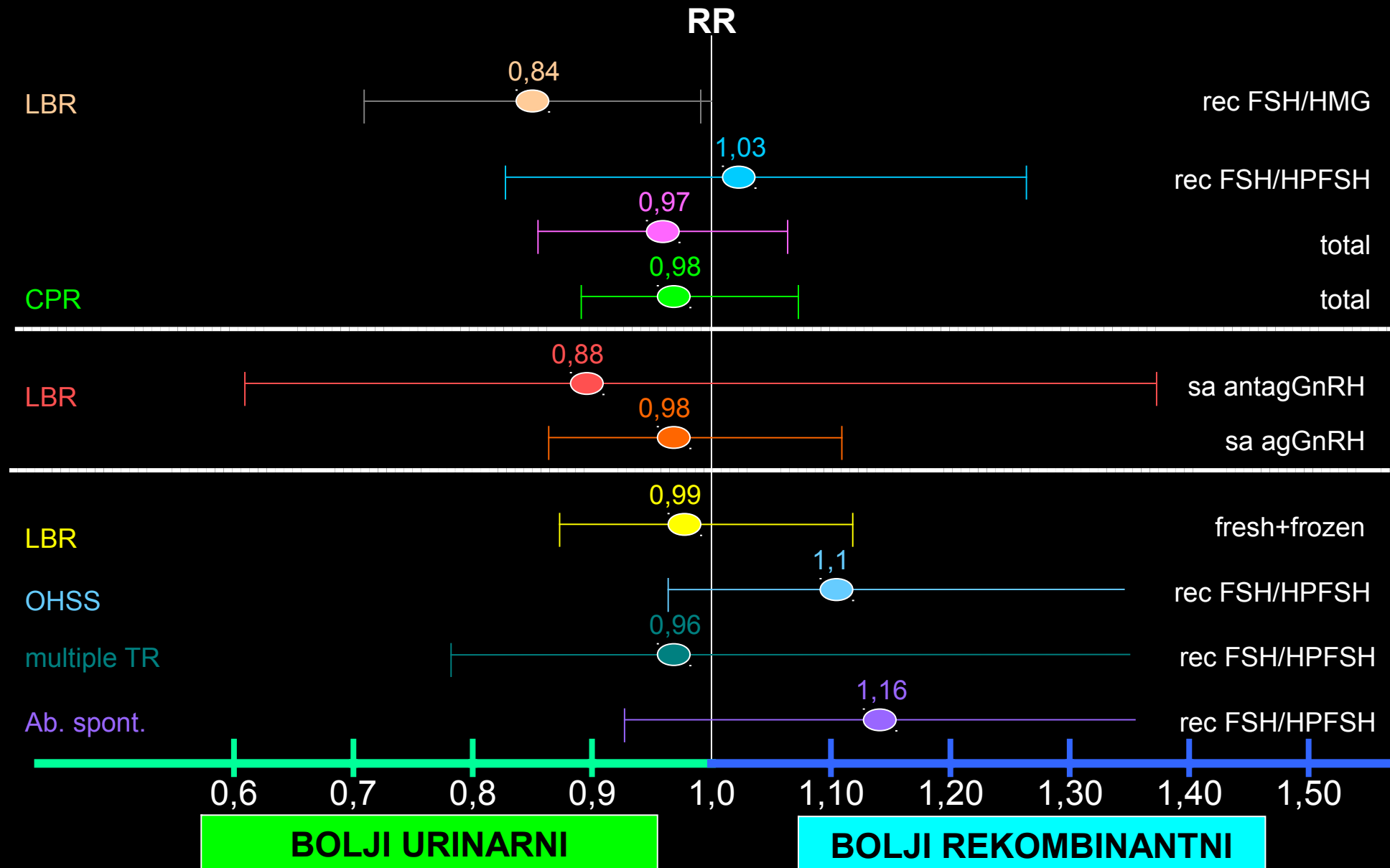
**normalne
karakteristike**

**dob - mlađe
dug m. ciklus
prije OHSS
hiperandrogenizam
PCOS / PCOM**

AMH/AFC $\Rightarrow$ 10-15% lažno poz. / neg.

Šimunić, 2014.

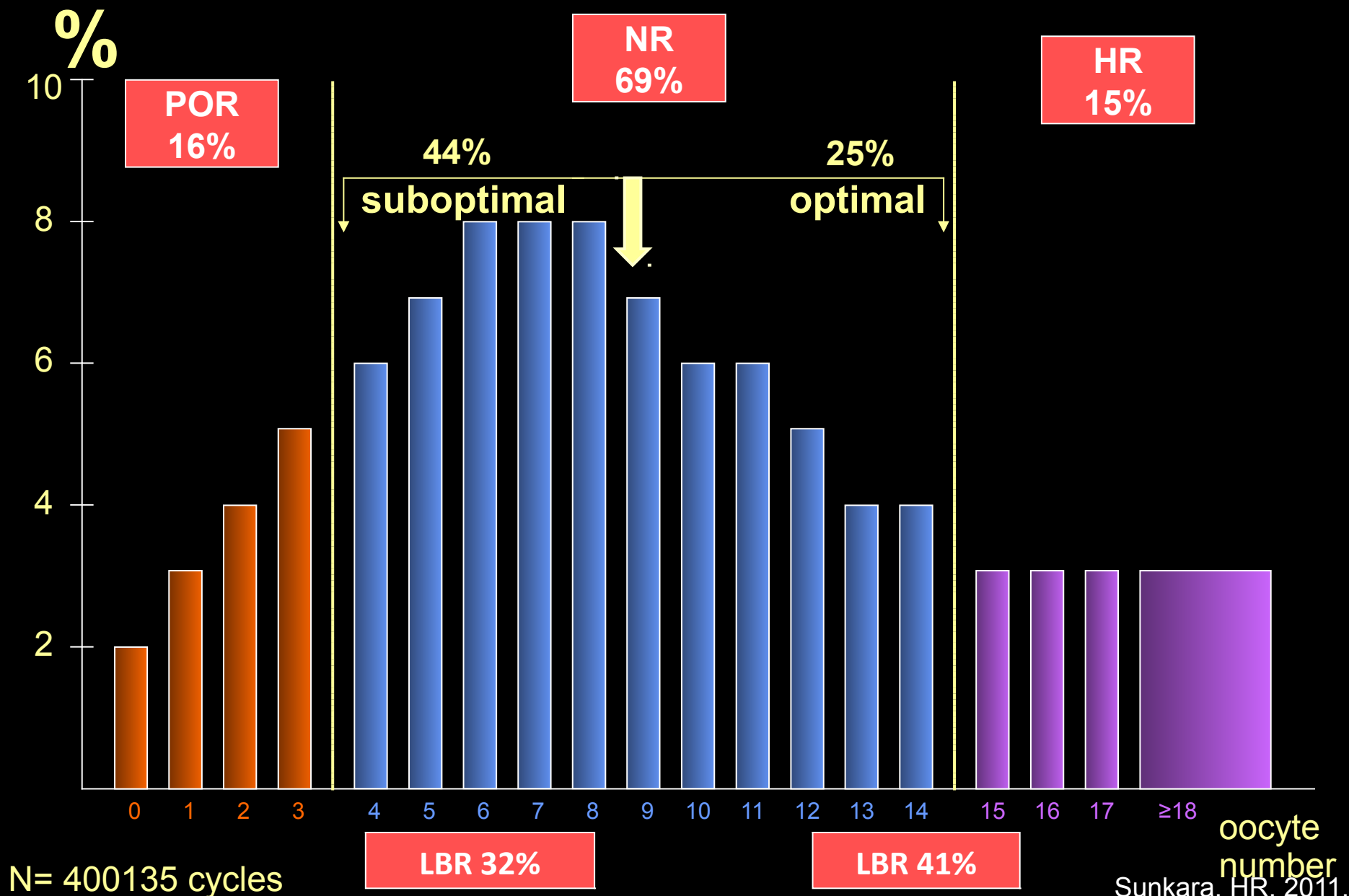
Efikasnost gonadotropina rec FSH vs. urinarni



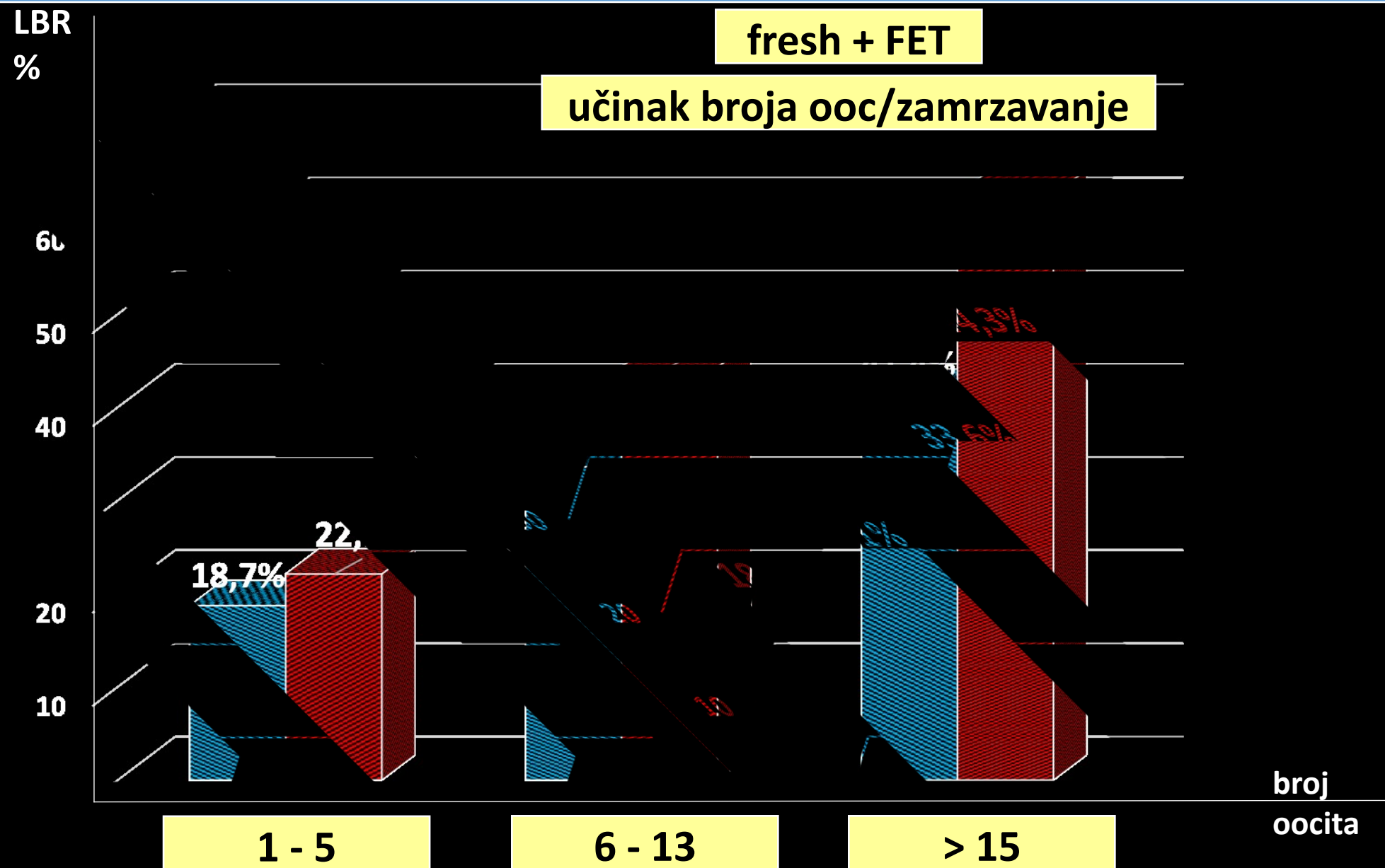
• 42 studije / 9600 parova

van Welj Cochrane SR.2012.

Učestalost broja dobivenih oocita

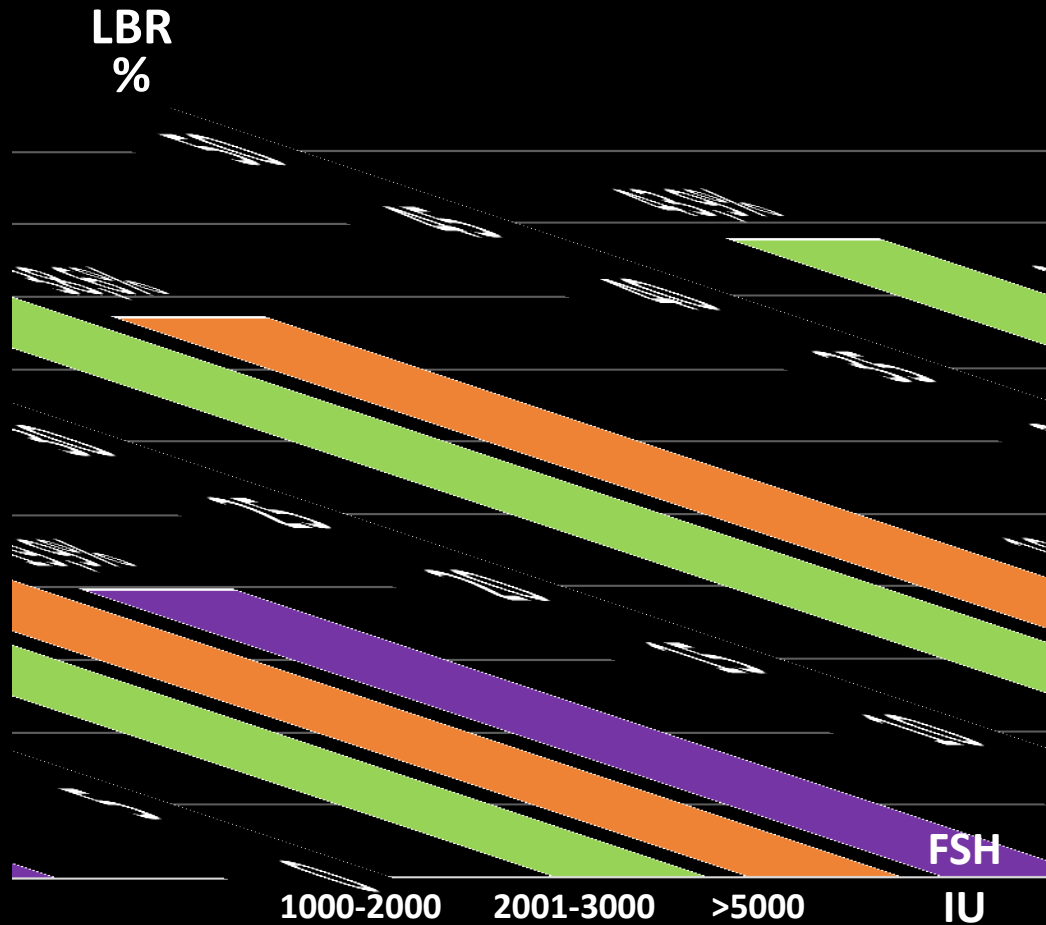


Broj oocita i uspjeh IVF-a: LBR / C-LBR



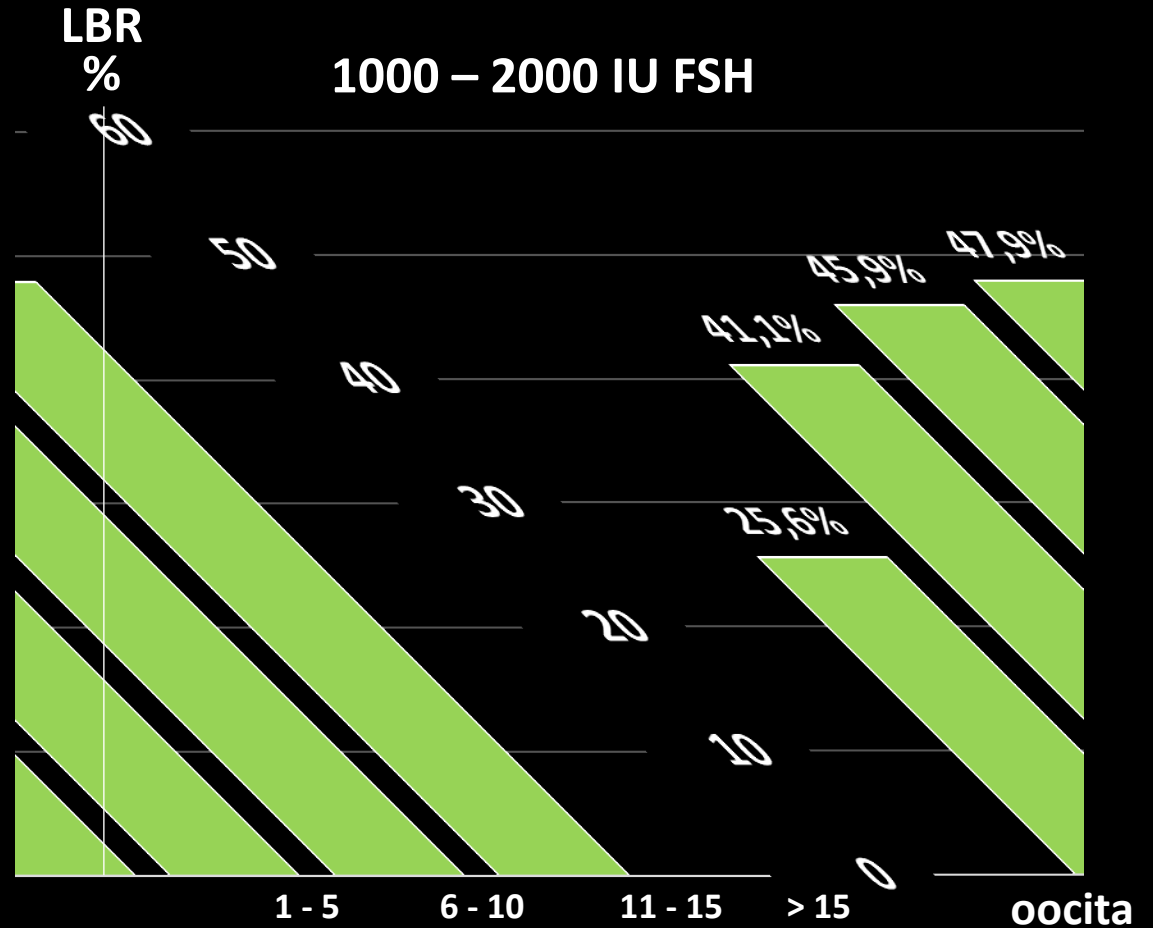
Sve veće studije 2013.-2016.

Doza gonadotropina negativno korelira s LBR



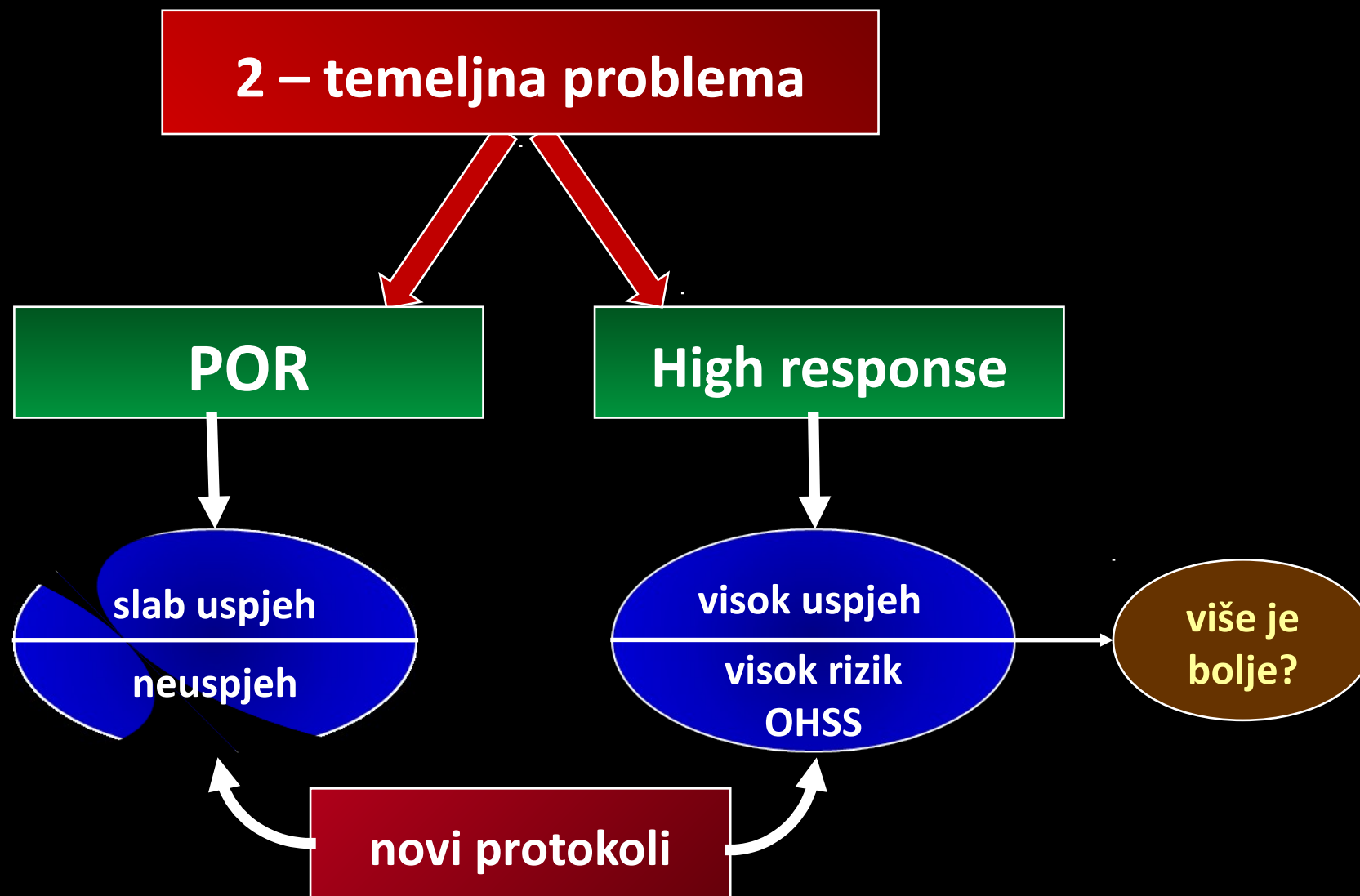
LBR

visoka vs. niža doza
OR 0,79 (0,76 – 0,83)

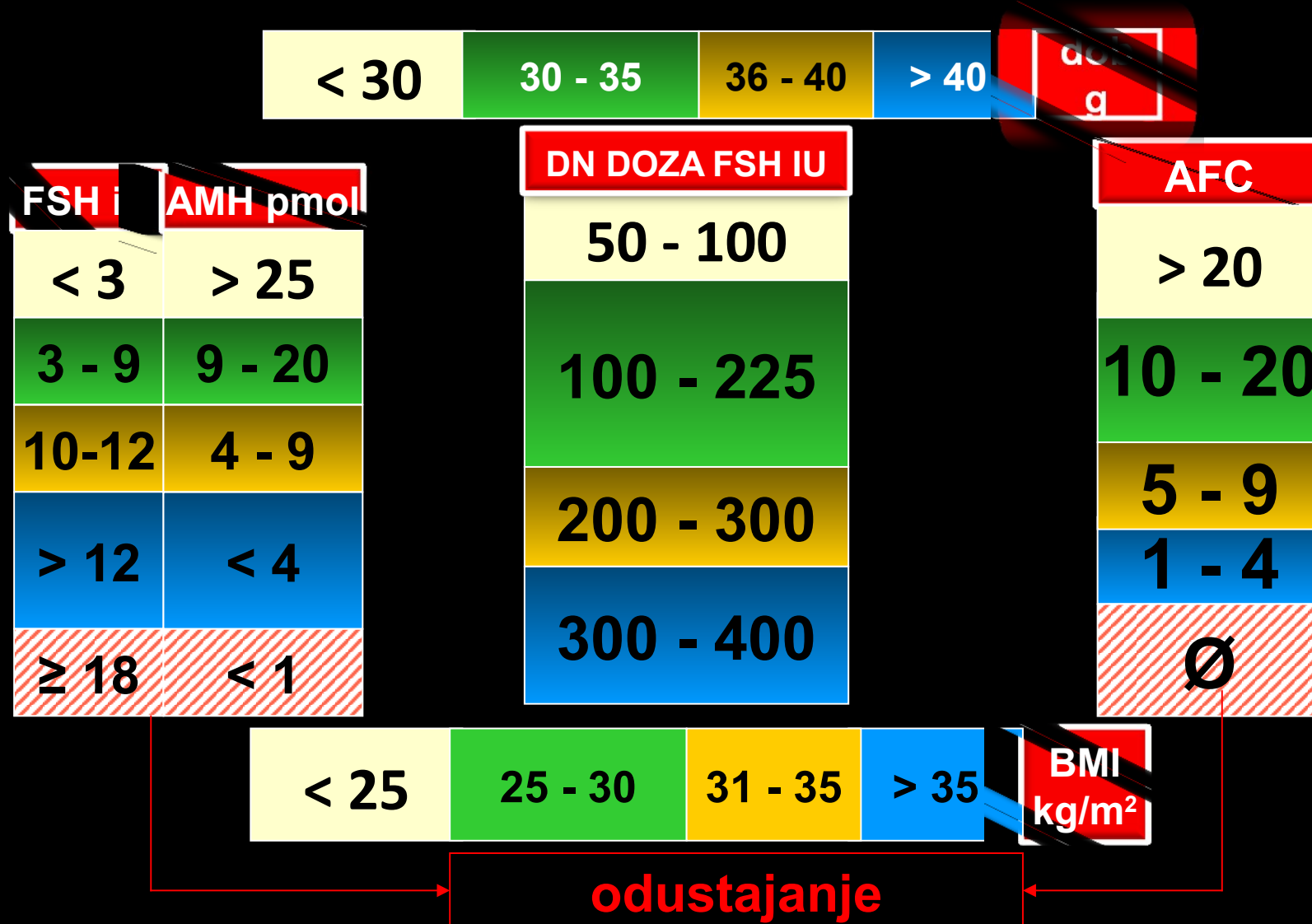


450 IU vs. 150 IU
0,68 (0,66 – 0,70)

Stimulacija ovulacije



Kako odabrati početnu dozu gonadotropina?



- dob – nije jedini čimbenik odluke
- AMH / AFC / PCOS – su nadređeni čimbenici

Protokoli za poor ovarian response pacijentice

1

gonadotropini doza
300 / 600 IU isto

2

ag GnRH – kratki flare
ant GnRH – bolje?

3

corifollitropin α
• FSH
• ant GnRH

4

• Pergoveris
• HCG

5

Estradiol – preth
• u fazi žutog tijela

6

dodatak
• LH
• androgeni
• aspirin

7

dodatak
• hormon rasta

8

Letrozol + FSH
+ antag GnRH

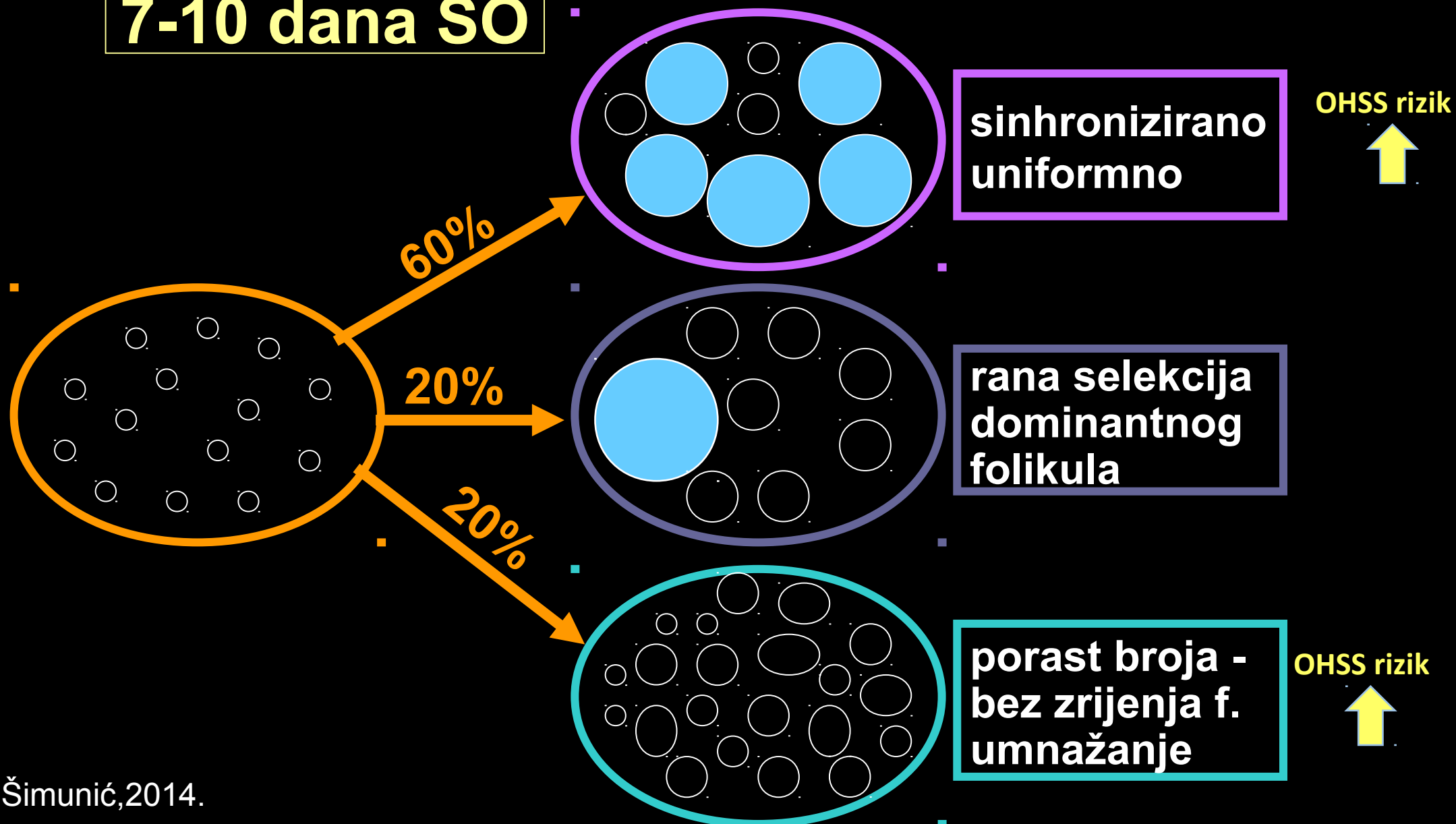
AMH u dijagnozi PCOS / HR

Populacija	AMH pmol/L
Normalne/ opća p.	15 - 20
P C O M	50 - 60
P - normalan c.	50 - 60
C - oligomenoreje	≈ 80
O - amenoreje	≈ 120
S	

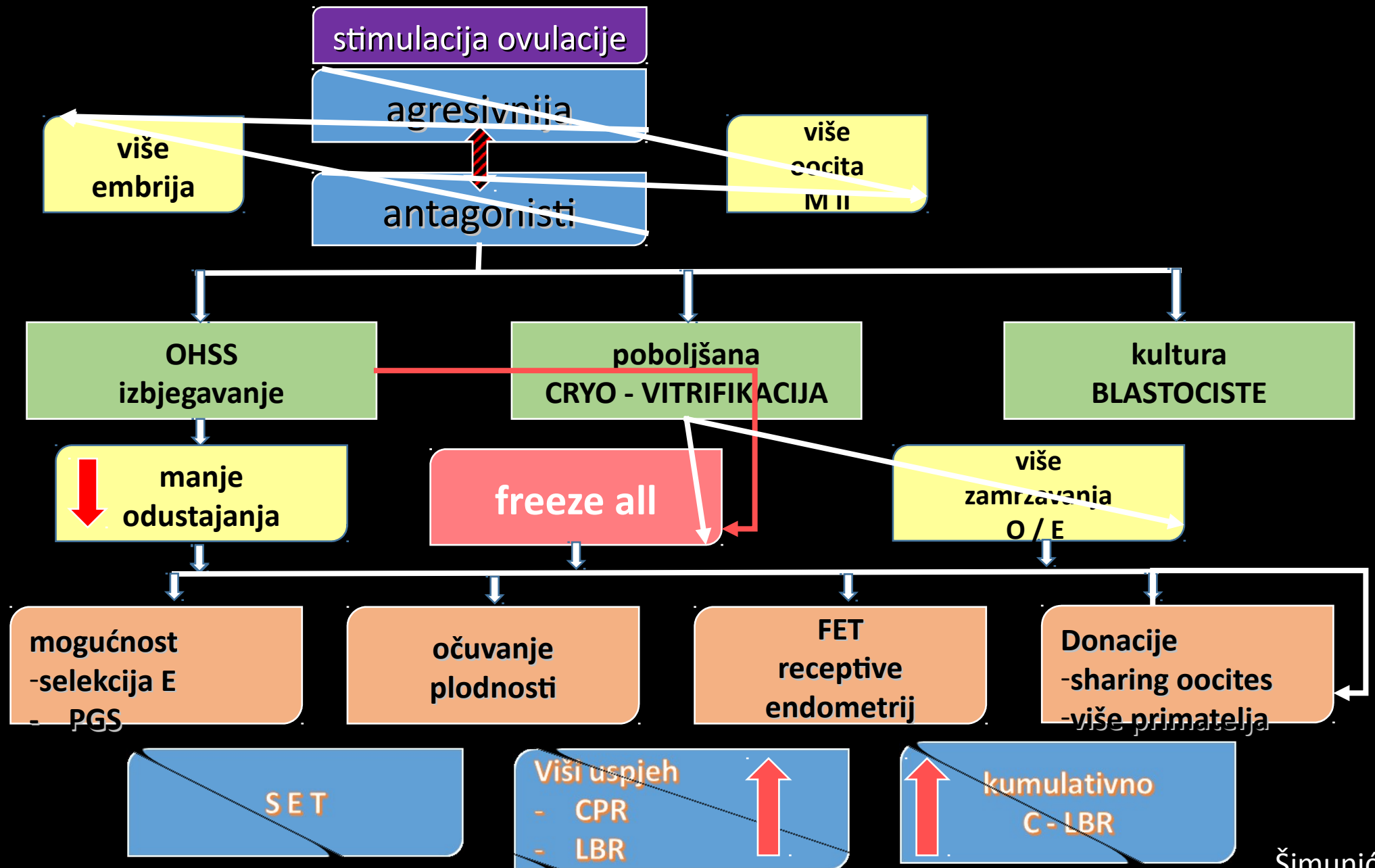
- 15% PCOS → AMH < 30 pmol/L
- viši AMH → teži poremećaj ovulacija
- FSH → najniži u PCOS
- AFC ≥ 25 po ovariju

Stimulacija ovulacije za IVF u PCOS

7-10 dana SO



Nove strategije / tehnologije u IVF-u



Veći broj oocita – povišen rizik za OHSS

PREVENCIJA

PRIMARNA

rizičnost

- rizični čimbenici

- mlađa dob, niži BMI
- < 35 g. ≈ 60% OHSS-a
- PCOS, ranije OHSS
- alergije u anamnezi

- E2 > 23 pmol/L
(≈ 6% OHSS)

- doza FSH – step
- antagonisti GnRH
 - 57% redukcija rizika
 - mogućnost agon triggera

- E2 > 3500 pg/ml
- UZV > 13 fol ≥ 11 mm → srednja
- > 25 fol → teška OHSS

- oocita > 15

SEKUNDARNA

intervencije

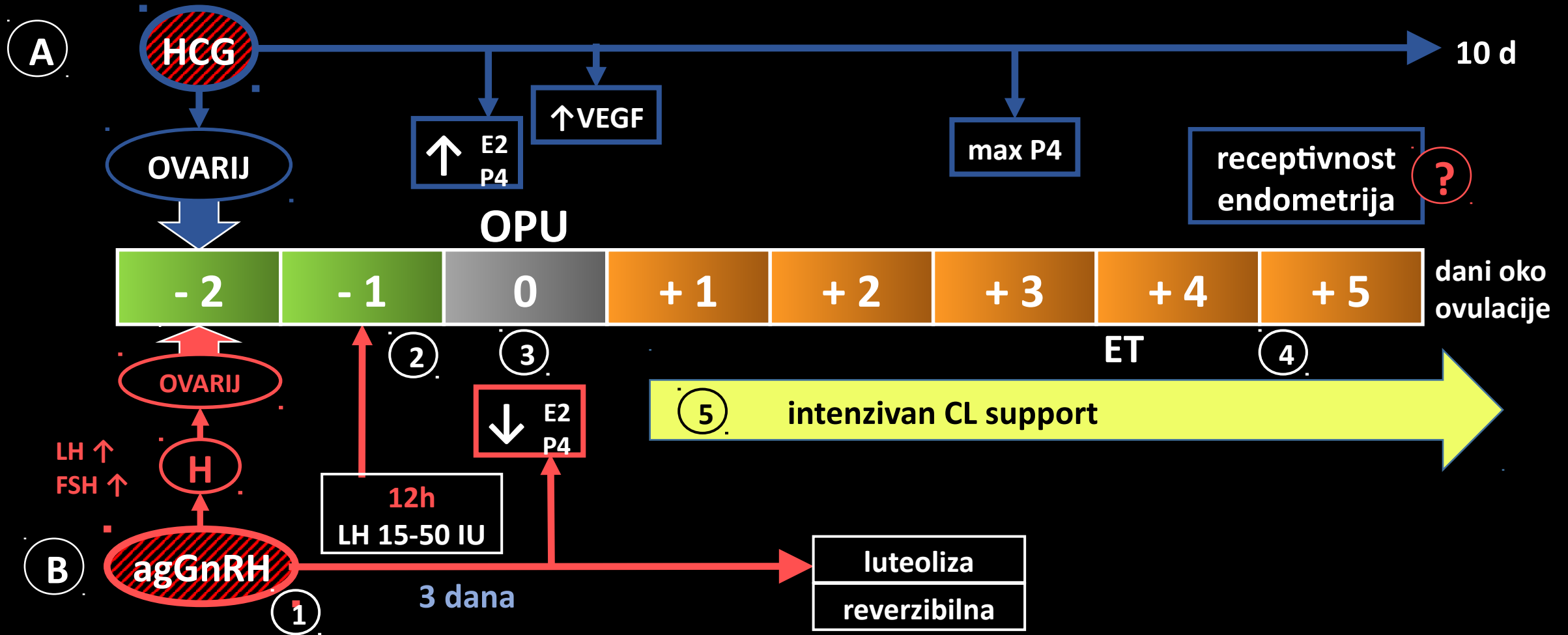
grade

- Metformin (u PCOS p.)
- Aspirin
- redukcija HCG bolusa
- Agon GnRH trigger
- cabergolin
- Albumin
- Ca 10 ml/10%
- freeze all
- SET

A
C
A
A
C
B
B
B

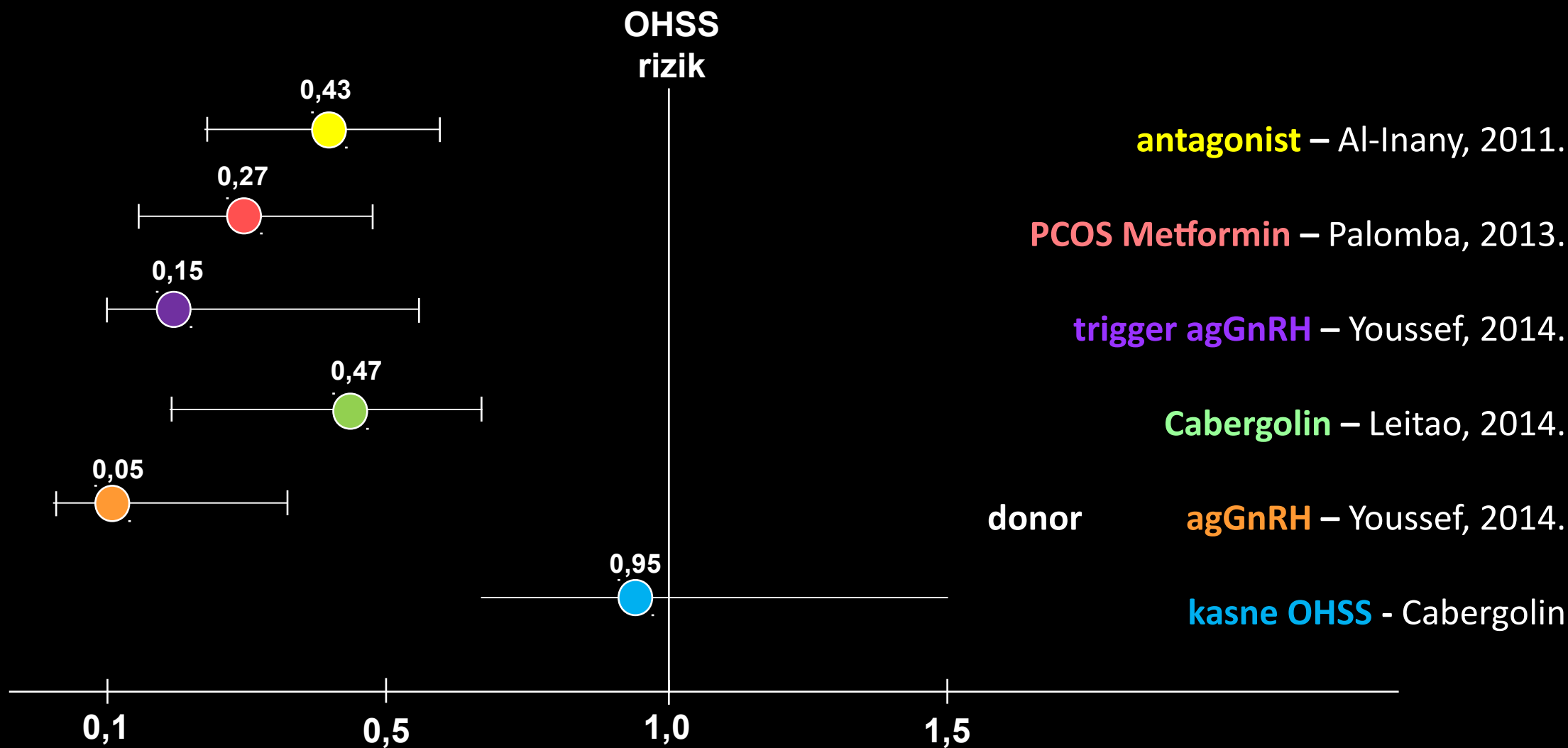
Humaidan,2012/2013.; PC-ASRM,2016.

Kakav maturacijski trigger za ovulaciju / OPU



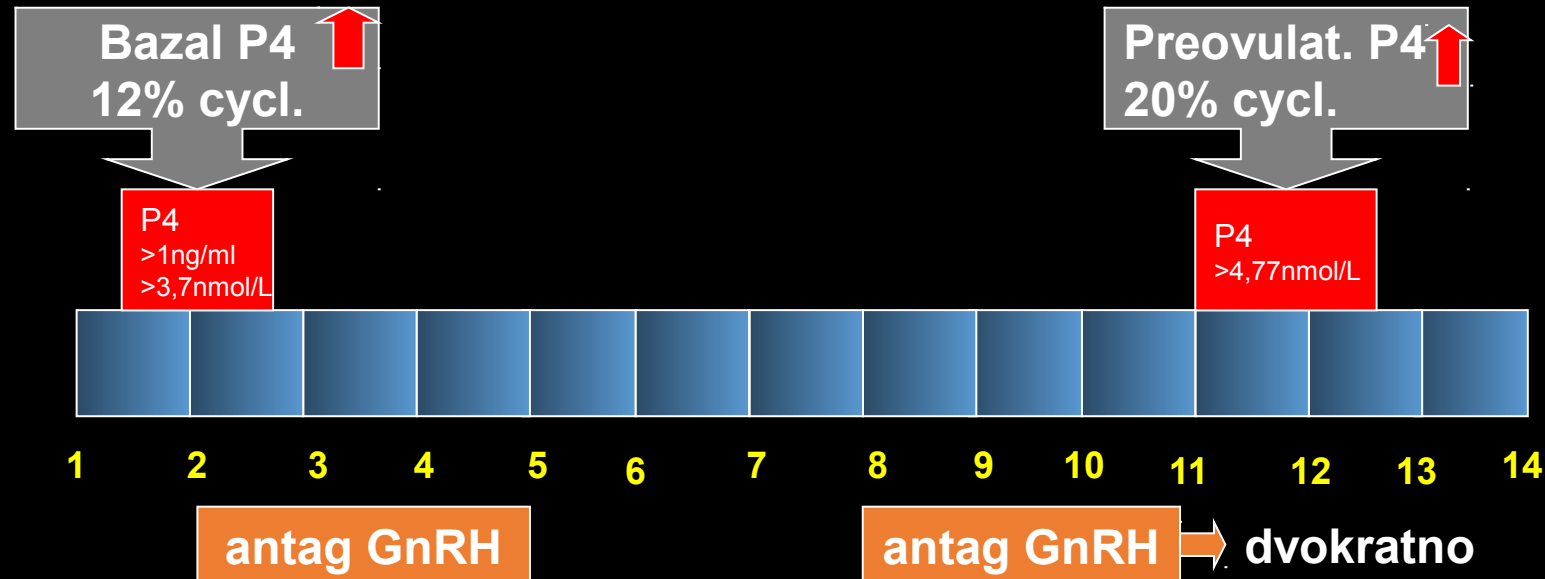
dodatak HCG-a		
1.	dual trigger	1000 – 1500 IU ili intermitentno
2.	rescue trigger	
3.	rescue trigger	
4.	luteal rescue	

Sekundarna prevencija OHSS-a



- nema potpune sigurnosti (teške/kasne OHSS) – Fatemi, 2014.
- agGnRH trigger + stand CLS → redukcija CPR

Povišen progesteron umanjuje IVF uspjeh



Blockeel,FS,2011.

OPR	P4N	P4 Elev
	32,8%	19%
	36,9%	6,3%
Hamdine,FS,2014. Kolibianakis,HR,2004.		

OPR	P4N	P4 Elev
	40,9%	29,9%
	31,1%	19%
	OR 0,53(0,38-0,72)	
	Griesinger	

Blaži negat. efekt P4 elev.

- kultura i ET – BL
- FET / donacija / freeze all
- HR

All patients have negative impact of PE



endometrijski receptivitet slabiji
RIF

Preovulacijski porast progesterona

Redukcija LBR OR 0,64 (0,54 – 0,76)

bez obzira na:

- kvalitetu zametaka
- stadij razvoja E u ET / cleavage – BL
- dob žene
- razinu odgovora jajnika / HR

Postojala dvojba:

- dobri zameci i BL → zaštitno
- za HR negativan je viši PE



6 – 10 nmol/L

dodatak LH u SO ⇒ manje PE

Werner, 2014.

Bosch, FS, 2015.
Hill, FS, 2015.
Venetis, HR, 2015.

Kada freeze all - indikacije

MEDICINSKE

- visok rizik OHSS-a
- povišen P4 > 4,77 nmol/L
- nemogućnost IVF-a
 - Ø sjemena → oocyte
- iznenadna bolest prije ET
- endometrij
 - polip
 - nereceptivan
 - krvarenje
- onkofertilitet O/E

ELEKTIVNE

- očuvanje plodnosti
 - endometrioza
 - predstoji operacija
- socijalno zamrzavanje O/E
 - dob
 - odgoda reprodukcije
 - niska rezerva jajnika
- bolji uspjeh FET – sve pacijentice
budućnost?

Freeze all embryos vitrification

- actual IVF
 - avoiding OHSS
 - P4 elevation
- areceptive endometrium
- PGD / PGS
- fertility preservation
- advanced centers
- better results

Double freeze E
→ Same CPR

Koch, 2011.

17 – 20% ciklusa

CPR

1,32

OPR

1,38

large baby sy

1,41

SAB

0,83

↑ IR / LBR

favours fresh

OR

favours frozen

Pinborg, HR, 2014.

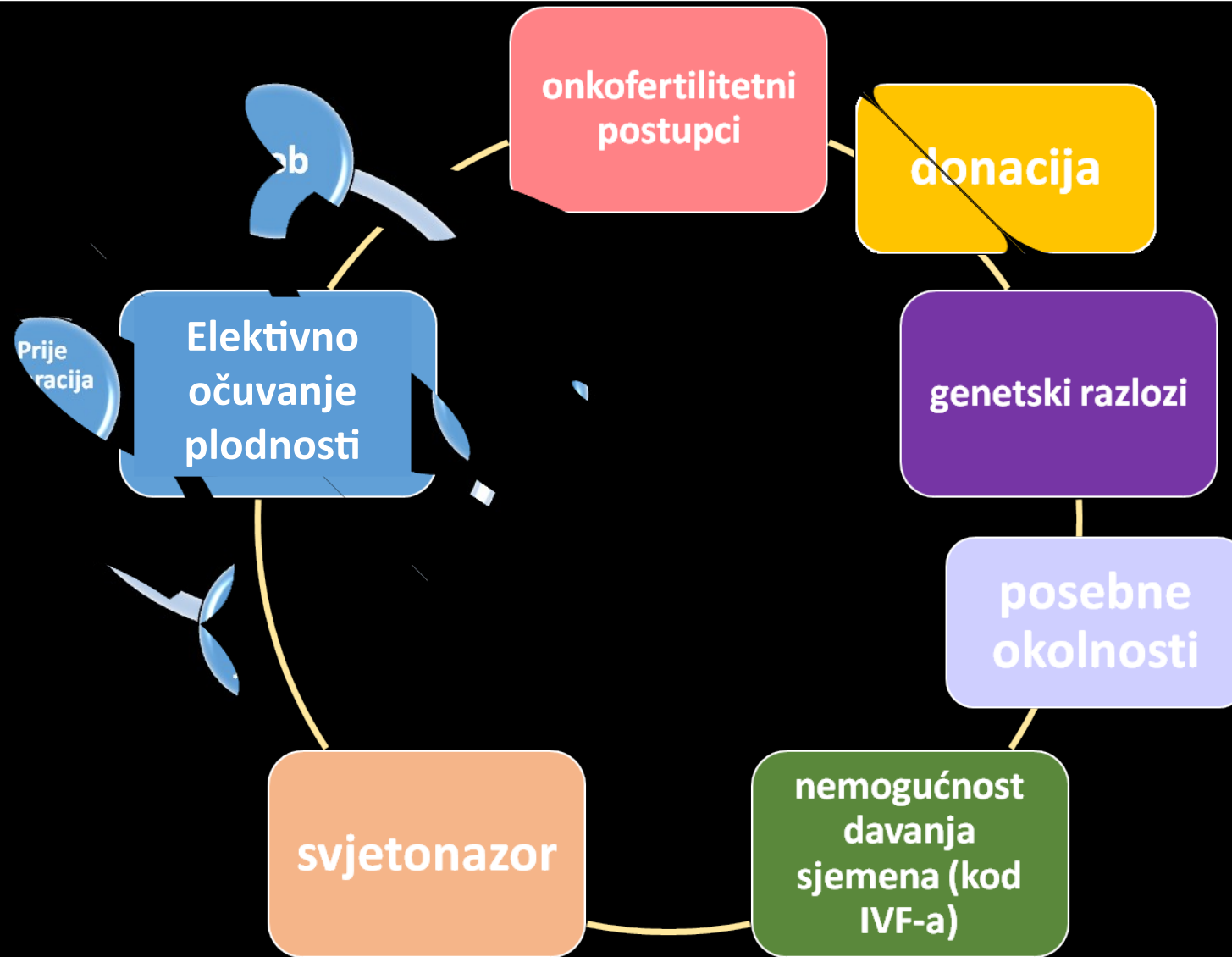
Dood, FS, 2014.

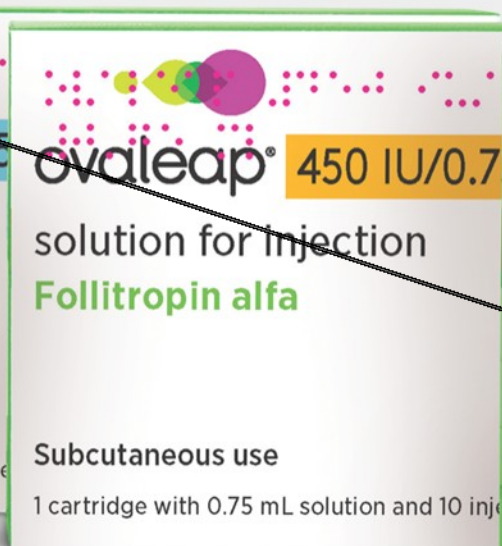
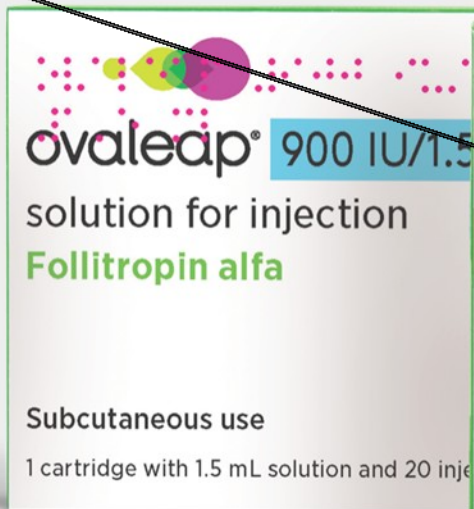
Shapiro, FS, 2014.

PC-ASRM, 2013.

Rogue, FS, 2013./2015.

Zamrzavanje oocita – medicinske i elektivne indikacije





GONADOTROPINI

urinarni

HMG

4% GN

P FSH

5% FSH
1% LH

hp FSH

95% FSH
0,1% LH
HCG

- Menopur
- Merional
- Fostimon

rekombinantni

Follitropin α

Gonal F
Ovaleap

Follitropin β

Puregon

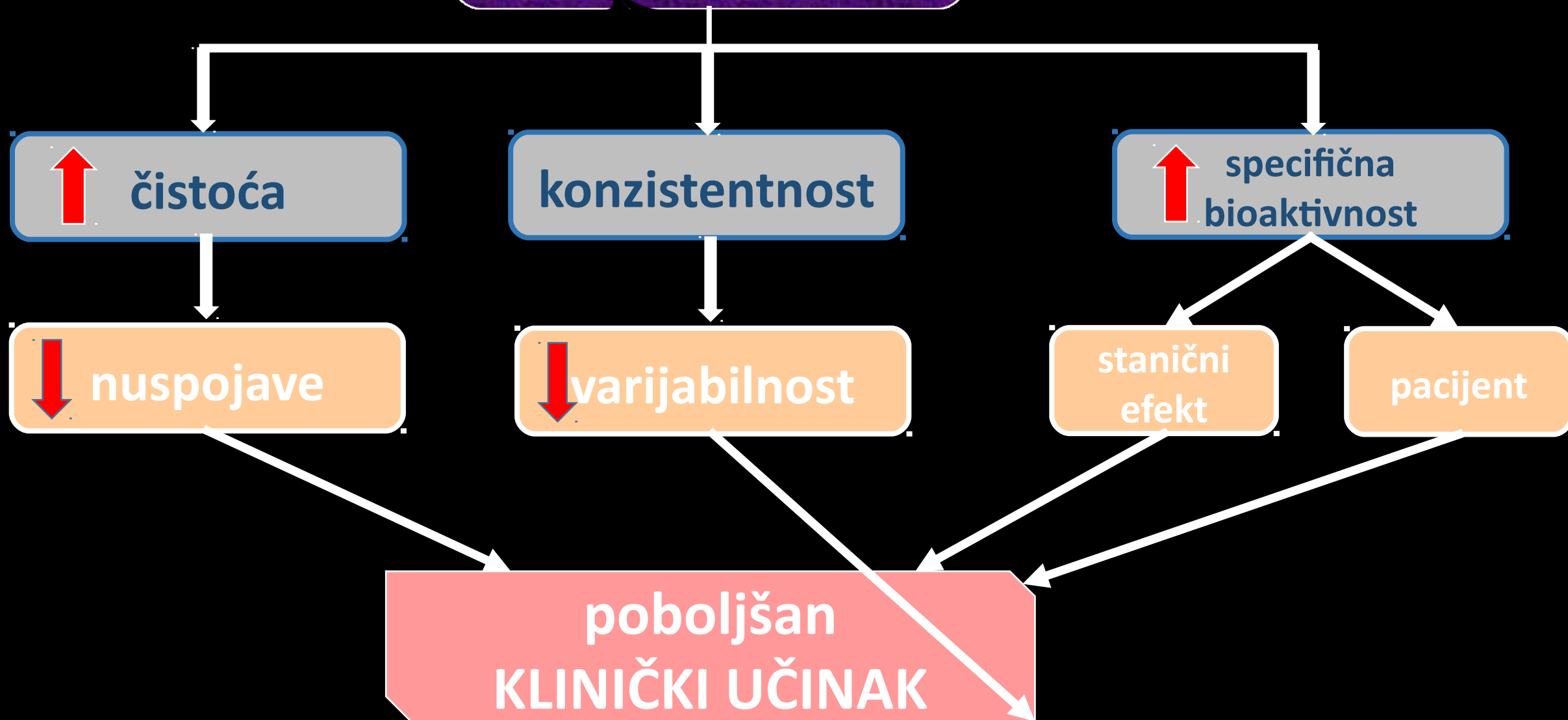
ostali

rec LH Luveris

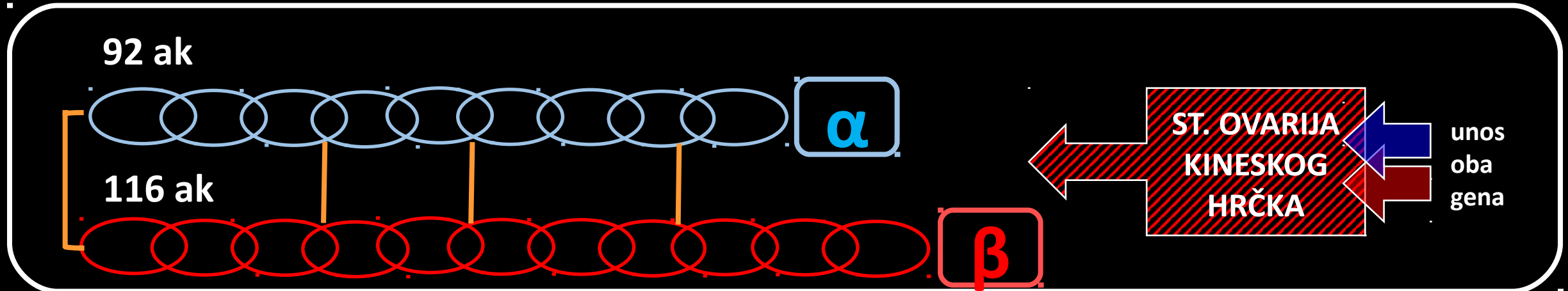
rec FSH + LH
Pergoveris

Corifollitropin α
Elonva

Rekombinantni gonadotropini



FSH – glikoproteinski hormon



- 20 izoformi FSH (utjecaj GnRH i E2)
- sialinska kis. → produžuje $\frac{1}{2}$ život (≈ 150 min)
- glikozilacija → kiselost molekul. → niže RFSH vezanje
- FSH - razina, vezanje za R, biološka aktivnost
 - bez pulzatilnosti
- eliminacijski poluživot ≈ 17 h
- slična imunopotencija, biopotencija, ugljikohidrati
- follitropin α više kiselih glikoforma

Folitropin - α

ili

Folitropin - β

- imaju α i β lanac
- podjednaku efikasnost i sigurnost

Usporedba follitropin α i β u IVF/ICSI

Ranije studije

	Puregon	Gonal F
oocita	8,4	9,9
TR/cikl.	30,7	29,7

- ista učestalost višeplođnih TR i OHSS
- isti perinatalni pokazatelji

Brinsden, 2000.
Harlin, 2000.
Hugues, 2001/2002.
Platteau, 2003.
Williams, 2003.

Rec FSH produces more oocyte than hp HMG

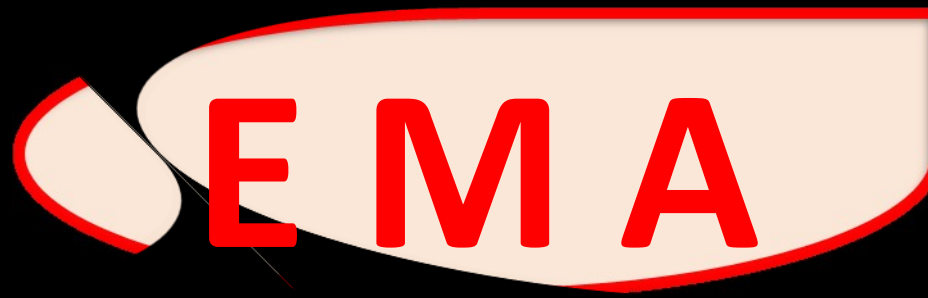
Metaanaliza 16 st / 4040 pacijentica

parametar	HMG	Rec FSH
Oocita	9,4	10,9
	- 1,54	SZ
Ukupno doza	+ 235,4 IU	SZ
CPR	RR 1,04 (0,89-1,15)	
OHSS	RR 1,47 (0,91-2,39)	

Stimulacija ovulacije: usporedba rFSH / HP-HMG

- 30 tisuća ciklusa / žene < 40 g. / 4 zemlje
- rFSH (74%) i HP-HMG (26%) + ag GnRH
- prosječna dob žena 32,9/33,1 g

	rFSH	HP-HMG
Stimulacija (dana)	11,4	11,6
Ampula GN (pr)	2072	2540
Oocita (br)	10,8	9,8
TR / Asp %	33,04%	32,04%
Ab. Spont.	6,2%	6,0%
VišepI. TR	30,8%	25,9%
OHSS (I – III)	18,9%	14,1%



Follitropin - alfa

Ovaleap

vs.

Gonal F

- 300 IU
- 450 IU
- 900 IU

biosličan lijek

USPOREDIV KLINIČKI UČINAK

- kvaliteta – farmakokinetika, dinamika
- biološka aktivnost
- efikasnost
- sigurnost

→ dopustiva varijabilnost

Ovaleap: EMA Public assessment report

Biosličnost je utvrđena prema Gonal-F-u

- molekularna masa i proteinski sustav
- sekundarna struktura
- struktura ugljikohidrata
- in vitro / in vivo učinci
- metionin oksidacija / sializacija

- usporedivo vezanje na FSH receptore
- usporediva biološka aktivnost
- Ovaleap nema efekte – CNS / KV / respiratorni sustav
- usporediv farmakokinetički, farmakodinamski, toksikološki profil → klinička učinkovitost i sigurnost

*** Nema onečišćenja, animalne sastojke, mikrobiol. kontaminacije**

OVALEAP: indikacije

ŽENE

- kronična hipogonadotropna amenoreja (HPO II)
- stimulacija ovulacije (HPO III)
- hipogonadotropne amenoreje

MUŠKARCI

hipogonadotropni

Ovaleap: usporedne studije s Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) agonistom

**Dose –
proporcionalna
studija**

- Farmakokinetički
profil sličan
istraživanjima s 300 IU
Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) agonistom

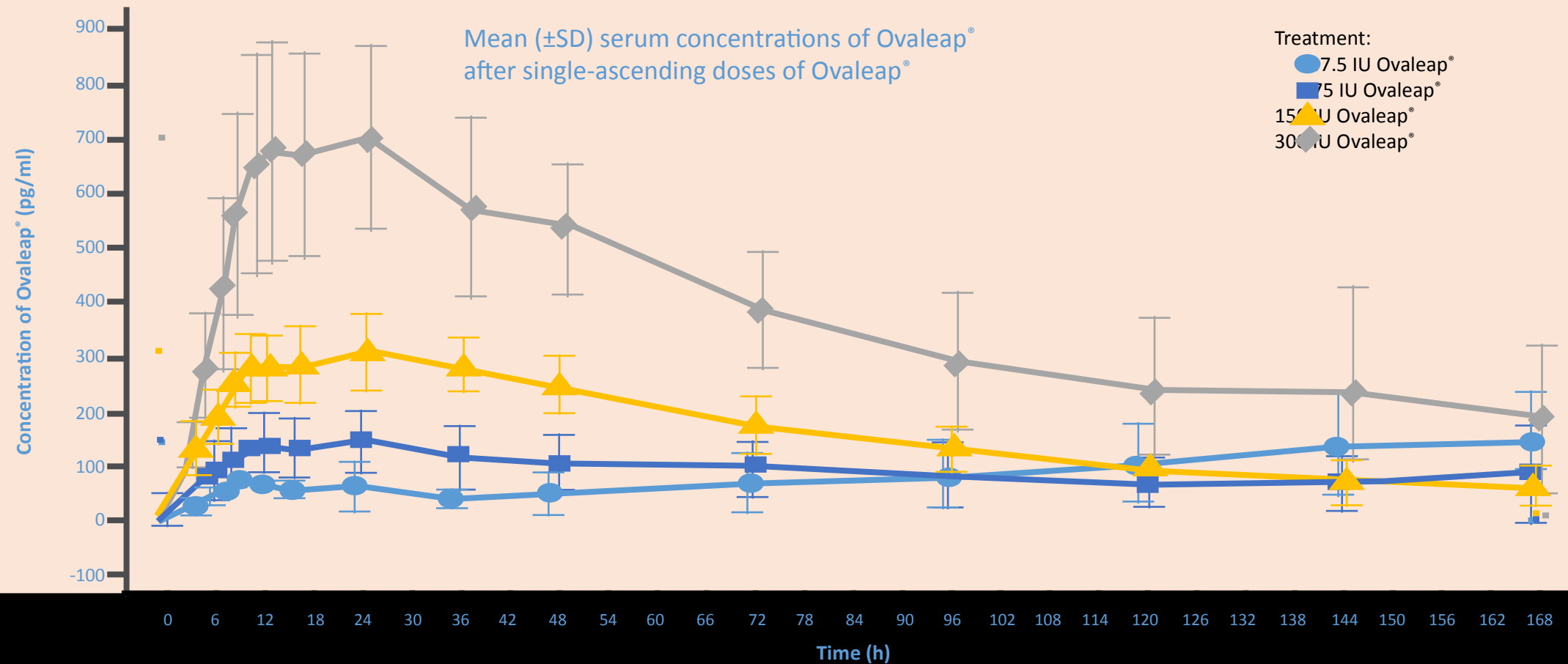
Lammerich, JWH, 2015.

**Bioekvivalentnost
Ovaleap – Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) agonistom**

**Oba preparata imaju
sličnu sigurnost**

Gertz, 2013.

Ovaleap: doza i serumska koncentracija



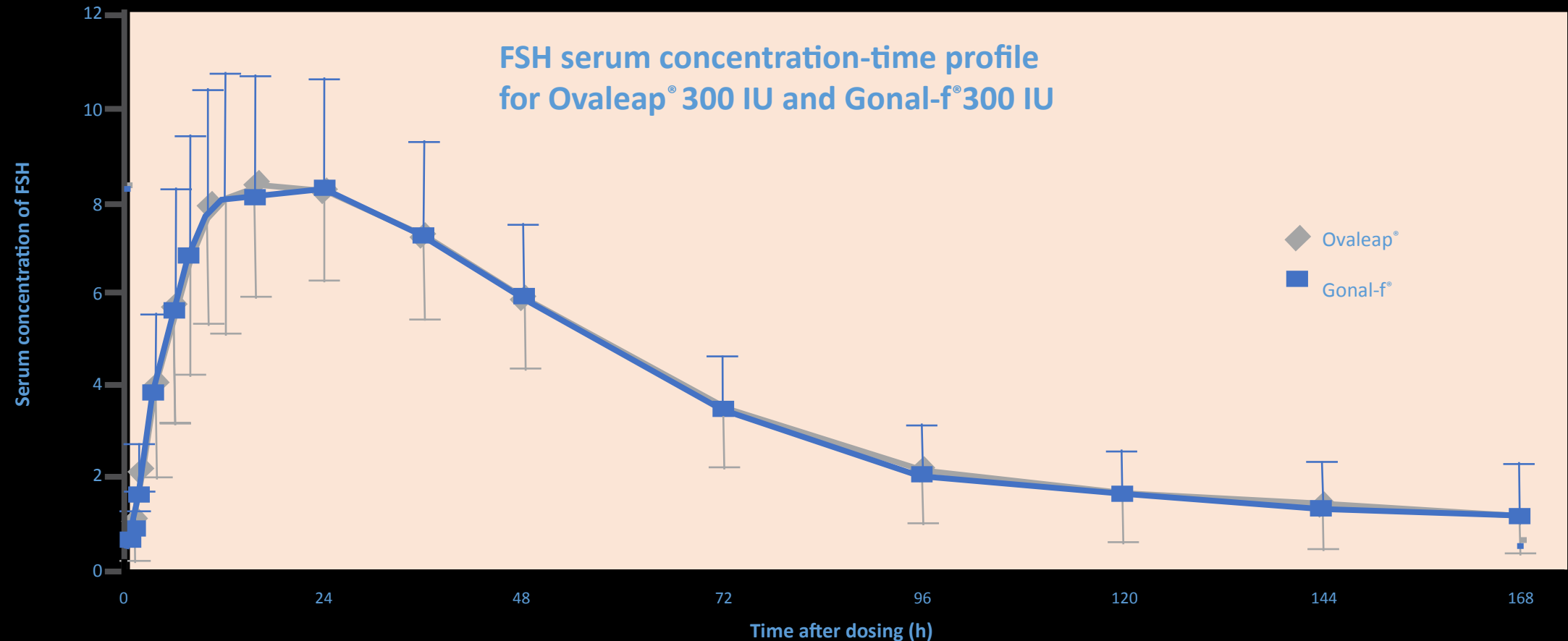
Pharmacokinetic profile similar

→ 300 IU Gonal-f[®]

Reference:

Lammerich A *et al.* Phase 1 safety, tolerability, and pharmacokinetic study of single ascending doses of XM17 (recombinant human follicle-stimulating hormone) in downregulated healthy women. *Int J Womens Health.* 2015; 7: 707-716.

Ovaleap i Gonal-F: bioekvivalentnost



- Profiles virtually identical for both drugs

Reference:

Gertz B *et al.* Phase I Study to Establish the Bioequivalence of Recombinant Human Follicle Stimulating Hormone (r-hFSH; XM17) to Gonal-f® (follitropin alfa) in Downregulated Healthy Female Subjects. *Presented at the 10th Congress of the European Society of Gynecology.* Brussels, Belgium September 18-21, 2013.

Efikasnost, sigurnost i tolerancija Ovaleap-a u IVF-u

Multinacionalna, multicentrična studija

	Ovaleap	Gonal-F
dob	31,6 g.	31,7 g.
neplodnost	3,6 g.	3,9 g.
muški uzrok	52,6 %	52,7 %
broj oocita	12,2 g.	12,0
kvalitetne oocyte	57,7 %	60,3 %
M II oocyte	8,4	8,4
CPR / ET	30,5 %	38,8 %
LBR / ET	29 %	35 %
Nuspojave OHSS (severe)	ista učestalost	
	1	1

* niti 3 ciklusa Ovaleap → AE i imunogenost zanemarive

Ovaleap za žene liječene s IVF-om

Strowitzki et al, Rep. Biol. Endocr, 2016.

R C T / multinacionalno

osobina	Ovaleap n=153	Gonal-F n=146
Dob (g)	31,6	31,7
AFC (≥ 5mm)	10,3	10
E2 / - 2. dan	2748 pg/ml	2598 pg/ml
Endometrij	10,7 mm	10,9 mm
FSH ukupno	1536 IU	1614 IU
Trajanje SO	9,3 d	9,7 d
Odustajanje	7,8%	8,2%
Oocita	12,2	11,9
- Z 1	20,7%	21,1%

Ovaleap za žene liječene s IVF-om: parametar

Strowitzki et al, Rep. Biol. Endocr, 2016.

R C T / multinacionalno

osobina	Ovaleap	Gonal-F
Embrija	3	3
Trudnoće / ET		
- biokem.	37,9%	41,4%
- CPR	30,5%	38,8%
- LBR	29,1%	35,1%
	OR 0,77 (0,46-1,28)	
OHSS (mod/sev)	4,6%	2,7%
Vrlo zadovoljne p.	76,8%	76,1%

SNZ

ovaleap^{pen}

Ovaleap Pen[®] is a user-friendly device with unique features to help make injecting easy¹

Release button.

Simple sliding action. Avoids applying pressure on top of pen – for ease of use and comfort

Low starting dose

Allows administration of a starting dose as low as 12.5 IU

Dose adjustment

Can be achieved through the twistable dose-dialler that allows women to adjust their dose in 12.5 IU increments

Dial-back function

Allows women to quickly and easily correct their dose of r-hFSH step by step via the top button

Clear cartridge housing .

Allows women to quickly confirm that there is medication in the cartridge; a printed scale on the cartridge helps confirm the amount of medication remaining in the cartridge

Legible unit display

Displays the amount of r-hFSH administered with each use in a large window; all doses are shown as numbers rather than dashes

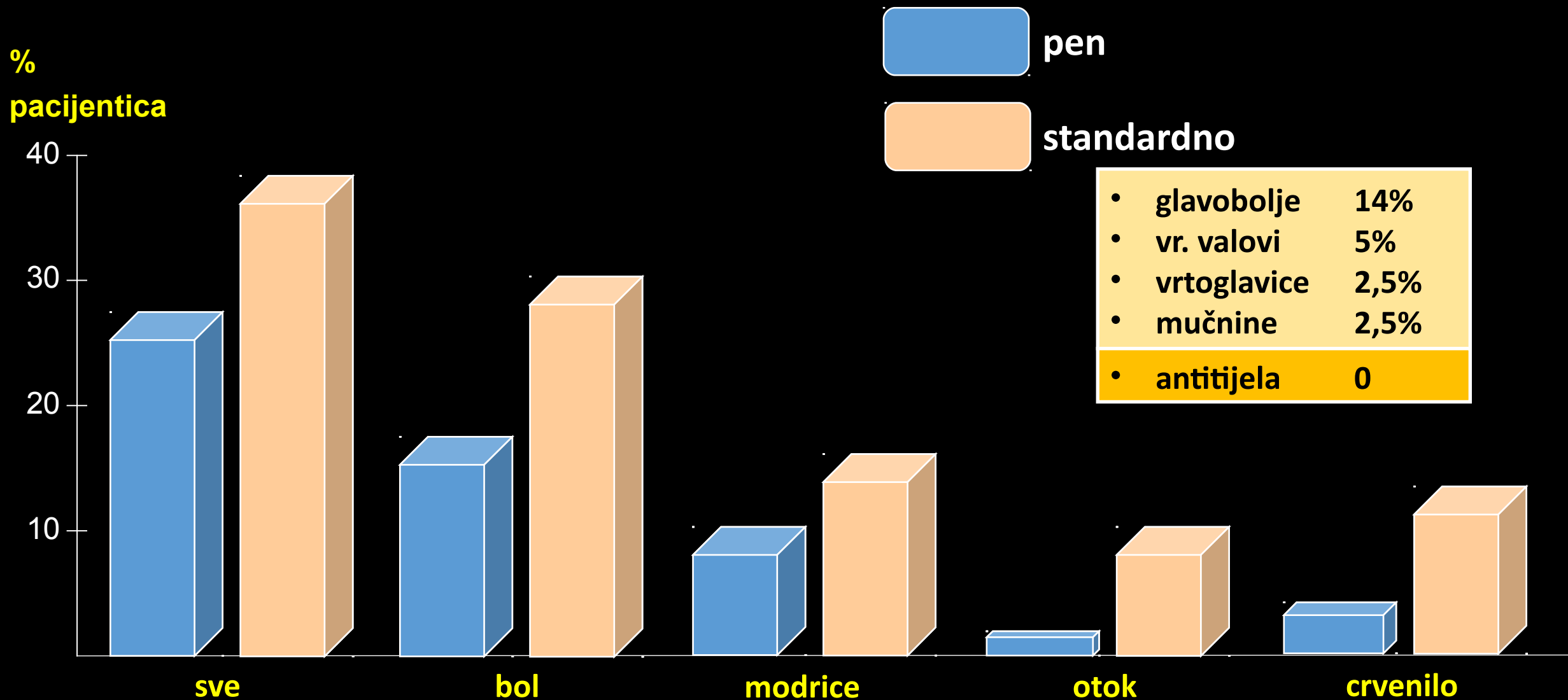
Reference:

1. Marketing Authorisation Application. Teva Pharmaceuticals. CSR XM17-05 Follow-up B.

OVALEAP pen: prednosti

- za višestruku primjenu
 - rezervoar (cartridge) s dozom 300/450/900 IU
- dokazano pogodan za:
 - step-up u p. s kroničnom anovulacijomIVF/ICSI fleksibilne protokole
- fino podešavanje doze – 12,5 IU 
- učinkovitost isto kao i s GF pen
- dobro se tolerira – mikrofina igla
- zadovoljstvo pacijentica - 95%

Lokalne i opće smetnje nakon aplikacije GN (mod/sev)



Ovaleap Pen[®] user satisfaction

Overall, women found the Ovaleap Pen[®]

- Easy to learn to use correctly
- Easy to use
- Women were confident about accurate dosing and correct injection

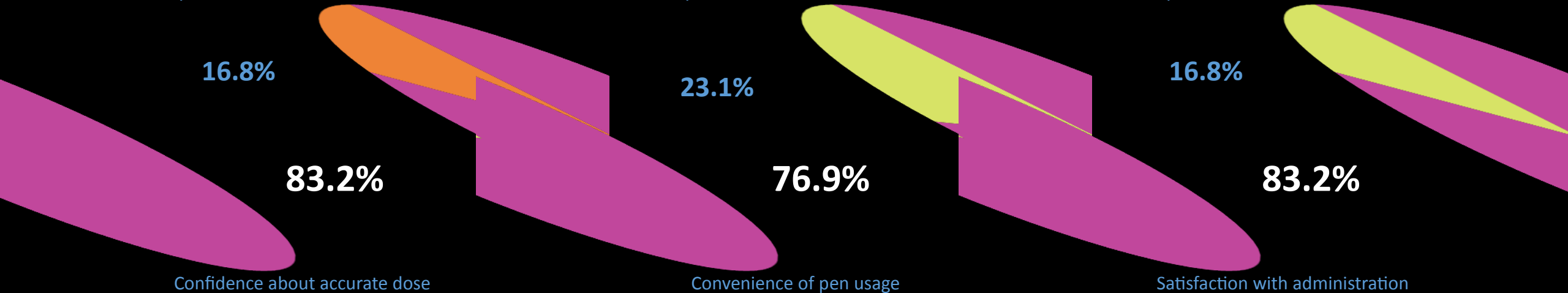
Patient satisfaction with Ovaleap Pen

Proportion of total patients (%) (n=143)

Confident
Very Confident

Convenient
Very Convenient

Satisfied
Very Satisfied



OVALEAP: zaključci

- **OVALEAP je rekombinantni FSH koji ima:**
 - visoku učinkovitost i sigurnost
- **Dokazano je efikasan u stimulaciji ovulacije:**
 - uz agoniste GnRH
 - antagoniste GnRH
 - amenoreja WHO I
 - kroničnih anovulacija – PCOS
 - u NR, HR, PR
 - za sve metode MO – IVF/ICSI/IUI/temp.sn.
- **OVALEAP pen omogućuje:**
 - precizno i postupno doziranje
 - podjednako je učinkovit ostalim GN
 - ima malo nuspojava / visoko zadovoljstvo!

Ovaleap - zaključci

* Ovaleap je visokokvalitetan rec FSH

- vodi se u skladu s visokim standardima

- s Gonali F-CH

- identičnost Gonali F-u

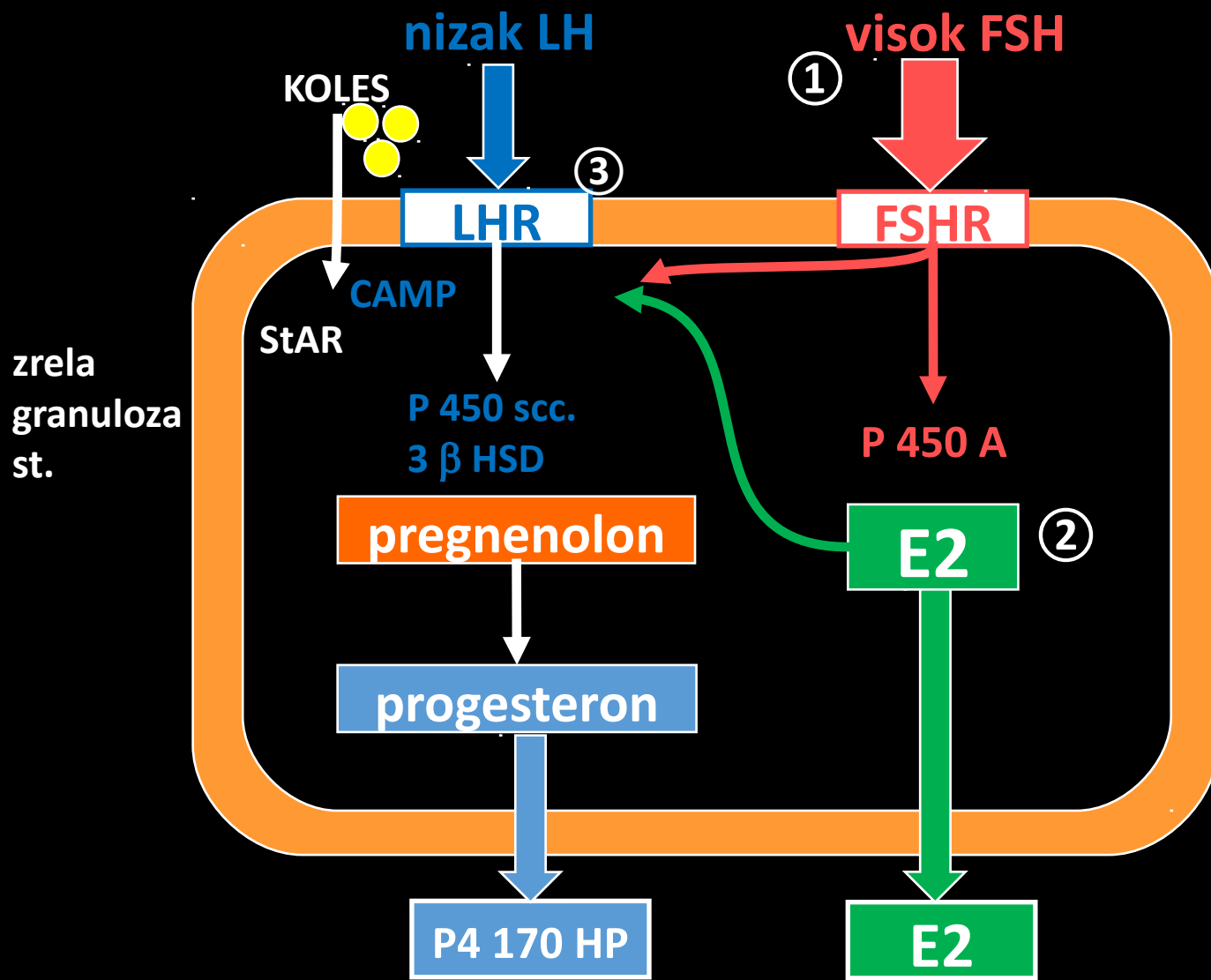
- vanje

- nema imunogenosti

* Ovaleap pen je usavršen

- jednostavno i pouzdano doziranje od / po 12,5 IU
- laka provjera točnosti doze / primjene
- dial-back sustav
- cjelokupna doza – jednim potiskom

Zašto preovulacijski porast progesterona (PE) uz SO?



Odgovor na SO

1. visoka doza **FSH** / nizak **LH**
2. visok E2
3. povišena osjetljivost LHR
4. ovarijski senzitivitet
 - broj folikula
 - više granulosa
 - više oocita
5. produžena folikul. faza
6. parakrino – GDF 9 / BMP-15
7. autokrino – FR, StAR, CAMP
8. povišena steroidogeneza
9. HCG / LH niža PE – down LHR?
10. P4 viši uz rec FSH (MERIT)



FSH pokreće mehanizme PE uz sinergizam LH

Postupak za POR: individualizirana SO

BOLOGNA KRITERIJI

Ferraretti, 2011.

- dob ≥ 40 g. Ili drugi razlozi POR
- ranije POR / ≤ 3 ooc., odustajanje
- niska rezerva / AMH - AFC

DODATNO

Alviggi, 2016.

- age-related $\Rightarrow$ embrio aneuploidija
- senzitivitet ovarija $\Rightarrow$ na gonadotropine

KATEGORIJE ODGOVORA NA SO

- normoresponders 10-15 oocita
- suboptimal response 4-9 oocita
- više i duže Gn (FSH) > 3 oocyte

- dob / očekivano aneuploidija; AMH/AFC

Kategorije pacientica s POR za posebne postupke SO

Osobine pacientica prema odgovoru jajnika	
normalna rezerva jajnika AFC ≥ 5 / AMH $\geq 8,6$ pmol ① < 35 g. ② ≥ 35 g.	niska rezerva jajnika ③ < 35 g. ④ ≥ 35 g.
- neočekivano POR ili suboptimalni odgovor - manje od 4 oocite - 4-9 oocita uz standardnu SO	očekivano POR ili suboptimalni odgovor
niži LBR od normorespondera iste dobi	