

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CORIFOLLITROPINA ALFA ATC G03GA09  
(ELONVA®)**

**Presentata da** Dott. G. Monni - Direttore SC Ostetricia e Ginecologia P.O. Microcitemico ASL 8 Cagliari

**In data** Giugno 2012

**Per le seguenti motivazioni:**

*“Questo farmaco può essere somministrato una sola volta e tale somministrazione sostituisce 7 somministrazioni di FSH favorendo l'adesione al trattamento da parte delle pazienti senza esporle a rischi ed effetti collaterali superiori rispetto alle gonadotropine a somministrazione quotidiana”.*

**1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

L'infertilità viene definita come l'assenza di concepimento dopo 12 mesi di rapporti non protetti. Tale patologia affligge circa il 10-15% delle coppie che desiderano una gravidanza. Le tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA), come la fecondazione in vitro (FIV-ET) o la microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICS) consentono di ottenere una gravidanza in una discreta percentuale di casi.

Le tecniche di PMA prevedono una prima fase di stimolazione ovarica controllata (COS) nella quale viene indotta una crescita follicolare multipla, a cui segue il prelievo degli ovociti e la fecondazione e quindi il reimpianto dell'embrione.

**2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

L'attuale standard prevede la somministrazione giornaliera di ormone follicolo stimolante (FSH) a partire dal secondo-terzo giorno del ciclo in aggiunta ad un'agonista o ad un'antagonista del GnRH, a seconda del protocollo utilizzato, allo scopo di prevenire un'ovulazione prematura causata da un picco di ormone luteizzante (LH). La somministrazione dell'agonista inizia da due a quattro settimane prima dell'inizio della stimolazione mentre l'antagonista viene somministrato al giorno 6 della stimolazione ovarica in combinazione con FSH sino a che i follicoli raggiungono un diametro di 18-20 mm. Si somministra quindi la gonadotropina corionica umana (hCG) 34-36 ore prima del prelievo dell'ovulo, per stimolare la maturazione e l'ovulazione. Si prelevano gli ovociti, che vengono fecondati e poi reimpiantati dopo 2-5 gg.

E' importantissimo, affinché il trattamento sia efficace, mantenere il livello di FSH costante durante la fase di stimolazione; la somministrazione giornaliera e gli effetti collaterali del FSH spesso rappresentano una fonte di stress per i pazienti determinando un tasso di abbandono della terapia abbastanza elevato.

**3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### Indicazioni

Stimolazione ovarica controllata (*Controlled Ovarian Stimulation* - COS) in associazione a un antagonista del GnRH per lo sviluppo follicolare multiplo nelle donne che partecipano a un programma di Tecniche di Riproduzione Assistita (*Assisted Reproductive Technology* - ART).

### Somministrazione

Il trattamento con corifollitropina alfa deve iniziare sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei problemi della fertilità.

### Posologia

Nelle donne con peso corporeo  $\leq 60$  kg, deve essere somministrata una dose singola da 100 microgrammi.

Nelle donne con peso corporeo  $> 60$  kg, deve essere somministrata una dose singola da 150 microgrammi.

Stimolazione al giorno 1:

la corifollitropina alfa deve essere somministrata come singola iniezione sottocutanea, preferibilmente nella parete addominale, durante la fase follicolare iniziale del ciclo mestruale. Le dosi raccomandate di corifollitropina alfa sono state stabilite solo in un regime di trattamento con un antagonista del GnRH.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Gli studi presentati a supporto della domanda di autorizzazione sono stati uno studio di Fase II di dose finding (Studio 38826) e due studi di fase III (107012 e 38819).

Lo studio 38826 era uno studio in aperto, con braccio di controllo (FSH ricombinante- Puregon, 150 UI) multicentrico, randomizzato, che ha arruolato 325 pazienti di età compresa tra 20 e 39 anni. Endpoint primario era il numero di oociti recuperati, numero che è aumentato con l'aumentare della dose. Sono stati testati tre differenti dosaggi di corifollitropina (60-120-180  $\mu$ g) ma non è stato possibile determinare la dose adeguata. In seguito sono state condotte delle analisi di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD modelling) ed è stato determinato il dosaggio efficace: 100  $\mu$ g nelle donne  $<60$  kg, 150  $\mu$ g nelle donne  $>60$  kg.

Lo Studio ENSURE (107012), multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, ha dimostrato l'equivalenza di una dose singola di 100  $\mu$ g di corifollitropina alfa e 150 UI/die per 7 gg, di rFSH, in un protocollo in associazione ad un'antagonista del GnRH, in donne con peso  $\leq 60$  kg.

Sono state arruolate 396 donne, con randomizzazione 2:1, per corifollitropina e rFSH rispettivamente. Al giorno 2-3 del ciclo mestruale è stata somministrata una dose di 100 mcg del farmaco oggetto dello studio (giorno di stimolazione 1); le iniezioni sc con recFSH (Puregon®) o placebo venivano somministrate dal giorno 1 al giorno 7. La dose di recFSH poteva essere modificata a partire dal giorno 6, a partire dal giorno 8 il trattamento veniva proseguito con una dose sc di recFSH (dose massima 200 UI) fino alla somministrazione di HCG.

Endpoint primario era il numero di oociti recuperati, allo scopo di stabilire l'equivalenza con un margine di equivalenza prespecificato di -3 e +5 ovociti. Era richiesto un campione di 330 soggetti per dimostrare l'equivalenza con una potenza del 90%, secondo il margine prespecificato. L'analisi dei dati è stata effettuata sulla popolazione intention to treat (ITT).

L'interruzione del trattamento è stata maggiore nel gruppo corifollitropina (8,2%) vs gruppo rFSH (5,5%).

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il numero medio di oociti recuperati è stato di  $13 \pm 7,3$  e di  $10,6 \pm 5,7$  nel braccio corifollitropina e rFSH, rispettivamente. La differenza stimata è stata del +2,5 (1,2;3,9 95% CI). L'endpoint secondario era il tasso di gravidanze, ed è stato dimostrato che è a sfavore della corifollitropina (25,4% vs 34,4%): gli autori dello studio giustificano questa differenza con le caratteristiche della popolazione e comunque sostengono che lo studio non aveva una potenza sufficiente a rilevare le differenze del tasso di gravidanza.

Per quanto riguarda gli effetti avversi, l'incidenza è stata simile nei due bracci di trattamento 55,2% vs 53,3% nel gruppo corifollitropina e nel gruppo FSH, rispettivamente. Però da notare come l'incidenza di OSSH sia stata maggiore nel braccio corifollitropina rispetto al braccio rFSH (6,7% vs 4,7%).

Comunque il CHMP dell'EMA considera accettabile questa differenza visto anche i dati emersi da uno studio di fase III ancora in corso, e comunque l'incidenza di OSSH nel braccio corifollitropina è in linea con quella riportata in letteratura con i trattamenti di stimolazione ovarica.

Lo studio ENGAGE (38819) è uno studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco e multicentrico, con lo scopo di valutare la non inferiorità del trattamento con 150 mcg di corifollitropina alfa rispetto a 200 UI di rFSH in donne con un peso >60 kg. Lo schema di trattamento è lo stesso dello studio ENSURE, con dosaggi differenti.

Endpoint primario era il tasso di gravidanze in corso dopo almeno 10 settimane dal trasferimento dell'embrione; endpoint comprimario era il numero di ovociti recuperati. L'endpoint primario era stato richiesto dal FDA mentre l'aggiunta dell'endpoint comprimario è stato richiesto dall'EMA.

Il margine predefinito di non inferiorità è stato stabilito del -8% in considerazione delle differenti procedure tra i vari paesi che partecipavano allo studio. E' stato quindi stabilito che era necessario un campione di almeno 1380 pazienti per dimostrare la non inferiorità secondo il margine predefinito.

Lo studio ha arruolato 1509 pazienti, di cui 1506 trattati, che sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 150 mcg di corifollitropina o 200 UI di rFSH.

Il tasso di gravidanze è stato del 38,9% e del 38,1% per corifollitropina e rFSH, rispettivamente, con una differenza di +0,9% [95% CI: (23,9; 5,7)].

Il numero medio di oociti recuperati nel gruppo corifollitropina è stato di 13,7 (8,2) vs 12,5 (6,7) nel gruppo rFSH, con una differenza di 1,2 ovociti a favore della corifollitropina (p 0,001; 95% CI: 0,5;1,9).

Sebbene l'incidenza globale di OHSS in questo studio sia stata simile tra i due bracci, però l'insorgenza di OHSS precoce è stata maggiore per la corifollitropina (5,2% vs 4%). E' stata la reazione avversa più frequente nel braccio corifollitropina rispetto al braccio rFSH (1,9% vs 1,2%, rispettivamente) ed è stata la causa di interruzione del trattamento nel 1,6% e nel 0,1%, nel gruppo corifollitropina e in quello rFSH, rispettivamente.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Gli studi condotti hanno dimostrato la non inferiorità e una sicurezza sovrapponibile rispetto al trattamento standard, rispetto al quale richiede un minor numero di somministrazioni, con un miglioramento della compliance delle pazienti al trattamento. Presenta un costo superiore.

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Una review della Cochrane, che ha preso in considerazione 4 studi clinici randomizzati per un totale di 2.335 pazienti, ha evidenziato come il trattamento con la corifollitropina alfa sia equivalente in termini di efficacia e di sicurezza al trattamento con FSH ricombinante a breve durata d'azione.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

La corifollitropina alfa è una molecola prodotta con la tecnologia del DNA-ricombinante, a lunga durata d'azione. Rispetto al FSH urinario o al rFSH consente una sola somministrazione per i primi 7 gg di trattamento.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Farmaco	Dose	Classificazione	Costo/cf	Costo/UT	Costo terapia (primi 7 gg)
Elonva®	100 mcg/7 gg ≤ 60 kg	A/PHT	€ 430,9§	€ 430,9	€ 430,9
	150 mcg/7 gg > 60 kg	A/PHT	€ 574,53§	€ 574,53	€ 574,53
Puregon® (rFSH) 5 fl 100 UI	150-200 UI	A/PHT	€ 260,68*	€ 52,136	€ 547,47- 729,90
Puregon® (rFSH) fl 50 UI		A/PHT	€ 130,37*	€ 26,074	
Puregon 1 cart 300 UI		A/PHT	€ 98,82§	€ 98,82	€ 345,87– 461,16
Gonal F (rFSH) 75 UI 10 fl	75-150 UI	A/PHT	€ 406,03	€ 40,603	€ 284,22- 568,44
Fostimon (FSH) 75 UI 10 fl	150-225 UI	A/PHT	€ 145,22	€ 14,522	€ 203,31 – 304,96

\*Prezzo al pubblico Farmadati novembre 2012

§ Prezzo ex factory su cui non sono stati considerati gli sconti di legge

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

### MOTIVAZIONI

Gli studi condotti hanno dimostrato la non inferiorità e una sicurezza sovrapponibile rispetto al trattamento standard, rispetto al quale richiede un minor numero di somministrazioni ma ha un costo più elevato.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sullo Stato di attuazione della legge contenente norme in materia di procreazione medicalmente assistita (legge 19 febbraio 2004, n. 40, articolo 15) – Roma 28 giugno 2011;
2. Elonva EPAR;
3. Elonva Assessment report EMA;
4. Pouwer AW, Farquhar C, Kremer JAM. Long-acting FSH versus daily FSH for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD009577. DOI: 10.1002/14651858.CD009577.pub2;
5. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BMJL, IJzerman-Boon PC, Fauser BCJM, the ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol- Human Reproduction, Vol.24, No.12 pp. 3063–3072, 2009 Advanced Access publication on August 14, 2009 doi:10.1093/humrep/dep291;
6. Mannaerts B. et al. The corifollitropin alfa Ensure study group - Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women - Reproductive BioMedicine Online (2010) 21, 66– 76;
7. Schröder AK, Katalinic A, Diedricha K, Ludwig M. Cumulative pregnancy rates and drop-out rates in a German IVF programme: 4102 cycles in 2130 patients. Reproductive Biomedicine Online February 2004;8(5):600–6;
8. M.F.G. Verberg et al. - Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study - Human Reproduction Vol.23, No.9 pp. 2050–2055, 2008.