

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI FOLLITROPINA ALFA-LUTROPINA ALFA ATC9 G03GA30 (PERGOVERIS®)**

**Presentata da** prof.ssa A.M. Paoletti Direttore Clinica ostetrica e Ginecologica AOU Cagliari

**In data** novembre 2010

**Per le seguenti motivazioni:**

*“per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con grave insufficienza di LH e FSH”.*

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

L'infertilità femminile viene definita dall'OMS come l'assenza di concepimento dopo 12/24 mesi di rapporti non protetti, in assenza di una patologia conosciuta.

Una delle cause dell'infertilità è l'ipogonadismo gonadotropo, patologia rara caratterizzata dall'assenza di un'efficace attività secretoria ipotalamica con conseguente riduzione o assenza dell'attività gonadica che porta all'anovulazione e all'infertilità. La diagnosi di ipogonadismo gonadotropo è confermata dai bassi livelli di gonadotropine sieriche e di estrogeni. Visto che l'ovulazione è il risultato di una sequenza ben definita di eventi che comprendono l'effetto combinato delle gonadotropine FSH e LH, qualsiasi alterazione funzionale dell'asse ipotalamo-ipofisiario può portare ad un'ovulazione inadeguata o all'assenza della stessa.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

Nelle donne affette da ipogonadismo gonadotropo la terapia standard è costituita dalla somministrazione di ormone follicolo stimolante (FSH) e ormone luteinizzante (LH), disponibili in commercio separatamente. Gli studi clinici dimostrano come la somministrazione di FSH e LH nel rapporto 2:1 sia la più efficace nel trattamento di questa patologia.

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

#### **Indicazioni registrate**

Pergoveris è indicato per la stimolazione dello sviluppo follicolare in donne con grave insufficienza di LH ed FSH. Negli studi clinici tali pazienti venivano identificate in base a livelli sierici di LH endogeno <1,2 UI/l.

Pergoveris è inserito nel PTR ed è sottoposto a Nota limitativa 74: La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- trattamento dell'infertilità femminile: in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml
- trattamento dell'infertilità maschile

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

### **Somministrazione**

Il trattamento con Pergoveris deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'infertilità.

Pergoveris deve essere somministrato per via sottocutanea. La polvere deve essere ricostituita con il solvente fornito immediatamente prima dell'iniezione.

Lo schema posologico raccomandato comincia con un flaconcino di Pergoveris al giorno. Se si ritiene opportuno un aumento della dose di FSH, l'adattamento del dosaggio dovrà essere effettuato utilizzando una preparazione autorizzata di follitropina alfa preferibilmente con incrementi di 37,5 UI -75 UI ad intervalli di 7-14 giorni. La durata della stimolazione di un ciclo può essere estesa fino a 5 settimane.

### **4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA**

Follitropina alfa e lutropina alfa, sono copie degli ormoni naturali follicolostimolante (FSH) e luteinizzante (LH). Nell'organismo l'ormone FSH stimola la produzione delle cellule uovo, mentre l'ormone LH ne stimola il rilascio. Sostituendosi agli ormoni insufficienti, Pergoveris consente alle donne con deficit di FSH e LH di sviluppare un follicolo, dal quale verrà espulsa la cellula uovo dopo la somministrazione dell'ormone gonadotropina corionica umana (hCG), favorendo in tal modo la gravidanza.

Sono stati condotti due studi di Fase II/III usando Follitropina alfa 150 UI con tre differenti dosi di lutropina alfa con lo scopo di valutare l'efficacia e la dose minima efficace. Lo studio GF6253 era uno studio randomizzato in aperto di dose-finding condotto su 38 pazienti con livelli di LH sierico <1,2 UI/L; l'obiettivo era quello di valutare l'efficacia dell'associazione follitropina/lutropina nell'indurre l'ovulazione, la dose minima efficace di Lutropina alfa e valutare la sicurezza della lutropina somministrata sottocute.

Le pazienti sono state assegnate a 4 bracci: le pazienti di tutti bracci assumevano 150 UI/die di FSH mentre quella di lutropina alfa era 0-25 -75 -225 rispettivamente.

L'endpoint primario era lo sviluppo follicolare, mentre quelli secondari comprendevano livelli di estradiolo/follicolo, numeri di follicoli a metà ciclo, gravidanza. La valutazione della sicurezza era basata sull'incidenza di effetti avversi, tolleranza al sito di iniezione, anticorpi anti-LH e risultati delle gravidanze.

I risultati indicavano come la dose di 75 UI di Lutropina fosse efficace nella maggior parte dei pazienti e come la lutropina fosse sicura anche a dosi di 225 UI/die.

Lo studio GF6905 era anche questo uno studio di dose-finding randomizzato condotto però su pazienti con minor carenza di LH e FSH. Anche in questo studio la dose follitropina 150 UI/lutropina 75 UI si è dimostrata la più efficace.

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

Gli studi di bioequivalenza hanno confermato che Pergoveris veniva assimilato dall'organismo come i principi attivi somministrati separatamente, producendo nel sangue concentrazioni analoghe di follitropina alfa e lutropina alfa.

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

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

Il vantaggio del farmaco è costituito dall'associazione dei due principi attivi che vengono somministrati separatamente, rendendo più agevole la somministrazione. Il costo/die risulta inferiore a quello della terapia effettuata con i singoli principi attivi.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

PRINCIPIO ATTIVO	COSTO al pubblico*	DOSE/DIE	COSTO/DIE
Follitropina alfa 150 UI/Lutropina alfa 75 UI	€ 119,24	1 fl	€ 119,24
Follitropina alfa 75 UI	€ 40,61	2 fl	€ 123,55
Lutropina alfa 75 UI	€ 42,33	1 fl	

\*Prezzi al pubblico (Farmadati marzo 2011), per le strutture pubbliche è previsto uno sconto del 50% circa

### 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 di bioequivalenza hanno confermato che l'associazione follitropina 150 UI - lutropina 75 UI è assimilata dall'organismo come i principi attivi somministrati separatamente, producendo nel sangue concentrazioni analoghe di follitropina alfa e lutropina alfa, l'associazione presenta il vantaggio di un'unica somministrazione e il costo/die risulta inferiore a quello della terapia effettuata con i singoli principi attivi.

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Pergoveris® Epar;
2. Pergoveris® Scientific Discussion EMEA;
3. C.M. Howles- Role of LH and FSH in ovarian function – Molecular and cellular endocrinology 161 (2000) 25-30;
4. Burgues S. et al. - The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicenter study in Spain – Human Reprod Vol. 16, n. 12: 2525-32, 2001;
5. The European Recombinant Human LH Study Group - Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH- and FSH-deficient anovulatory women: a dose-finding study – Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Vol 83, n. 5: pp 1507-1514, 1998.