

Experiencia latinoamericana de tratamiento con folitropina delta

Follitropin delta: first Latin America experience

De Zuñiga I.¹, Rossi L.², Sanhueza C².

¹ PREGNA, Buenos Aires.

² Ferring Pharmaceuticals, SOLA Cluster, Buenos Aires.

RESUMEN

Pregunta de estudio: ¿Cuál es la efectividad de la folitropina delta en el ámbito de la reproducción asistida en el mundo real en América Latina?

Respuesta resumida: la folitropina delta permite lograr resultados preliminares semejantes a los obtenidos en los ensayos clínicos.

Lo que ya se sabe: la folitropina delta es un tratamiento eficaz en comparación con otras gonadotropinas en estudios controlados y aleatorizados.

Diseño del estudio: retrospectivo, observacional, multicéntrico.

Materiales y métodos: se reunieron datos demográficos, de métodos complementarios y de resultados de mujeres que recibieron folitropina delta como monoterapia o en asociación con menotropina altamente purificada en 16 centros de reproducción asistida en Argentina y Colombia.

Resultados: participaron 58 mujeres

ABSTRACT

Study question: What is the effectiveness of follitropin delta in real-world assisted reproduction in Latin America?

Summary answer: Follitropin delta allows achieving preliminary results similar to those obtained in clinical trials.

What is already known: Follitropin delta is an effective treatment compared to other gonadotropins in randomized controlled studies.

Study design: Retrospective, observational, multicenter.

Materials and methods: Demographic, complementary methods and outcome data were collected from women who received follitropin delta as monotherapy or in association with highly purified menotropin in 16 assisted reproduction centers in Argentina and Colombia.

Main results: 58 women participated (mean age: 33.4 years, with heterogeneous distribution of associated risk factors for

(media de edad: 33,4 años, con distribución heterogénea de los factores de riesgo asociados para infertilidad). El tratamiento se asoció con la recuperación de un promedio de $10,4 \pm 7,8$ ovocitos por cada mujer, con una elevada proporción de ovocitos MII. Se identificaron diferencias en la respuesta en función de la edad y el nivel basal de hormona antimülleriana.

Limitaciones del estudio: diseño retrospectivo, tamaño de la muestra.

Implicancias de los hallazgos: el uso de follitropina delta es efectivo y podría personalizarse según las características de cada mujer.

Palabras clave: Reproducción asistida; follitropina delta; hormona antimülleriana

infertility). Treatment was associated with the recovery of an average 10.4 ± 7.8 oocytes per woman, with a high proportion of MII oocytes. Differences in response were identified as a function of age and baseline antimüllerian hormone level.

Limitations: Retrospective design, sample size.

Wider implications of the findings: The use of follitropin delta is effective and could be personalized according to the characteristics of each woman.

Key words: Assisted reproduction; follitropin delta; antimüllerian hormone

Introducción

La respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas exógenas es un factor fundamental para el éxito de los procedimientos de fertilización asistida^{1,2}. No obstante, la estandarización de una dosis segura y eficaz puede resultar difícil, dadas las diferencias en la respuesta individual de cada mujer a una misma dosis de gonadotropinas². Asimismo, ciertas características como la edad, el recuento de folículos antrales (RFA) y los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH), tienen una asociación inconsistente con la respuesta ovárica a las gonadotropinas².

La folitropina delta es una nueva FSH recombinante que se expresa en una línea celular de retina fetal humana; su principal diferencia con la folitropina alfa reside en el perfil de glicosilación³. Como consecuencia, la folitropina delta se caracteriza por una mayor exposición, con menor aclaramiento sérico y una mayor respuesta ovárica en comparación con la folitropina alfa cuando se emplea en dosis equivalentes de actividad biológica⁴. Asimismo, en un análisis post hoc de los datos de dos estudios controlados y aleatorizados, se ha descrito que una dosis diaria de 10 µg de folitropina delta se asocia con una respuesta ovárica similar a la observada con el uso de 150 unidades internacionales (UI)/día de folitropina alfa⁵. Se postula que la dosificación puede individualizarse en función del peso y los niveles basales de hormona antimülleriana (HAM) de cada mujer.

El objetivo de nuestro trabajo es describir la experiencia inicial de tratamiento con folitropina delta en 16 centros especializados de América Latina.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se presentan los resultados retrospectivos de una experiencia pionera de tratamiento

con folitropina delta en la cual participaron 11 centros de Argentina y 5 centros de Colombia. Se incluyeron datos de mujeres de 18 a 45 años, sometidas a su primer ciclo de fertilización in vitro/inyección intracitoplasmática de espermatozoides, con infertilidad por factor tubárico, endometriosis grado I/II, factor masculino o inexplicada. Se permitió también la participación de mujeres con intenciones de ovodonación o criopreservación. Se excluyeron aquellas con antecedentes de abortos a repetición. Se consideró la participación de hasta cinco pacientes por centro y que estas consintieran el uso de los datos obtenidos para ser presentados en la investigación. Los datos de los centros argentinos se recolectaron entre agosto y octubre de 2021; los datos de los centros colombianos se reunieron entre marzo y mayo de 2022.

El tratamiento sugerido consistía en la indicación de folitropina delta, ya sea como monoterapia o bien en asociación con menotropina altamente purificada, de acuerdo con los protocolos implementados en cada uno de los centros. La dosificación se estableció en función de la calculadora de dosis de folitropina delta que considera el peso y el nivel de HAM. Se reunieron los datos demográficos, bioquímicos (niveles hormonales), de estudios complementarios por imágenes (RFA) y relacionados con el tratamiento: dosis de folitropina delta y menotropina altamente purificada, número de ovocitos (totales, maduración II [MII], a fertilizar, fertilizados) y recuento de embriones.

Aspectos éticos

Todas las mujeres que participaron firmaron un consentimiento informado. Dada la naturaleza retrospectiva y descriptiva del estudio, no se requirió la aproba-

ción de los comités de ética locales para cada institución.

Análisis estadístico

Los datos reunidos fueron anonimizados y se llevó a cabo un análisis descriptivo. Dada la naturaleza descriptiva del estudio, no se procedió a un cálculo basal del tamaño de la muestra. Las variables numéricas se caracterizaron según el patrón de distribución mediante media \pm desviación estándar o mediana y rango. Se efectuó además un análisis comparativo en subgrupos definidos por la edad (hasta 36 años vs. 37 años o más) y el nivel de HAM (hasta 2,1 ng/ml vs. $\geq 2,1$ ng/ml). Las comparaciones se efectuaron por medio de la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según la distribución de cada variable. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Stata 12.0 (StataCorp, Texas). y se definió como significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Un total de 64 mujeres fueron enroladas en los 16 centros participantes, de las cua-

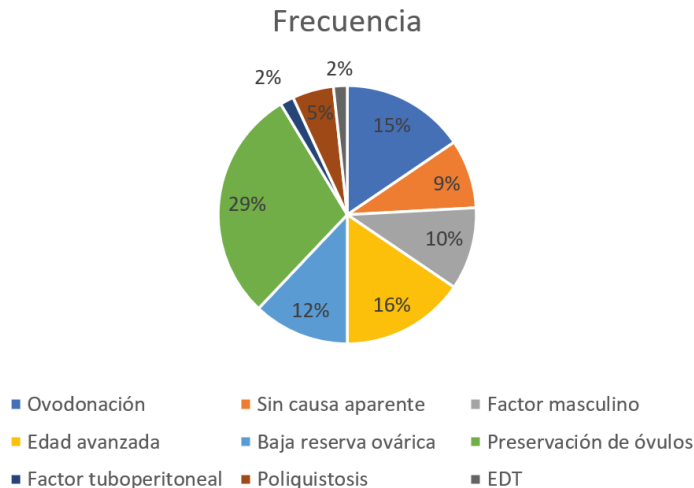
les 58 (90,62 %) recibieron el tratamiento de estimulación. Se efectuaron punciones para recuperación de óvulos en las 58 mujeres. El promedio de edad fue de $33,4 \pm 5,7$ años (rango: 19 a 41); el 60,34 % ($n = 35$) tenía hasta 36 años. El promedio del peso fue de $61,8 \pm 10,4$ kg (rango: 42 a 94). Los factores de riesgo para infertilidad se resumen en la Figura 1. El promedio de la determinación basal de HAM fue de $2,4 \pm 1,9$ pg/ml (rango: 0,3 a 8,7).

La dosis diaria de folitropina delta fue de $10,3 \pm 2,1$ μ g (rango: 5 a 12), con una dosis total de $97,9 \pm 33,4$ μ g (rango: 50 a 156). En el 81,03 % de las mujeres ($n = 47/58$), se indicó en asociación con menotropina altamente purificada (dosis diaria: $129,4 \pm 76,6$ UI, rango: 75 a 375; dosis total: $997,3 \pm 590,5$ UI, rango: 750 a 2400).

En promedio, se recuperaron $10,4 \pm 7,8$ ovocitos por paciente (rango: 2 a 39), con una media de $8,4 \pm 6,8$ ovocitos MII (rango: 2 a 33). Los resultados del tratamiento se detallan en la Tabla 1.

Cuando se compararon las características del tratamiento entre las mujeres de hasta 36 años con aquellas ≥ 37 años, se

Figura 1. Factores de riesgo asociados con infertilidad ($n = 58$)



reconoció en las de menor edad un número significativamente mayor de RFA ($p < 0,01$), así como el uso de una dosis diaria significativamente menor de folitropina delta ($p = 0,03$). El número de ovocitos fertilizados fue significativamente mayor en el subgrupo de mujeres de menor edad ($p = 0,03$). Los resultados totales se describen en la Tabla 2.

En la comparación de los subgrupos definidos a partir de los niveles de HAM,

las mujeres con una concentración plasmática inferior a 2,1 ng/ml se caracterizaron por su menor edad, un menor RFA y el uso de una dosis diaria y total más elevada de folitropina delta ($p < 0,01$ para todas las comparaciones). Los resultados completos se describen en la Tabla 3.

Dada la pequeña muestra de mujeres que concurrieron específicamente para ovodonación ($n = 9$), no se efectuó un análisis diferenciado de dicho subgrupo.

Tabla 1. Resultados del tratamiento

Parámetro	Mujeres, n (%)	Promedio \pm DE	Rango
Ovocitos (recuento)	58 (100 %)	10,4 \pm 7,8	2–39
Ovocitos MII (recuento)	57 (98,27 %)	8,4 \pm 6,8	2–33
Tasa de ovocitos MII (%)	57 (98,27 %)	77,3 \pm 25,1	30–100
Ovocitos a fertilizar (recuento)	32 (55,17 %)	8,4 \pm 6,8	2–33
Ovocitos fertilizados (recuento)	32 (55,17 %)	6,5 \pm 4,2	0–18
Tasa de fertilización (%)	32 (55,17 %)	80,5 \pm 24,0	0–100
Embriones transferidos en total (recuento)	19 (32,76 %)	1,5 \pm 1	1–2
Embriones criopreservados (recuento)	27 (46,55 %)	4,4 \pm 3,8	0–19

Tabla 2. Comparación entre las pacientes según el grupo etario

	Mujeres ≤ 36 años (n = 35)	Mujeres ≥ 37 años (n = 23)	Valor de p
Edad, años	30,3 \pm 5,3	38,3 \pm 1,2	< 0,01
Peso, kg	60,9 \pm 7,3	63,3 \pm 14	0,4
HAM, pg/ml	2,8 \pm 2,1	1,8 \pm 1,6	0,06
RFA	14,7 \pm 8,1	9,2 \pm 4,2	< 0,01
Dosis de folitropina delta*			
Diaria	9,8 \pm 2,2	11,0 \pm 1,7	0,03
Total	96,4 \pm 29,5	121,5 \pm 70,6	0,6
Dosis de menotropina (UI)*			
Diaria	121,5 \pm 70,6	139,8 \pm 84,4	0,3
Total	928,8 \pm 575,9	1082,1 \pm 611,4	0,4
Días de estímulo †	10,2 \pm 1,5	9,6 \pm 1,6	0,6
Ovocitos			
Totales†	11,5 \pm 8,6	8,9 \pm 6,4	0,2
MII†	9,3 \pm 7,6	7,2 \pm 4,9	0,3
A fertilizar‡	10,2 \pm 7,9	5,4 \pm 2,5	0,05
Fertilizados‡	7,6 \pm 4,5	4,5 \pm 2,7	0,03
Tasa de fertilización	82,1 \pm 26,7	77,7 \pm 19,5	0,6

Todos los valores corresponden a la media \pm desviación estándar, * n = 29; † n = 35; ‡ n = 20

Tabla 3. Comparación entre las pacientes según el nivel de HAM

	HAM $\leq 2,1$ ng/ ml (n = 29)	HAM $> 2,1$ ng/ ml (n = 29)	Valor de p
Edad, años	35,9 \pm 3,5	30,9 \pm 6,4	<0,01
Peso, kg	63,5 \pm 12,1	60,2 \pm 8,4	0,2
RFA	7,8 \pm 3,1	17,1 \pm 7,4	<0,01
Dosis de folitropina delta			
Diaria	11,8 \pm 0,5	8,7 \pm 1,9	<0,01
Total	112,5 \pm 28,6	83,3 \pm 31,9	<0,01
Dosis de menotropina (UI)*			
Diaria	136,1 \pm 77,9	121,8 \pm 76,0	0,4
Total	1075 \pm 469,5	916,3 \pm 696,3	0,5
Días de estímulo	9,8 \pm 1,7	10,1 \pm 1,4	0,08
Ovocitos			
Totales	7,7 \pm 5,5	13,2 \pm 8,8	<0,01
MII	5,5 \pm 3,8	11,3 \pm 7,7	<0,01
A fertilizar [†]	5,3 \pm 2,6	10,2 \pm 7,9	0,04
Fertilizados [†]	4,4 \pm 2,9	7,7 \pm 4,3	0,02
Tasa de fertilización [†]	74,7 \pm 29,8	83,3 \pm 19,8	0,3

Todos los valores corresponden a la media \pm desviación estándar

** n = 24; [†] n = 12 y n = 20 para los respectivos subgrupos*

Discusión

En esta experiencia pionera multicéntrica, internacional y del mundo real, el tratamiento con folitropina delta como monoterapia o en asociación con menotropina se relacionó con la recuperación de un promedio de $10,4 \pm 7,8$ ovocitos por cada mujer, con una elevada proporción de ovocitos MII. Estos resultados se lograron en una población con una media de edad de 33,4 años y con diversos factores de riesgo asociados para infertilidad.

Las mujeres participantes de nuestro estudio retrospectivo presentaban un grupo etario medio, una distribución por edades y un peso corporal comparables a los descritos en el estudio ESTHER-1⁶. Si bien los criterios principales de valoración en dicho estudio eran diferentes (tasa de embarazo e implantación), se destaca que el número de ovocitos recuperados fue comparable al logrado en nuestro análisis de la vida real ($10 \pm 5,6$ ovocitos en el estudio

ESTHER-1 y $10,4 \pm 7,8$ en el presente ensayo).

Por otra parte, en las mujeres de hasta 36 años que participaron del estudio, la dosis diaria administrada de folitropina delta fue significativamente menor en comparación con aquellas de mayor edad, pese a lo cual se alcanzó un mayor RFA. Estos resultados son consistentes con la literatura disponible⁷ y, al igual que las diferencias observadas en función de los valores de HAM, parecen ratificar en el mundo real los datos reunidos en ensayos clínicos, en los que se propone una individualización del esquema de tratamiento para cada mujer^{6,8}.

Se reconocen algunas limitaciones de nuestro estudio, que incluyen su diseño retrospectivo, la reducida cantidad de participantes y la falta de datos iniciales sobre la posterior evolución de los embarazos. No obstante, se distinguen también algunas fortalezas, entre las que sobresalen su carácter multicéntrico, la heterogeneidad

de los factores de riesgo para infertilidad, la reducida tasa de datos perdidos y su condición de estudio pionero para la región.

Concluimos que el uso de folitropina delta es un recurso eficiente en el ámbito de la reproducción asistida, con resultados comparables a los descritos en los ensayos clínicos. Se requiere mayor investigación en cohortes más numerosas para confirmar estos resultados.

REFERENCIAS

1. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1768-74.
2. Bissonnette F, Minano Masip J, Kadoch IJ, Librach C, Sampalis J, Yuzpe A. Individualized ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, open label, exploratory study with a mixed protocol of follitropin delta and highly purified human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril.* 2021;115(4):991-1000.
3. Olsson H, Sandström R, Grundemar L. Different pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of recombinant follicle-stimulating hormone (rFSH) derived from a human cell line compared with rFSH from a non-human cell line. *J Clin Pharmacol.* 2014 ;54(11):1299-1307.
4. Koechling W, Plaksin D, Croston GE, Jeppesen JV, Macklon KT, Andersen CY. Comparative pharmacology of a new recombinant FSH expressed by a human cell line. *Endocr Connect.* 2017 ;6(5):297-305.
5. Arce JC, Larsson P, García-Velasco JA. Establishing the follitropin delta dose that provides a comparable ovarian response to 150 IU/day follitropin alfa. *Reprod Biomed Online.* 2020; 41(4):616-622.
6. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BC, García-Velasco JA, Klein BM, Arce JC; ES-THER-1 study group. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril.* 2017;107(2):387-396.e4.
7. Doroftei B, Ilie OD, Anton N, Marcu OA, Scripcariu IS, Ilea C. A Narrative Review Discussing the Efficiency of Personalized Dosing Algorithm of Follitropin Delta for Ovarian Stimulation and the Reproductive and Clinical Outcomes. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(2):177.
8. Qiao J, Zhang Y, Liang X, et al. A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients. *Hum Reprod.* 2021;36(9):2452-2462.

Agradecimientos

Se agradece a los directores y al equipo médico de los centros participantes de Argentina (CEGYR, CIGOR, CIMER, Fertilis, FERTYA, GAMMA, Halitus, PROAR, PROCREARTE y WeFIV) y Colombia (IMBANACO, INSER Bogotá, INSER Medellín, PROCREAR y Reprotec).