



**LINEE DI INDIRIZZO REGIONALE
PER L'IMPIEGO DELLE GONADOTROPINE
NELLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA**

*(Documento approvato nella seduta del 11 febbraio 2016 della Commissione Tecnica Regionale Farmaci,
ex DGR n. 952/2013)*

Premessa

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che circa il 15% delle coppie è affetto da problemi di fertilità. Le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) si sono rivelate efficaci nel trattamento di molte forme di infertilità.

La Legge n.40 del 19.02.2004 ha dettato norme in materia di PMA, chiamando il Ministero della Salute e le Regioni ad alcuni adempimenti necessari alla sua applicazione.

La nota AIFA 74 prevede la rimborsabilità dei farmaci nel trattamento dell'infertilità femminile fino ai 45 anni di età, con valori di FSH al terzo giorno del ciclo non superiori a 30 mUI/ml, e nel trattamento dell'infertilità maschile in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8mUI/ml.

La Regione Veneto, con DGR n.822 del 14.06.2011, ha garantito l'erogazione delle prestazioni di PMA di tipo omologo con oneri a carico del SSR alle donne fino ai 50 anni d'età e agli uomini fino ai 65 anni d'età per un numero massimo di 4 cicli come trattamento di I livello e 3 cicli come trattamento di II livello.

Fino a poco tempo fa in Italia era possibile ricorrere solamente alle tecniche di PMA di tipo omologo. Da settembre 2014, dopo la sentenza della Corte Costituzionale che ha stabilito essere incostituzionale il divieto all'eterologa previsto dalla Legge 40, è possibile accedere anche alle tecniche di PMA di tipo eterologa. A tal proposito, la Conferenza delle Regioni e delle Province autonome ha approvato il "*Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte Costituzionale n.162/2014*", per uniformare in tutta Italia le procedure di fecondazione eterologa.

Il trattamento dell'infertilità è basato sull'impiego di gonadotropine derivate dalle urine umane o dalla tecnologia del DNA ricombinante. Sebbene le gonadotropine umane e ricombinanti abbiano indicazioni terapeutiche simili, quelle ricombinanti sono molto più costose di quelle umane per ciclo di trattamento.

Obiettivo

Questo documento ha come obiettivo quello di fornire indicazioni sulle tecniche di PMA e su un utilizzo razionale e corretto delle gonadotropine supportando lo specialista all'atto della prescrizione. Laddove opportuno le risposte ai quesiti sono accompagnate da un giudizio relativo alla qualità delle evidenze disponibili (livello della prova, con un punteggio espresso in numeri romani da I a VI, ordine decrescente) e dalla forza della raccomandazione (espressa con una lettera da A a E, ordine decrescente).

Tabella. Livelli di prova e forza delle raccomandazioni	
Livelli di prova / Prove di tipo	Livello delle raccomandazioni / Forza
I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati	A L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato	B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi	C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi	D L'esecuzione della procedura non è raccomandata
V Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo	E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura
VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee-guida	

Q1: L'extra-LEA previsto dalla DGR 822/2011 riguarda solo gli esami e le prestazioni specialistiche o comprende anche i farmaci della nota AIFA 74?

L'extra LEA riguarda sia gli esami e le prestazioni specialistiche sia i farmaci della nota AIFA 74 ed è previsto fino ai 50 anni per la donna e fino ai 65 anni per l'uomo.

Va tuttavia precisato che oltre i 45 anni la percentuale di aneuploidie che interessa l'ovocita e, conseguentemente, l'embrione che da esso deriva sale progressivamente verso percentuali che sfiorano il 100% e questo può facilmente spiegare l'assenza di gravidanze in questa fascia di età nei database dei centri di PMA più prestigiosi al mondo^{1,2}.

Lo specialista in PMA deve tenere conto di quanto sopraesposto, riservando la prescrizione delle gonadotropine alle donne che effettivamente possano giovare di queste costose terapie.

Q2: Qual è il numero massimo di cicli effettuabili per paziente a carico del SSN?

La DGR 822/2011 prevede che possano essere effettuati 4 cicli come trattamento di I livello e 3 cicli come trattamento di II livello. Se una paziente ha esaurito i 4 cicli previsti dal trattamento di I livello può successivamente effettuare i 3 cicli di II livello.

Pertanto, il numero massimo di cicli effettuabili per paziente è 7. Ai fini del conteggio del numero massimo di cicli effettuabili devono essere considerati tutti i cicli effettuati dalla paziente a partire dal I ottobre 2011.

Q3: Quando vanno effettuati i trattamenti di I e II livello?

La scelta tra I e II livello si basa su precise indicazioni terapeutiche che derivano dalla diagnosi effettuata sulla coppia.

Il I livello consiste nella semplice inseminazione intrauterina (IUI) e prevede solitamente l'utilizzo di gonadotropine a bassi dosaggi. Il II livello comprende invece metodiche più complesse quali la fecondazione in vitro senza o con iniezione intracitoplasmatica degli spermatozoi (FIVET/ICSI), con un consumo di farmaco di norma nettamente superiore.

Il III livello, che prevede il trasferimento intratubarico dei gameti (GIFT), non viene più eseguito perché troppo invasivo e non più efficace rispetto alla FIVET.

Q4: Il limite nel numero di cicli a carico SSN va inteso come limite "assoluto" nella vita della paziente indipendentemente dal successo delle terapie e dal numero di figli avuto?

Il limite dei cicli è considerato in senso assoluto.

Un ciclo di inseminazione (I livello) si considera avvenuto se c'è stato il trasferimento in utero degli spermatozoi; un ciclo FIVET/ICSI (II livello) si considera avvenuto se è arrivato al prelievo ovocitario. Al contrario, se per un qualsiasi motivo il trattamento dovesse interrompersi prima, il ciclo non viene considerato.

Lo stesso dicasi per l'eterologa ai sensi della DGR n. 1694 del 9 settembre 2014. L'eterologa va intesa come nuovo tipo di terapia e quindi non vanno considerati eventuali altri cicli di omologa eseguiti in precedenza.

Q5: Se la paziente dichiara di essere già stata sottoposta a cicli di PMA, non può accedervi nuovamente, anche nel caso in cui avesse fatto meno dei cicli previsti?

Se la paziente dichiara di essere già stata sottoposta a cicli di PMA omologa presso altre strutture, pubbliche o accreditate, venete o italiane, può accedervi nuovamente solo nel caso in cui non abbia esaurito i cicli a sua disposizione previsti dalla DGR 822/2011.

Q6: Esistono differenze di efficacia e sicurezza tra le gonadotropine di derivazione umana e quelle ricombinanti?

Secondo le evidenze disponibili, non ci sono differenze clinicamente significative di efficacia e sicurezza tra le gonadotropine ricombinanti e quelle umane.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: B

Evidenze derivanti da due metanalisi e da una revisione Cochrane non hanno mostrato differenze statisticamente significative tra le gonadotropine umane e quelle ricombinanti in termini di tasso di nati vivi, tasso di gravidanze avanzate, percentuale di gravidanze per ciclo di trattamento³⁻⁵. Per quanto riguarda la sicurezza, i due tipi di trattamento non differiscono in termini di induzione di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS), sebbene possa essere rilevato un trend positivo a sfavore di quelle ricombinanti⁵.

Da uno studio condotto nel 2013 è emerso che, soprattutto nelle donne più giovani, la qualità ovocitaria risulti migliore nelle donne trattate con le gonadotropine umane rispetto a quelle ricombinanti, nonostante il numero di ovociti sia inferiore⁶.

In altri lavori si sottolinea la minor dose di gonadotropine ricombinanti necessaria per ottenere gli stessi risultati rispetto alle umane o come, sempre a favore dell'uso delle ricombinanti, si ottengano un numero maggiore di ovociti e quindi una possibilità maggiore di avere gravidanze con materiale congelato al costo di un unico trattamento^{7,8}.

Nella PMA eterologa, le considerazioni sull'efficacia e la sicurezza delle gonadotropine sono sovrapponibili alla PMA omologa.

Q7: Quali sono i possibili criteri di scelta tra le varie gonadotropine disponibili?

Non essendoci differenze clinicamente significative in termini di efficacia e sicurezza tra gonadotropine ricombinanti e umane, la scelta dovrebbe tener conto della compliance della paziente e del costo dei farmaci (tabelle 1, 2), considerando anche i possibili sprechi derivanti dai diversi trattamenti.

Nei cicli di II livello, le formulazioni depot hanno il vantaggio di dovere eseguire un'unica iniezione sottocutanea settimanale anziché le sette giornaliere.

Anche le formulazioni in penna e quelle multidose risultano essere molto più pratiche rispetto a quelle che necessitano di essere allestite per la somministrazione.

Relativamente alla minimizzazione degli sprechi, di norma si dovrebbe ricorrere alle gonadotropine di derivazione umana nel I livello, quando si devono utilizzare schemi di terapia standard per ottenere un unico ovocita. Nei rari casi di pazienti "hyperresponders" che necessitano di dosaggi più bassi, l'utilizzo del

ricombinante, del quale esiste la confezione in “penna”, permette di somministrare il giusto quantitativo di farmaco evitando gli sprechi.

La recente commercializzazione dei farmaci biosimilari ad un prezzo vantaggioso rispetto alle gonadotropine ricombinanti rappresenta un’opportunità per garantire l’accesso ai farmaci biologici a coloro che ne necessitano contribuendo, nel contempo, alla sostenibilità economica del Servizio Sanitario.

Tabella 1: Costi di una terapia standard di 9 giorni con gonadotropine per pazienti normo-responder

Principio Attivo (FSH/LH)	Dosaggio	Denominazione prodotto	Prezzo per unità posologica	Costo per ciclo di terapia 150 UI/die*	Costo per ciclo di terapia 225 UI/die*	Formulazione
MENOTROPINA	75 UI	MEROPUR SC IM 10F 75UI	13,75	275	413	Rilascio normale
MENOTROPINA	600 UI	MEROPUR SC IM FL 600UI	110,00	330	440	Rilascio normale
MENOTROPINA	1.200 UI	MEROPUR SC IM FL1200UI	220,01	440	440	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA/LUTROPINA	75UI+150UI	PERGOVERIS SC 1FL 150UI/75UI	79,80	718	963 **	Rilascio normale

* costo per ciclo di terapia comprensivo dell'eventuale spreco e/o delle fiale integre

** costo calcolato come 9 Pergoveris SC 1 fl. 150UI/75UI + 9 Gonal F SC 1 fl. 75UI

Principio Attivo (FSH)	Dosaggio	Denominazione prodotto	Prezzo per unità posologica	Costo per ciclo di terapia 150 UI/die*	Costo per ciclo di terapia 225 UI/die*	Formulazione
UROFOLLITROPINA	75 UI	FOSTIMON 1FL 75UI	11,84	213	320	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	150 UI	BEMFOLA*SC PEN 150UI/0,25ML+AG	38,58	347	-	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	225 UI	BEMFOLA*SC PEN 225UI/0,375ML+A	57,15	-	514	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	75 UI	BEMFOLA*SC PEN 75UI/0,125ML+AG	20,15	363	544	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	75 UI	GONAL F SC FL 75UI	27,18	489	734	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	450 UI	GONAL F SC 1PEN 450UI/0,75ML	163,06	489	815	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	50 UI	PUREGON IM SC 5FL 50UI/0,5ML	17,38	521	-	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	300 UI	PUREGON SC 1CART 300UI/0,36ML	108,70	544	761	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	300 UI	GONAL F SC 1PEN 300UI/0,5ML	108,70	544	761	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	600 UI	PUREGON SC 1CART 600UI/0,72ML	217,42	652	870	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	900 UI	PUREGON SC 1CART 900UI/1,08ML	326,12	652	978	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	900 UI	GONAL F SC 1PEN 900UI/1,5ML	326,12	652	978	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	1.050 UI	GONAL F (600UI) 1.050UI/1,75ML	378,07	756	756	Rilascio normale

CORIFOLLITROPINA ALFA**	100 mcg	ELONVA SC 1SIR 100MCG 0,5ML	363,62	472	-	Depot
CORIFOLLITROPINA ALFA***	150 mcg	ELONVA SC 1SIR 150MCG 0,5ML	484,80	-	659	Depot

* costo per ciclo di terapia comprensivo dell'eventuale spreco e/o delle fiale integre

** dose unica da 100 mcg per 7 giorni di terapia + FSH 150 UI/die per 2 giorni (Puregon SC 1 cart. 300 UI/ml)

*** dose unica da 150 mcg per 7 giorni di terapia + FSH 225 UI/die per 2 giorni (Puregon IM 5 fl. 50UI)

Sono stati considerati i prezzi da gara, iva inclusa. Per i farmaci non presenti in gara regionale sono stati inseriti i prezzi ex factory al netto degli sconti applicati, iva inclusa.

(Data aggiornamento: gennaio 2016)

Tabella 2: Costi di una terapia standard di 12 giorni con gonadotropine per pazienti normo-responder

Principio Attivo (FSH/LH)	Dosaggio	Denominazione prodotto	Prezzo per unità posologica	Costo per ciclo di terapia 150 UI/die*	Costo per ciclo di terapia 225 UI/die*	Formulazione
MENOTROPINA	600 UI	MEROPUR SC IM FL 600UI	110,00	330	550	Rilascio normale
MENOTROPINA	75 UI	MEROPUR SC IM 10F 75UI	13,75	413	550	Rilascio normale
MENOTROPINA	1.200 UI	MEROPUR SC IM FL1200UI	220,01	440	660	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA/LUTROPINA	75UI+150UI	PERGOVERIS SC 1FL 150UI/75UI	79,80	958	1284 **	Rilascio normale

* costo per ciclo di terapia comprensivo dell'eventuale spreco e/o delle fiale integre

** costo calcolato come 12 Pergoveris SC 1 fl. 150UI/75UI + 12 Gonal F SC 1 fl. 75UI

Principio Attivo (FSH)	Dosaggio	Denominazione prodotto	Prezzo per unità posologica	Costo per ciclo di terapia 150 UI/die*	Costo per ciclo di terapia 225 UI/die*	Formulazione
UROFOLLITROPINA	75 UI	FOSTIMON 1FL 75UI	11,84	284	426	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	150 UI	BEMFOLA*SC PEN 150UI/0,25ML+AG	38,58	463	-	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	225 UI	BEMFOLA*SC PEN 225UI/0,375ML+A	57,15	-	686	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	75 UI	BEMFOLA*SC PEN 75UI/0,125ML+AG	20,15	484	725	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	300 UI	PUREGON SC 1CART 300UI/0,36ML	108,70	652	978	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	900 UI	PUREGON SC 1CART 900UI/1,08ML	326,12	652	978	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	450 UI	GONAL F SC 1PEN 450UI/0,75ML	163,06	652	978	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	900 UI	GONAL F SC 1PEN 900UI/1,5ML	326,12	652	978	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	300 UI	GONAL F SC 1PEN 300UI/0,5ML	108,70	652	978	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	75 UI	GONAL F SC FL 75UI	27,18	652	979	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	600 UI	PUREGON SC 1CART 600UI/0,72ML	217,42	652	1.087	Rilascio normale
FOLLITROPINA BETA RICOMBINANTE	50 UI	PUREGON IM SC 5FL 50UI/0,5ML	17,38	695	-	Rilascio normale
FOLLITROPINA ALFA RICOMBINANTE	1.050 UI	GONAL F (600UI) 1.050UI/1,75ML	378,07	756	1.134	Rilascio normale
CORIFOLLITROPINA ALFA**	100 mcg	ELONVA SC 1SIR 100MCG 0,5ML	363,62	624	-	Depot
CORIFOLLITROPINA ALFA***	150 mcg	ELONVA SC 1SIR 150MCG 0,5ML	484,80	-	920	Depot

* costo per ciclo di terapia comprensivo dell'eventuale spreco e/o delle fiale integre

** dose unica da 100 mcg per 7 giorni di terapia + FSH 150 UI/die per 5 giorni (Puregon IM 5 fl. 50UI)

*** dose unica da 150 mcg per 7 giorni di terapia + FSH 225 UI/die per 5 giorni (Puregon SC 1 cart. 600 UI/ml)

Sono stati considerati i prezzi da gara, iva inclusa. Per i farmaci non presenti in gara regionale sono stati inseriti i prezzi ex factory al netto degli sconti applicati, iva inclusa.

(Data aggiornamento: gennaio 2016)

Indicatori
<ol style="list-style-type: none">1. Percentuale di pazienti in trattamento con gonadotropine di derivazione umana sul totale di pazienti in trattamento con gonadotropine $\geq 60\%$2. Percentuale di pazienti in trattamento con gonadotropine biosimilari sul totale di pazienti sottoposte a gonadotropine ricombinanti $\geq 30\%$
Metodologia di calcolo Indicatore 1: Numeratore: pazienti con la prescrizione di almeno una confezione di gonadotropine di derivazione umana (ATC=G03GA02 e G03GA04) Denominatore: pazienti con la prescrizione di almeno una confezione di gonadotropine (ATC=G03GA). Indicatore 2: Numeratore: pazienti con la prescrizione di almeno una confezione di gonadotropine biosimilari Denominatore: pazienti con la prescrizione di almeno una confezione di gonadotropine ricombinanti (Follitropina alfa ricombinante e Follitropina beta ricombinante; ATC=G03GA05 e G03GA06).

Bibliografia

1. Qiao J et al. The root of reduced fertility in aged women and possible therapeutic options: Current status and future prospects. *Molecular Aspects of Medicine* 2014; 38: 54-85.
2. Spandorfer SD et al. Outcome of in vitro fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes. *Fertility and Sterility* 2007; 87: 74-76.
3. Al-Inany HG et al. Are all human-derived follicle-stimulating hormone products the same? A systematic review and meta-analysis using direct and adjusted indirect analyses, to determine whether Fostimon(®) is more efficient than Metrodin-HP(®). *Gynecol Endocrinol* 2012;28(2):94-101.
4. Matorras R et al. Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril* 2011;95(6):1937-42, 1942.e1-3.
5. van Wely M et al. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD005354.
6. Kemeter P et al. Feichtinger. Ovarian Stimulation with Urofollitropin (uFSH) Results in a Lower Yield of Oocytes Compared to Recombinant FSH (rFSH), Nevertheless, uFSH is at Least as Effective as rFSH in Younger Patients: Preliminary Results of a Retrospective Study with Antagonist Protocols in an IVF/ICSI Program. *The Open Reproductive Science Journal*, 2013, 5, 1-13.
7. Trew GH et al. In vitro fertilisation with recombinant follicle stimulating hormone requires less IU usage compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: results from a European retrospective observational chart review. Trew et al. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010, 8:137.
8. Wex J et al. Economic evaluation of highly purified human menopausal gonadotropin versus recombinant human follicle-stimulating hormone in fresh and frozen in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm-injection cycles in Sweden. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2013; 5: 381-97.

Il presente documento è stato redatto avvalendosi della collaborazione del sotto indicato Gruppo di Lavoro, con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Gruppo di Lavoro:

Stefano Zaffagnini - Centro per la Diagnosi e la Cura della Sterilità e dell'Infertilità di Coppia AOUI Verona (coordinatore)

Margherita Andretta - Servizio Farmaceutico Azienda ULSS 20 (componente CTRF)

Giorgio Costa - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco Regione Veneto

Paola Pilati - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco Regione Veneto

Giovanna Scroccaro - Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici Regione Veneto (presidente CTRF)