

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 3144 del 09 ottobre 2007

**Erogazione a carico del servizio Sanitario regionale di farmaci a base di testosterone in formulazione gel per il trattamento dell'ipogonadismo maschile.**

*[Sanità e igiene pubblica]*

**(La parte di testo racchiusa fra parentesi quadre, che si riporta per completezza di informazione, non compare nel Bur cartaceo, ndr)** [L'Assessore alle Politiche Sanitarie On. Dott.ssa Francesca Martini riferisce quanto segue.

Per ipogonadismo maschile si intende una condizione di non funzionamento della gonade testicolare, che determina la insufficiente produzione di entrambe i prodotti del testicolo: il testosterone e gli spermatozoi.

Si parla di ipogonadismo grave quando il testosterone circolante, dopo adeguato controllo su almeno due prelievi, sia inferiore a 7 nmoli/L (200 ng/dl) e di ipogonadismo lieve quando il testosterone è tra le 7 - 12 nmoli/L (200 - 350 ng/dl).

Mentre per l'ipogonadismo grave a livello scientifico si è concordi sulla necessità di una terapia sostitutiva, per l'ipogonadismo lieve non c'è ancora pieno accordo, anche se molti dati fanno ritenere che il testosterone potrebbe essere molto utile per il paziente sintomatico.

Da dati disponibili dalla letteratura sulle condizioni che accompagnano il maschio nel processo dell'invecchiamento, meno del 1% della popolazione generale adulta di sesso maschile soddisfa i criteri dell'ipogonadismo grave, mentre circa il 6% potrebbe avere un ipogonadismo lieve.

Patologie gonadiche primarie che si accompagnano ad ipogonadismo grave (sindrome di Klinefelter, ipogonadismo ipogonadotropo, ecc.) interessano circa l'1% della popolazione.

Qualora si sia interessati al ripristino di entrambe le funzioni testicolari (ormonale e riproduttiva) si deve ricorrere alla somministrazione di gonadotropine che sono prescrivibili a carico del SSN secondo quanto previsto dalla nota 74, e quindi con piano terapeutico stilato da parte dei centri autorizzati, per quanto riguarda le sole preparazioni contenenti FSH.

La terapia sostitutiva con gonadotropine trova il suo razionale solo allorchè il paziente sia interessato alla fertilità, essendo esse molto costose e somministrabili solo per via parenterale con dosi multiple settimanali.

Qualora non si sia interessati alla fertilità (che è la situazione più frequente) si ricorre alla sostituzione del solo testosterone, che può in ogni caso essere seguita da una successiva terapia con gonadotropine. Attualmente sono prescrivibili in fascia A, dopo piano terapeutico da parte dei centri autorizzati e secondo quanto previsto dalla nota 36, unicamente tre preparazioni di testosterone, di cui due iniettabili (testosterone enantato e propionato) ed una somministrabile per os (testosterone undecanoato).

Il testosterone è di per se ben assorbibile dal tubo gastro-enterico, ma viene rapidamente metabolizzato dal metabolismo epatico. Il testosterone undecanoato è parzialmente protetto dal metabolismo epatico perchè viene anche assorbito con il sistema linfatico. In questo modo raggiunge direttamente la vena cava, saltando la vena porta e, quindi, il metabolismo epatico. Tuttavia l'assorbimento tramite tale via è incostante e legato al contenuto lipidico della dieta, quindi con grandi variazioni inter-individuali.

Inoltre il testosterone undecanoato ha una emivita abbastanza breve, e quindi sono necessarie più assunzioni giornaliere per mantenere il range terapeutico.

Per questo non è un farmaco molto maneggevole e di fatto è sgradito alla maggior parte dei pazienti. Per utilizzare con successo tale farmaco sono necessarie almeno sei compresse al giorno, con tre somministrazioni ai pasti principali, con un costo finale mensile intorno ai 30 euro.

Le preparazioni parenterali sono di gran lunga preferite dai pazienti. Si tratta di formulazioni disegnate negli anni quaranta e sono basate sulla sostituzione di una catena alifatica in posizione 17 alfa del testosterone.

Data la sua emivita più lunga rispetto alla formulazione orale, il testorone propionato somministrato 2 - 3 volte settimane. Il costo mensile della terapia è di circa 20 - 30 euro. Anche in questo caso la necessità di somministrazioni multiple settimanali crea criticità nella compliance del paziente.

Il preparato sicuramente più usato, nella maggioranza dei centri italiani, è il testosterone enantato, che ha un'emivita nettamente più lunga del precedente, permettendo una somministrazione di 250 mg ogni 2- 3 settimane. Uno dei suoi principali svantaggi è dovuto al fatto che, una volta iniettato, il preparato dà luogo a concentrazioni ematiche sovra-fisiologiche per poi ridiscendere, nella seconda settimana, a range sotto-fisiologici. Queste oscillazioni delle concentrazioni ematiche vengono percepite negativamente dal paziente e spesso si ha riscontro di eritrocitosi, condizione di per sé pericolosa per il paziente, per il noto effetto del testosterone sull'emopoiesi. Questo costringe a modulare attentamente la qualità del contenuto da iniettare (2 ml), con una ripercussione nella spesso scarsa aderenza del paziente e in un difficile mantenimento della dose terapeutica.

Da alcuni anni sono disponibili preparati transdermici di testosterone che ovviano molti dei problemi sopra citati. Questi preparati sono disponibili sul territorio italiano sotto forma di cerotti o gel.

I primi sono in commercio da alcuni anni, ma hanno avuto un successo molto limitato vista la frequente comparsa di allergie cutanee (fino al 50%). Inoltre risultano avere un costo più elevato dei precedenti e non ne essere prevista l'erogazione a carico del SSN.

I preparati in forma di gel disponibili, anche se di costo inferiore ai precedenti (67 euro al mese), sono sempre troppo dispendiosi per la maggior parte dei malati e per questo scarsamente usati.

I preparati transdermici permettono il raggiungimento e il mantenimento di concentrazioni stabili di testosterone che mimano il normale ritmo fisiologico. Inoltre molto raramente danno luogo a eritrocitosi. Stando ai dati della letteratura internazionale rappresentano la formulazione ideale per la terapia sostitutiva.

Per quanto sopra esposto, al fine di fornire una migliore assistenza a soggetti affetti da ipogonadismo grave, si ritiene di poter fornire a carico del S.S.R., sulla base di un programma terapeutico rilasciato da centri specialistici autorizzati, anche i farmaci ad uso transdermico, considerato anche che per la loro erogazione la spesa preventivata non dovrebbe incidere sulla spesa generale considerata la bassa incidenza dei casi da trattare e il fatto che il trattamento transdermico andrebbe a sostituire il trattamento con preparati iniettabili.

Pertanto, fermo restando quanto previsto dalle attuali note AIFA, si propone di porre a carico del Servizio Sanitario Regionale i farmaci a base di testosterone nella forma gel, atteso che l'art. 6, commi 1 e2, del D.L. 18 settembre 2001 n. 347, convertito nella legge 16 novembre 2001 n. 405, stabilisce che le Regioni, anche con provvedimenti amministrativi, possano disporre sulla totale o parziale rimborsabilità di alcuni medicinali definiti non essenziali dall'AIFA, tenuto conto dell'andamento della propria spesa farmaceutica rispetto al tetto di spesa programmato:

Il Relatore conclude la propria relazione e propone all'approvazione della Giunta Regionale il seguente provvedimento

#### LA GIUNTA REGIONALE

- Udito il Relatore, incaricato dell'istruzione dell'argomento in questione ai sensi dell'art. 33, 2° comma dello Statuto, il quale dà atto che la Struttura competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la legislazione regionale e statale;
- VISTO il provvedimento CUF 22 dicembre 2000;
- VISTA la determinazione AIFA 29 ottobre 2004;
- VISTA la determinazione AIFA 4 novembre 2006;
- VISTO l'art. 6 della legge 16 novembre 2001, n. 405;]

delibera

1. di approvare, per i motivi citati in premessa, l'erogazione a carico del SSR, limitatamente ai pazienti residenti o domiciliati nella Regione Veneto, affetti da ipogonadismo grave accertato da parte di uno specialista in andrologia operante all'interno delle Aziende ULSS ed Ospedaliere della Regione dei farmaci a base di testosterone nella formulazione in gel;
2. l'erogazione dei medicinali di cui al punto 1 dovrà avvenire direttamente da parte delle Aziende ULSS di residenza dei pazienti, previa presentazione di apposito programma terapeutico riportante la diagnosi di ipogonadismo grave rilasciato da

uno specialista andrologo di una struttura pubblica;

3. le Aziende ULSS dovranno istituire un apposito elenco dei pazienti trattati e fornire semestralmente alla Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari una dettagliata rendicontazione relativa ai medicinali erogati e all'onere sostenuto nonché al numero di pazienti in trattamento;