
7. FARMACI PER LA FERTILITÀ

*Alessandro Cesare Rosa, Valeria Belleudi, Antonio Addis, Marina Davoli, Ursula Kirchmayer - Dipartimento di epidemiologia, ASL Roma1, SSR Lazio
Andrea Ciardulli - Ospedale Cristo Re, Roma*

DOMANDA

Nel trattamento di procreazione medicalmente assistita, quali sono le scelte tra gonadotropine estrattive e ricombinanti e quale ruolo giocano i biosimilari? Le prescrizioni delle diverse formulazioni dimostrano variazioni temporali e spaziali?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Le donne che si sottopongono ad un trattamento di procreazione medicalmente assistita (PMA) vengono trattate con gonadotropine, in particolare mediante la somministrazione di ormone follicolo-stimolante nella fase di stimolazione ovarica.

La disponibilità di diversi tipi di gonadotropina, ricombinante o urinario/estrattivo, e la presenza di una combinazione fissa della modalità ricombinante con lutropina, alimentano la complessità delle scelte di trattamento. La recente disponibilità sul mercato dei farmaci biosimilari ha ulteriormente acceso il dibattito in merito alla sostituzione tra diverse formulazioni e marchi della stessa sostanza.

Numerosi studi clinici e meta-analisi hanno confrontato la tipologia ricombinante rispetto a quella estrattiva in termini di efficacia clinica e sicurezza: le prove suggeriscono profili simili tra le diverse formulazioni. Una revisione Cochrane, che ha incluso 42 trial clinici, non ha evidenziato differenze clinicamente significative tra le diverse formulazioni e suggerisce che la scelta clinica del tipo di gonadotropina debba basarsi sulla disponibilità, la convenienza ed i costi [13]. Questi risultati vengono confermati da un'altra meta-analisi che inoltre evidenzia un rapporto costo-efficacia più favorevole per la modalità estrattiva [8].

In Italia, uno studio prospettico randomizzato ha concluso che l'uso combinato di gonadotropina estrattiva e ricombinante per la stimolazione ovarica migliora la maturità degli ovociti, il clivaggio degli embrioni ed aumenta il tasso di gravidanza e di impianto rispetto alla somministrazione della formulazione ricombinante [12].

Poco si sa sull'utilizzo delle diverse formulazioni nella reale pratica clinica italiana e quali siano i fattori che portano all'uso di ricombinante (originator vs biosimilare), estrattiva o la loro combinazione. Presumibilmente il mercato attuale tende a valorizzare i prodotti ricombinanti rispetto a quelli estrattivi anche a causa delle più agevoli modalità di somministrazione. Tuttavia, la notevole differenza di costi a favore del

prodotto di origine urinaria bilancia di gran lunga, per il Servizio sanitario nazionale (SSN), i vantaggi sopracitati della forma ricombinante.

Il presente studio si pone quindi l'obiettivo di analizzare le prescrizioni di gonadotropine in donne in età fertile a carico dell'SSN nella Regione Lazio nel periodo 2007-2017 col fine di ottenere una descrizione dei pattern prescrittivi e di indagare quali siano i principali fattori predittori, delle diverse scelte di gonadotropina, da parte di medici e pazienti.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

In base ai dati provenienti dagli archivi amministrativi regionali sono state selezionate tutte le prescrizioni di gonadotropine a donne in età fertile negli anni 2007-2017. Per ogni donna assistita nella regione Lazio, vengono identificati i cicli terapeutici a partire dalle date di erogazione dei farmaci in una finestra mobile di 21 giorni (**Tabella 1**). I farmaci attribuiti ad ogni finestra permettono di associare al ciclo, modalità ricombinante, estrattiva o mista (ricombinante + estrattiva). Sono stati identificati 91.582 cicli di trattamento per 37.069 donne con età mediana di 38 anni; i cicli erano nel 51% dei casi ricombinanti, nel 27% estrattivi, nel restante 22% misti (**Figura 1**).

Tabella1

Selezione dei cicli di trattamento in studio

Prescrizioni ATC: G03GA Lazio 2007-2017		
N soggetti 46.525	N cicli 131.623	N prescrizioni 320.729
Esclusione: non assistiti nel Lazio		
44.649	127.192	311.065
Esclusione: Soggetti di sesso maschile		
40.533	112.452	283.702
Restrizione età 18-45 anni		
39.771	111.232	281.573
Esclusione: somministrazione esclusiva di HCG		
37.942	99.958	266.392
Esclusione di soggetti con più di 9 cicli		
37.069	91.582	244.364

In relazione alle differenti scelte terapeutiche con gonadotropina, è stata valutata la variabilità territoriale (ASL di residenza della donna) e l'andamento temporale.

Per quanto riguarda l'offerta territoriale, si riscontrano diversi range di utilizzo a seconda della tipologia di gonadotropina (ricombinante: 48.6-55.6%; estrattiva: 23.1-29.6%; mista: 20.8-24.7%) (**Figura 2**).

Figura 1
Distribuzione delle modalità dei cicli inclusi nello studio

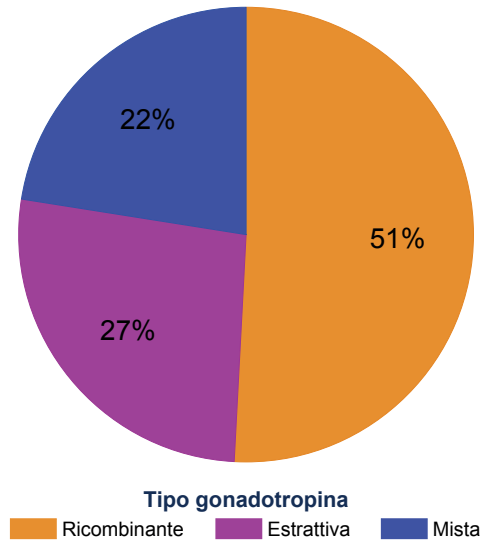
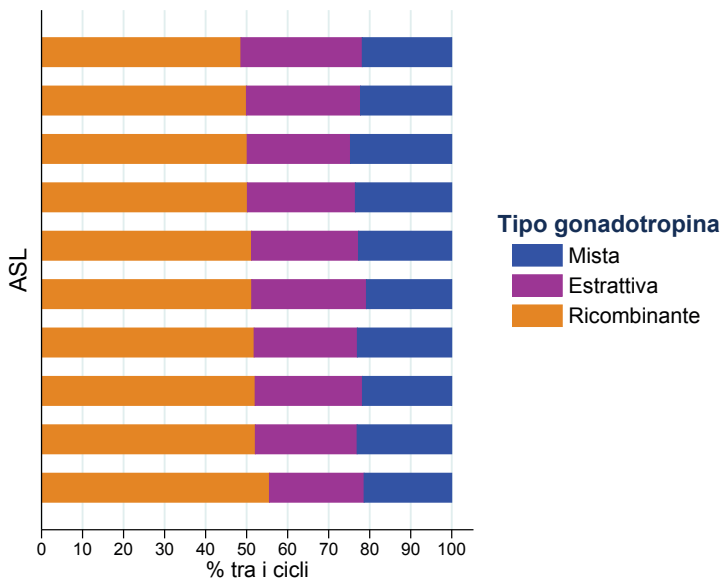
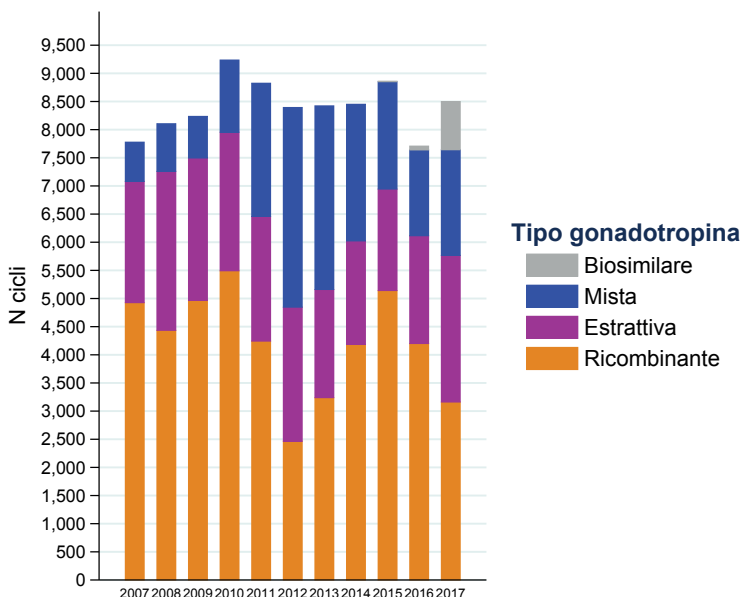


Figura2
Variabilità dell'uso di gonadotropine tra le ASL di residenza delle donne



Nel tempo, l'ammontare dei cicli/anno è rimasto relativamente stabile. La modalità ricombinante risulta in crescita, ad eccezione degli anni 2011-2013. Sin dalla autorizzazione alla commercializzazione del primo biosimilare nel 2015, il suo utilizzo mostra un sensibile aumento, raggiungendo l'11,2% del totale dei trattamenti effettuati nel 2017 (**Figura 3**).

Figura3
Trend dell' uso di gonadotropine nel Lazio. 2007-2017



Seguirà una indagine sui determinanti d'utilizzo e sugli esiti materno-infantili associati alle diverse scelte terapeutiche.

Sarebbe interessante confrontare i dati del Lazio con altre regioni italiane ed integrare i risultati soprattutto per quanto riguarda gli esiti associati ai diversi trattamenti.

Il presente progetto è stato co-finanziato con i fondi del Bando FV AIFA regionale 2012-13-14.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nella pratica clinica si osserva una più alta proporzione di prescrizioni delle formulazioni ricombinanti, con un trend in aumento, dovuto anche alla recente introduzione in commercio del biosimilare ricombinante.

Riferimenti bibliografici

1. Balasch J, et al. Suppression of LH during ovarian stimulation: analysing threshold values and effects on ovarian response and the outcome of assisted reproduction in down-regulated women stimulated with recombinant FSH. *Hum Reprod* 2001; 16: 1636-43
2. Balasch J, et al. Ovarian responses to recombinant FSH or HMG in normogonadotrophic women following pituitary desensitization by a depot GnRH agonist for assisted reproduction. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 35-42
3. Themmen APN, Huhtaniemi IT. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function. *Endocr Rev* 2000; 21: 551-83
4. Thomas FH, Vanderhyden BC. Oocyte-granulosa cell interactions during mouse follicular development: regulation of kit ligand expression and its role in oocyte growth. *Reprod Biol Endocrinol* 2006; 4: 19
5. Simoni M, et al. The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 1997; 18: 739-73
6. Knight PG, Glistler C. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development. *Reproduction* 2006; 132: 191-206
7. Al-Inany H, et al. Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod* 2003; 18: 305-13
8. Gerli S, et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of HP-human FSH (Fostimon®) versus ricombinante (Gonal-F®) in IVF-ICSI cycles: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 520-9
9. Bergh C, et al. Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 1997; 12: 2133-2139
10. Out HJ, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone (follitropin beta, Puregon) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins. *Fertil Steril* 1997; 68: 138-142
11. Gerli S, et al. Ovulation induction with urinary FSH or recombinant FSH in polycystic ovary syndrome patients: a prospective randomized analysis of cost-effectiveness. *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 494-9
12. Pacchiarotti A, et al. Efficacy of a combined protocol of urinary and recombinant follicle-stimulating hormone used for ovarian stimulation of patients undergoing ICSI cycle. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24: 400-5
13. Van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Vander Veen F, Al-Inany HG. Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD005354. DOI: 10.1002/14651858.CD005354.pub2.