

## AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

### **DETERMINAZIONE 27 aprile 2010**

**Modifica alla nota AIFA 74 di cui alla determinazione del 23 febbraio 2007. (10A05689)**

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze n. 245 del 20 settembre 2004;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, e successive modificazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali del 16 luglio 2008, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro visti semplici, foglio n. 803, in data 18 luglio 2008, con cui e' stato nominato il prof. Guido RASI in qualita' di direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanita' - Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto l'art. 15-decies del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonche' della direttiva 2003/94/CE;

Vista la legge 22 dicembre 2008, n. 203: «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge finanziaria 2009);

Visto il decreto del Ministero della sanita' 22 dicembre 2000;

Vista la determinazione AIFA 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004» (Revisione delle note CUF);

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»;

Vista la determinazione del 23 febbraio 2007, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 61 del 14 marzo 2007;

Ritenuto di dover aggiornare il testo della nota 74;

Tenuto conto dei pareri espressi dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nelle sedute del 26 e 27 gennaio 2010 e del 23 e 24 febbraio 2010;

Determina:

Art. 1

L'allegato 1, parte integrante della presente determinazione, sostituisce il testo della nota 74 cui alla determinazione del 23 febbraio 2007, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 61 del 14 marzo 2007.

Art. 2

La presente determinazione e' pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana - serie generale - ed entra in vigore a decorrere dal giorno successivo a quello della pubblicazione.

Roma, 27 aprile 2010

Il direttore generale: Rasi

Allegato 1

Parte di provvedimento in formato grafico

## Nota 74

|   |   |
|---|---|
| <p>Farmaci per l'infertilità femminile e maschile:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-follitropina <math>\alpha</math> da DNA ricombinante</li> <li>-follitropina <math>\beta</math> da DNA ricombinante</li> <li>-lutropina alfa</li> <li>-menotropina</li> <li>-urofollitropina</li> </ul> | <p><i>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:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- trattamento dell'infertilità femminile:<br/>in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml;</li> <li>- trattamento dell'infertilità maschile:<br/>in maschi con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mUI/ml.</li> </ul> |
|---|---|

**Background**

L'infertilità di coppia è un problema di vaste proporzioni che coinvolge anche in Italia decine di migliaia di persone. L'Organizzazione mondiale della sanità stima intorno al 15-20% le coppie con problemi di fertilità nei paesi industrializzati avanzati. L'infertilità di coppia è legata, nel 35% circa dei casi, al fattore femminile, nel 30% al fattore maschile; nel 20% dei casi si rilevano problemi in ambedue i partner e nel 15% dei casi l'infertilità rimane sconosciuta (infertilità inspiegata). Le alterazioni dei fenomeni fisiologici dell'ovulazione rappresentano un'importante causa di infertilità di coppia (18-25% dei casi). L'individuazione dell'ovulazione in queste donne è finalizzata a indurre lo sviluppo follicolare e la conseguente ovulazione. Il trattamento dell'infertilità femminile con gonadotropine è pertanto consigliato nelle diverse condizioni patologiche di cicli anovulari. L'indicazione all'uso delle gonadotropine si è notevolmente ampliata negli ultimi decenni, in quanto, oltre a situazioni patologiche di infertilità, le gonadotropine vengono utilizzate anche in donne normo-ovulanti sottoposte a iperstimolazioni ovariche controllate necessarie al ripristino della fertilità mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita (FIVET, ICS). L'infertilità maschile ha diverse cause, talora difficilmente diagnosticabili, e soltanto in alcuni casi di alterazione della spermatogenesi (ipogonadismo ipogonadotropo o ipogonadismo ipofunzionale normogonadotropo con livelli di FSH non superiori a 8 mUI/mL.) esiste un razionale per un intervento terapeutico efficace con gonadotropine.

**Evidenze disponibili**

Le gonadotropine follicolostimolanti attualmente in uso si possono ricondurre a due grandi gruppi:

- gonadotropine di origine estrattiva urinaria;
- gonadotropine ricombinanti prodotte mediante transfezione della linea cellulare ovarica di criceto cinese con plasmidi contenenti le due sub unità geniche che codificano per l'FSH.

Gli studi di confronto tra FSH ricombinante e urinario sono stati oggetto di consistenti metanalisi nonché di numerosi studi farmaco-economici; tuttavia, le conclusioni in termini di evidenze certe di maggiore efficacia sono attualmente ancora contrastanti.



### Particolari avvertenze

Sulla base dei dati di letteratura e al fine di evitare l'iperstimolazione ovarica, viene suggerito di non superare il dosaggio massimo complessivo di 12.600 UI/paziente diviso in due o più cicli non superando comunque il dosaggio massimo di 6.300 UI/ciclo nella donna. Nell'infertilità maschile si suggerisce di non superare il dosaggio massimo, per singola prescrizione, di 150 UI di FSH 3 volte alla settimana per 4 mesi. Se dopo i trattamenti con tali dosi non si ottiene un risultato positivo (nel trattamento dell'infertilità), eventuali nuovi trattamenti possono comportare rischi superiori ai risultati attesi. Se effettuato con dosi improprie ed elevate, il trattamento con gonadotropine può essere responsabile:

- a) della cosiddetta sindrome da iperstimolazione ovarica, con passaggio di liquido nello spazio peritoneale e conseguenti ipovolemia, oliguria, emocoagulazione, ascite massiva, eventualmente emoperitoneo, shock anche a esito letale;
- b) di eventi tromboembolici in concomitanza o indipendenti dalla suddetta sindrome a carico di organi critici (cervello, polmone e delle estremità);
- c) di complicazioni polmonari (atelettasia, dispnea, tachipnea, sindrome della insufficienza respiratoria acuta), oltre a cisti ovariche, torsione degli annessi, forti caldane, reazioni febbrili, nausea, crampi addominali, meteorismo, gravidanze ectopiche e multiple.

Nei casi di iperstimolazione ovarica sono controindicati i rapporti sessuali, per il rischio di insorgenza di gravidanze plurime. Nell'uomo, la somministrazione di gonadotropine provoca ginecomastia, dolore al seno, mastite, nausea, anomalie delle frazioni lipoproteiche, aumento nel sangue degli enzimi epatici, eritrocitosi.

### Bibliografia

1. AHFS Drug information, American Society of Health-System Pharmacists 2000:2816-9.
2. De Placido G, et al. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Human reproduction* 2000;15:17-20.
3. Facts and comparisons. St. Louis: Walter Kluwer, 2000:246-58.
4. Filicori M, et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertility and Sterility* 2003;80:390-7.
5. Keye WR Jr, et al. In: *Infertilità. Valutazione e trattamento*. Verduci editore 1997;587-91.
6. Leibowitz D, Hoffman J. Fertility drug therapies: past, present, and future. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2000;29:201-10.
7. Mantovani IG, et al. Pharmaco-economic aspects of in-vitro fertilization in Italy. *Human Reproduction* 1999;14:953-8.
8. Van Wely M, et al. Human menopausal gonadotropin *versus* recombinant follicle stimulation hormone for ovarian stimulation in assisted reproductive cycles. In: *The Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software, 2003.
9. Attia AM, et al. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 25, CD 005071 (2006).
10. Lenzi A, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of male hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2009; in press.

10A05689

