

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI CORIOGONADOTROPINA ALFA G03GA08 (OVITRELLE®)**

**Presentata da** Prof. A.M. Paoletti Direttore Clinica Ostetrica e Ginecologica AOU Cagliari

**In data** novembre 2010

**Per le seguenti motivazioni** (sintesi)

*“Sebbene la risposta terapeutica all'hCG in termini di recupero ovocitario e ovulazioni dopo adeguata risposta alla stimolazione ovarica con altre gonadotropine, riguarda pressoché la totalità della popolazione trattata, sono emersi vantaggi, rispetto al preparato urinario, riguardanti tassi di progesterone in fase luteale, di tollerabilità locale e di grado di maturazione ovocitaria”.*

### **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.

Le cause d'infertilità femminile sono numerose ma possono essere schematicamente suddivise in quattro cause di sterilità:

- 1) **cervico-vaginali** - anticorpi antisperma, infezioni (chlamydia, gonococco), stenosi, sinechie, alterazioni funzionali della cervice; - Alterazioni del pH vaginale, vaginismo, dispareunia, setti vaginali;
- 2) **uterine** - malformazioni dell'utero, polipi uterini, fibromi, sinechie, processi infiammatori, atrofia endometriale;
- 3) **tubariche** - chiusura totale o parziale del lume, infiammazioni (salpingite), endometriosi tubarica, pregressa sterilizzazione;
- 4) **ovariche ed ormonali** - sindrome dell'ovaio policistico, endometriosi ovarica, problemi genetici (sindrome Di Turner, disgenesia gonadica); mancata ovulazione da cause ipotalamiche, stress, anoressia, amenorrea psicogena, iperprolattinemia; insufficienza del corpo luteo (cause ovariche primitive, **cause ipotalamiche-ipofisarie**, metaboliche et.).

Tra le cause ipotalamiche-ipofisarie l'ipogonadismo ipogonadotropo è caratterizzato 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 ipogonadotropo è confermata dai bassi livelli di gonadotropine sieriche e di estrogeni.

La hCG placentare, prodotta attraverso i trofoblasti dal 6° giorno successivo al concepimento con la funzione di simulare il corpo luteo e la funzione endocrina feto-placentare, è una glicoproteina della stessa famiglia delle gonadotropine pituitarie (FSH e LH) ed ha una struttura simile a LH. Questa similitudine si riflette nel fatto che entrambi gli ormoni si legano allo stesso recettore. Proprio per la similitudine a LH, i derivati urinari di hCG sono stati usati nella pratica clinica in uomini e donne da circa 40 anni. Negli uomini ipogonadotropici in combinazione con altre gonadotropine è utilizzata per stimolare la funzione endocrina testicolare, nelle donne è usata per dare l'avvio all'ovulazione e luteinizzazione in pazienti che non ovulano o con ovulazione scarsa e, negli ultimi 20

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

anni, nelle donne sottoposte ad induzione dell'ovulazione nella pratica di riproduzione assistita per portare alla maturazione finale dell'ovocita e per supportare il corpo luteo.

Tra le diverse pratiche di fecondazione assistita la fecondazione in vitro ed embrio-transfert (IVF-ET) è una delle tecniche più diffuse e conosciute. E' stata introdotta negli anni ottanta e si basa sull'incontro dello spermatozoo con l'ovulo al di fuori della loro sede fisiologica (tratto terminale delle tube) dove avviene fisiologicamente la fecondazione e pertanto è in grado di offrire una soluzione anche alle donne con alterazioni strutturali delle salpingi ed impervietà tubarica bilaterale.

Recentemente, specie in associazione con la iniezione citoplasmatica di sperma (ICSI) tali tecniche hanno esteso il loro campo di applicazione e possono essere utilizzate anche in caso di liquido seminale problematico, in casi di fallimenti ripetuti di altre tecniche di inseminazione e quando la causa dell'infertilità sia sconosciuta (sterilità idiopatica).

Nella IVF la prima fase contempla la stimolazione delle ovaie con FSH giornalmente in modo da ottenere una crescita multipla dei follicoli, le dosi di FSH sono stabilite al procedere della stimolazione al fine di ottenere una corretta maturazione degli ovociti che devono essere in un numero tale da poter alla fine trasferire in utero due o tre embrioni. Quando la maturazione dei follicoli è ottimale, si interrompe la stimolazione e si somministra la gonadotropina corionica per l' ovulazione.

Dopo circa 36 ore si procede al recupero degli ovociti, in laboratorio si uniscono in provetta ovociti e spermatozoi e vengono lasciati a contatto per 16/19 ore. Dopo questo periodo viene accertato l'esito della fecondazione che si evidenzia con la presenza di due piccole formazioni rotondeggianti chiamati pronuclei (2PN). In genere, il 65-75% degli ovociti si feconda. Quando con il trattamento IVF-ET non si ottiene la fecondazione si ricorre a ICSI. Una volta ottenuta la fecondazione si procede a 48-72 ore dal prelievo degli ovociti al transfert dei pre-embrioni in utero ad uno stadio di 2-4-8 cellule.

### 2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

L'induzione dell'ovulazione in donne con cicli anovulatori è ottenuto con la stimolazione ovarica; uno schema terapeutico tipico consiste nel somministrare 75 UI di FSH giornalmente in un protocollo "*dose bassa in crescita*" fino al 6°-7° giorno del ciclo, dopodiché si procede a verificare numero e dimensioni dei follicoli in via di sviluppo. L'individuazione di un follicolo di dimensioni superiori a 18 mm è indicativa di uno sviluppo follicolare che progredisce in modo adeguato, se sono presenti tre o più follicoli di diametro superiore ai 16 mm la terapia con gonadotropine viene sospesa per evitare il rischio di gravidanze multiple o l'insorgenza della sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS). Se i follicoli presentano sviluppo inadeguato si aumentano le dosi di FSH di 37,5 UI al giorno fino ad un massimo di 225-450 UI al giorno. Per completare la maturazione del follicolo e indurre l'ovulazione si somministra infine hCG (5.000 o 10.000 UI) il giorno successivo all'ultima dose di FSH. L'induzione con gonadotropine per la stimolazione ovarica nella IVF e nell'ICSI utilizza dosaggi più elevati di FSH (225 UI al giorno) allo scopo di indurre la maturazione di molteplici follicoli, permettendo il recupero di molti ovociti per la fecondazione in vitro e il trasferimento intrauterino. Nel "*protocollo lungo*" l'FSH viene somministrato in associazione con analoghi del GnRH per prevenire un'ovulazione prematura. L'hCG viene

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

somministrata per indurre lo sviluppo finale degli ovociti alla dose di 5.000/10.000 UI per l'uhCG e di 250 µg per rhCG. Gli ovociti maturi vengono recuperati dopo 32-36 ore dalla somministrazione in un'unica iniezione di hCG.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

La coriogonadotropina alfa è autorizzata per il trattamento di donne sottoposte a superovulazione in preparazione a tecniche di riproduzione assistita come la fecondazione in vitro (IVF), viene somministrata per indurre la maturazione finale del follicolo e la luteinizzazione dopo la stimolazione della crescita follicolare.

Nelle donne anovulatorie o oligo-ovulatorie viene somministrato per indurre l'ovulazione e la luteinizzazione in pazienti anovulatorie o oligo-ovulatorie dopo la stimolazione della crescita follicolare.

#### Condizioni e modalità di impiego

Prescrizione del medicinale soggetta a diagnosi e piano terapeutico, nota 74, classe A PHT (Determinazione AIFA n. 1243/2009 di riclassificazione, G.U. n. 156 del 8.7.2009), precedentemente il medicinale in commercio dal 2004 era classificato in classe C (AIC in G.U. del 10.02.2004).

#### Somministrazione

La coriogonadotropina alfa deve essere somministrata per via sottocutanea. Deve essere utilizzato il seguente schema terapeutico:

- Donne sottoposte a superovulazione in preparazione a tecniche di riproduzione assistita come la fecondazione in vitro (IVF): 250 µg da 24 a 48 ore dopo la somministrazione di FSH o HMG. Al raggiungimento della stimolazione ottimale della crescita follicolare.
- Donne anovulatorie o oligo-ovulatorie: 250 µg da 24 a 48 ore dopo che è stata raggiunta la stimolazione ottimale della crescita follicolare.

Non deve essere somministrata quando non può essere ottenuta una risposta efficace come nell'insufficienza ovarica primitiva.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Sono stati eseguiti diversi studi di confronto per efficacia e sicurezza di hCG ricombinante (rhCG), ottenuta attraverso processi di ingegneria genetica da cellule di ovaio di criceto cinese per trasferimento sequenziale di geni che codificano le subunità alfa e beta di hCG, e hCG ottenuta per estrazione dalle urine di donne gravide (uhCG).

In uno studio (1) di equivalenza multicentrico, in aperto, randomizzato per gruppi paralleli, sono state confrontate hCG ricombinante e hCG urinaria relativamente a efficacia e sicurezza in donne con infertilità da almeno due anni, sottoposte ad un singolo ciclo di fecondazione medicalmente assistita e di età compresa tra 18 e 38 anni.

Le pazienti sono state randomizzate in tre gruppi paralleli e trattate rispettivamente con:

- 250 µg di hCG sottocute,

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

- 500 µg di hCG ricombinante sottocute,
- 10.000 UI di hCG urinaria IM

dopo completamento della stimolazione follicolare con FSH urinario purificato a dosi standard di 3 fiale o 225 UI somministrate giornalmente in donne sottoposte a fecondazione in vitro ed embrio-transfert (IVF-ET).

Endpoint principale era il numero di ovociti raccolti a 34-38 ore dalla iniezione di hCG per numero di pazienti trattate con hCG. Gli endpoint secondari includevano: numero di ovociti raccolti per follicolo identificato nel giorno della somministrazione di hCG, numero di ovociti maturi (2PN) fecondati, numero di ovociti maturi o embrioni spaccati, tasso di impianto per embrioni trasferiti, concentrazioni sieriche di progesterone e hCG nei giorni di recupero degli ovociti e trasferimento dell'embrione e nei giorni 6-7 dopo somministrazione di hCG, tasso di gravidanze, esito della gravidanza. I parametri di sicurezza includevano l'incidenza e la gravità degli effetti avversi, la tolleranza locale nel sito di iniezione, modifiche patologiche nei parametri di laboratorio. Per lo studio sono state arruolate 297 pazienti con le caratteristiche sopra riportate, randomizzate 275 pazienti di cui 94 nel braccio trattato con hCG ricombinante 250 µg, 89 con hCG ricombinante 500 µg e 92 con 10.000 UI con hCG urinaria.

I risultati dello studio hanno dimostrato che non ci sono state differenze significative nei tre bracci in trattamento per l'endpoint primario, il numero medio di ovociti raccolti per follicolo è stato 13,6 per il gruppo rhCG 250 µg, 14,6 per il gruppo 500 µg di rhCG e 13,7 per hCG urinaria. La differenza media tra rhCG 500 µg e uhCG era 0,98 (CI 90% 0,775-2,729), mentre nel confronto dei gruppi rhCG 500 µg e 250 µg la differenza era 1,04 (CI 90% 0,706-2,781), la differenza media tra il gruppo 250 µg rhCG e il gruppo uhCG era 0,06 (CI 90% 1,789-1,669), pertanto non ci sono differenze statisticamente rilevanti tra i trattamenti con hCG ricombinante e hCG urinaria.

Anche per quanto attiene agli endpoint secondari non sono emerse differenze significative tra i gruppi in termini di numero di ovociti raccolti per follicolo (250 µg di rhCG: 1,3 - 500 µg di rhCG: 1,3 - 10.000 uhCG: 1,07) per tasso di impianto (rispettivamente 18,7%, 21,3%, 17,4%). Le concentrazioni del siero di progesterone della fase luteale sono state significativamente più alte in pazienti che ricevevano le dosi più elevate di rhCG.

In conclusione per quanto riguarda l'efficacia dei due trattamenti non sono state rilevate differenze significative tra pazienti che hanno ricevuto 250 µg di rhCG e 10.000 UI di uhCG, la dose di 500 µg non si è dimostrata più efficace, ma è risultata correlata ad una maggiore incidenza di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS), evento avverso potenzialmente fatale.

Per quanto riguarda la sicurezza sono stati segnalati in totale di 351 avversi in 158 pazienti (56,4%), di cui il 94% sono stati considerati di bassa e media gravità. Sono stati segnalati eventi avversi gravi, tra cui gravidanze ectopiche, in 3 pazienti (3,2%) nel gruppo 250 µg di rhCG, 7 (7,9%) con 500 µg di rhCG e 2 pazienti nel gruppo uhCG. La tollerabilità locale nel punto di iniezione era simile per i tre gruppi in trattamento.

Un altro studio di fase III (2) di equivalenza, randomizzato, controllato in doppio cieco condotto in 84 donne ha confrontato l'efficacia dei due trattamenti nell'indurre la maturazione finale dei follicoli e ovociti prima della liberazione e raccolta in donne sottoposte a IVF dopo la stimolazione ovarica. Le pazienti sono state randomizzate in due gruppi di trattamento, un gruppo è stato trattato con iniezione sottocutanea di r-hCG 250

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

µg, il secondo gruppo con iniezione intramuscolo di 5.000 UI di uhCG. L'endpoint primario era il numero di ovociti raccolti per paziente dopo somministrazione del farmaco (media ± DS di ovociti raccolti). Gli endpoint secondari includevano: numero di ovociti maturi raccolti, numero di ovociti fertilizzati normalmente (2 PN), rottura degli embrioni, concentrazione sierica di progesterone. Nello studio non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due trattamenti per quanto riguarda l'endpoint primario (numero medio di ovociti raccolti: 10,8±4,5 per rhCG e 19,3±5,1 per uhCG), la differenza media tra i gruppi era 0,475 (CI 90%, 0,945-1,895). Anche sugli endpoint secondari non ci sono state differenze significative eccetto che per la concentrazione di progesterone nei giorni 6-7 che è risultata più elevata dopo somministrazione di rhCG (353,2±215,1 vs 234,1±129,4 mmol/l,  $p<0,004$ ), non ci sono state differenze nel periodo preovulatorio e per quanto riguarda parametri ematologici, biochimici e analisi urinarie.

Un altro studio prospettico di fase 3 (3), randomizzato, in cieco per lo sperimentatore, ha confrontato 10.000 UI di uhCG e 250 µg di rhCG per valutare efficacia e sicurezza dei due trattamenti nei cicli di IVF. Sono state randomizzate ai due trattamenti 100 donne di età ≤ 35 anni con indicazione all'IVF. Endpoint primario era anche in questo studio il numero medio di ovociti raccolti, gli endpoint secondari includevano numero di ovociti raccolti, numero di ovociti di metafase II (MII), fertilizzazione, annidamento, tassi di gravidanza e aborti, e reazioni nel sito di iniezione.

Non ci sono state anche per questo studio differenze statisticamente significative tra i due gruppi in trattamento per numero totale di ovociti raccolti (17,3 con uhCG vs 15,6 rhCG  $p=0,355$ ), percentuale di ovociti maturi, numero di ovociti iniettati, tassi di fertilizzazione (81,5% uhCG vs 79,4% rhCG  $p=0,514$ ) e numero di embryo-transfer, i due trattamenti si sono dimostrati pertanto equivalenti. Gli eventi avversi sono stati sempre di bassa o media gravità (84,5% per uhCG vs 23% per rhCG,  $p=0,0004$ ) e legati in particolare al sito di iniezione, questi erano più comuni per il gruppo uhCG 38% vs 13% ( $p=0,0001$ ).

In un altro studio (4) multicentrico, doppio cieco, randomizzato, per gruppi paralleli è stata confrontata efficacia e sicurezza di rhCG vs uhCG nell'induzione della maturazione follicolare finale e la luteinizzazione in donne sottoposte a induzione dell'ovulazione per le pratiche di riproduzione medicalmente assistita.

Sono state reclutate per lo studio 210 donne, randomizzate 190 donne (97 a rhCG e 93 a uhCG, valutate 88 per rhCG e 84 per uhCG). Queste donne hanno ricevuto una singola iniezione sottocutanea di hCG, in un gruppo 250 µg di rhCG e nell'altro 5.000 UI di uhCG. Endpoint principale era sempre il numero di ovociti raccolti e non sono state rilevate differenze statisticamente rilevanti. Il numero medio di ovociti raccolti/paziente era rispettivamente 11,6±6,5 per rhCG e 10,6±5,9 per uhCG (CI 90%, -0,8417, +1,515) dimostrando l'equivalenza dei due trattamenti. Altri endpoint valutati sono stati le concentrazioni nel siero di progesterone e di hCG, l'embryo-transfer e l'impianto, gravidanze ed esito delle stesse, la sicurezza.

Per quanto riguarda le concentrazioni sieriche medie di progesterone (nmol/l) sono state riscontrate differenze statisticamente significative al giorno 1 (rhCG 30,1 nmol/l vs 23,3 nmol/l,  $p=0,04$ ) e ai giorni 6-7 (rhCG 391,9 nmol/l vs 315,9 nmol/l,  $p=0,03$ ) dopo somministrazione di hCG. Per quanto riguarda le concentrazioni di hCG nel siero sono emerse differenze statistiche in favore di rhCG per tutti i punti esaminati (giorni: 1, raccolta degli ovociti, trasferimento embrione, 6-7). Per l'embryo-transfer e l'impianto non ci sono state differenze nei due

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

gruppi in trattamento. Anche sul numero di gravidanze e sui risultati delle stesse non ci sono state differenze tra i due gruppi (valori di p non riportati).

La sicurezza dei due trattamenti è stata valutata e gli effetti avversi riscontrati sono stati di bassa o modesta gravità (rhCG il 22,7% ha riportato 32 eventi avversi vs il 45,1% che ne ha riportati 65 con uhCG,  $p=0,0004$ ), la maggior parte degli eventi in entrambi i gruppi era legata a dolore, infiammazione e bruciore nel sito di iniezione (7,2% per rhCG vs 30,1% uhCG,  $p=0.0001$ ). Ci sono stati in totale 11 eventi avversi gravi (OHSS) che non sono stati giudicati legati al trattamento.

Anche questo studio ha dimostrato l'equivalenza del trattamento di 250 µg di rhCG vs 5000 UI di uhCG.

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

Tutti gli studi clinici esaminati hanno dimostrato equivalenza dei trattamenti con hCG ricombinante e hCG urinaria relativamente a per numero medio di ovociti raccolti (endpoint principale), tasso di gravidanze ed esito della gravidanza. Sono emerse alcune differenze statistiche sul numero di ovociti maturi, sulla concentrazione di progesterone al giorno 6-7, sulla tollerabilità nel sito di iniezione, ma queste differenze non sono rilevanti per l'outcome principale che è il numero di gravidanze e l'esito delle stesse, obiettivi del trattamento. La forma ricombinante della gonadotropina corionica umana ha un profilo di efficacia/sicurezza simile a quella della forma estrattiva ma un costo notevolmente maggiore.

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

Le evidenze cliniche dimostrano che il trattamento con rhCG è equivalente al trattamento con uhCG con alcune differenze in alcuni endpoint secondari, di cui non emerge la rilevanza dal momento che non sono riportate differenze statisticamente significative sul numero di gravidanze e sull'esito delle stesse. Il costo della hCG ricombinante è circa quattro volte maggiore rispetto al costo della hCG urinaria ipotizzando peraltro di usare uhCG al dosaggio più elevato (10.000 UI).

Rispetto alla forma estrattiva preparata da materiale biologico, la rhCG potrebbe presentare un minore rischio di trasmissione di malattie infettive quali la variante della malattia di Creutzfeldt-Jacob, ma al momento non c'è nessuna evidenza, finora non è stato riportato nessun caso di trasmissione di vCJD attraverso prodotti derivati da urine.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Specialità	Dosaggio trattamento	Costo al pubblico*	Costo per trattamento
OVITRELLE sc i sir 250 µg	250 µg	43,20	43,20
GONASI HP im e sc 1 fl 5000 U UI	10.000 U UI	5,16	10,32
PREGNYL im 5000 U UI	10.000 U UI	4,89	9,78

\*da CFO aggiornato al 10.03.2011. E' previsto per l'acquisto e distribuzione da parte delle strutture pubbliche lo sconto del 50% circa.

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

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

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

### MOTIVAZIONI

A parità di efficacia e sicurezza il costo della hCG ricombinante (250 µg) è circa quattro volte maggiore rispetto al costo della hCG urinaria ipotizzando peraltro di usare per uhCG al dosaggio più elevato (10.000 UI).

### 9. BIBLIOGRAFIA

1. Chang P. et al. – Recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) in assisted reproductive technology: results of a clinical trial comparing two doses of rhCG (Ovidrel®) to urinary hCG (Profasi®) for induction of final follicular maturation in vitro fertilization-embryo transfer – Fertility and Sterility vol. 76, no 1 July 2001;
2. Driscoll G.L. *et al.* – A prospective, randomized, controlled, double blind, double-dummy comparison of recombinant and urinary HCG for inducing oocyte maturation and follicular luteinization in ovarian stimulation – Human Reproduction vol. 15, n. 6, pp 1305-1310, 2000;
3. Abdelmassih V. *et al.* – A prospective, randomized and blinded comparison between 10.000IU urinary and 250 µg recombinant human chorionic gonadotropin for oocyte maturation in in vitro fertilization cycles – J. of Reproduction and Genetics, vol. 22 n. 4, april 2005;
4. The European Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group – Induction of final follicular maturation and early luteinization in women undergoing ovulation induction for assisted reproduction treatment - recombinant HCG versus urinary HCG – Human Reproduction vol. 15, n. 7, pp 1446-1451, 2000;
5. Ludwig M. *et al.* - Use of recombinant human chorionic gonadotropin in ovulation induction – Fertility and Sterility vol. 79, n. 5, maggio 2003;
6. Farrag A. *et al.* – Recombinant HCG for triggering ovulation increases the rate of mature oocytes in women treated for ICSI – J. Assist Reprod. Genet. (2008) 25: 461-466;
7. The International Recombinant Human Chorionic Gonadotrophin Study Group – Induction of ovulation in World Health Organization group II anovulatory women undergoing follicular stimulation with recombinant human follicle-stimulating hormone: a comparison of recombinant human chorionic gonadotropin (rhCG) and urinary hCG – Fertility and Sterility vol. 75, n. 6, June 2001;
8. Riassunto delle caratteristiche del prodotto;
9. Micromedex Drugdex Evaluations aprile 2011;



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

10. Mansell J.P. – Epidermal growth factor contamination and concentrations of intact human chorionic gonadotropin in commercial preparations – *Fertility and Sterility* vol. 82, n. 1, july 2004;
11. Bassett R. *et al.* – Comparative characterisation of a commercial human chorionic gonadotrophin extracted from human urine with a commercial recombinant human chorionic gonadotrophin – *Current Medical Research and Opinion*, vol. 21, n. 12, 2005 1969-1976;
12. Gervais A. *et al.* – Glycosylation of human recombinant gonadotrophins: characterization and batch-to-batch consistency – *Glycobiology* vol. 13, n. 3, 179-189, 2003;
13. Dialogo sui Farmaci n. 4 luglio-agosto 2003;
14. Goodman & Gilman – Le basi farmacologiche della Terapia – McGraw Hill (2004);
15. Ginecologia ed Ostetricia – Monduzzi ed.