



12 Commissione Igiene e Sanità
Senato
10 Aprile 2019, ore 10.20

Oggetto: Audizione affare assegnato relativo all'uso del medicinale Triptorelina

On.le Presidente, On.li Senatori, ringrazio per questa audizione che mi dà l'occasione di rappresentare il contesto normativo e il percorso procedurale seguito dall'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) nella valutazione dell'inserimento del medicinale triptorelina nelle liste *ex lege* 648/96 e delle conclusioni a cui è pervenuta l'AIFA in tal senso.

In via preliminare e prima di affrontare il merito della questione, ritengo doveroso osservare che l'attività dell'AIFA si configura come "attività tecnica" e l'operato della medesima è coerente con le procedure previste dalla normativa vigente, nel rispetto del rigore scientifico e a tutela della salute, della sicurezza e della dignità dei pazienti interessati.

Ciò premesso, è appena il caso di ricordare che in ordine alla tematica in esame, in data 29 marzo u.s., il Sottosegretario di Stato Prof. Bartolazzi ha risposto in Aula Camera dei Deputati ad una interpellanza urgente.

Nel merito della questione, lascio la parola alla D.ssa Petraglia, Dirigente dell'Area preautorizzazione dell'Aifa.

D.ssa Petraglia

Come noto, la legge del 23 dicembre 1996 n. 648 consente di erogare una specialità medicinale a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia e che, come per le indicazioni già autorizzate, tali specialità medicinali sono sottoposte dalla stessa Agenzia a monitoraggio continuo dei profili di efficacia e sicurezza. Tale inserimento non comporta un'autorizzazione delle indicazioni oggetto di rimborso, che rimangono pertanto *off label*.

La procedura che consente l'inserimento e l'eliminazione dei farmaci dall'elenco che ne consente l'erogazione a carico del SSN ai sensi della Legge 648/96 richiede un'istruttoria completa sulle richieste ricevute e sulle relative motivazioni.

ITER ISTRUTTORIA

AIFA ha ricevuto la richiesta di inserimento della triptorelina nelle liste ai sensi della L. 648/96 in data 17.11.2017 da parte della Società Italiana di Endocrinologia (SIE), della Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità (SIAMS), della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) e dell'Osservatorio Nazionale sull'Identità

di Genere (ONIG), per la seguente indicazione: “Impiego in casi selezionati in cui la pubertà sia incongruente con l'identità di genere (disforia di genere)”.

E' stato avviato l'iter istruttorio, con il coinvolgimento anche di un esperto endocrinologo. La richiesta, corredata dell'istruttoria interna svolta sulle evidenze scientifiche pubblicate e del parere dell'esperto esterno, è stata discussa in via preliminare dal Segretariato Area Pre Autorizzazione di AIFA in data 26 gennaio 2018, successivamente, l'istruttoria è stata sottoposta, per discussione e parere, alla Commissione tecnica-scientifica dell'AIFA, nella seduta di febbraio 2018.

Ma procediamo con ordine, durante l'istruttoria sono state prese in considerazione le indicazioni autorizzate per la triptorelina nella popolazione pediatrica e le evidenze scientifiche disponibili sul suo impiego per il trattamento della disforia di genere. Si riassumono di seguito gli aspetti caratterizzanti questa condizione clinica e l'attività farmacologica della triptorelina in questo ambito.

La Disforia di Genere (DG) in adolescenza è una condizione definita secondo precisi criteri diagnostici, che prevedono come punto fondamentale una marcata incongruenza tra il genere esperito/espresso da un individuo e il genere assegnato, della durata di almeno 6 mesi. Come da linee guida, tale condizione è associata a sofferenza clinicamente significativa o a compromissione funzionale in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.

La DG con esordio precoce, in età infantile, persiste raramente in età adolescenziale e/o adulta (12-27% dei casi secondo la letteratura scientifica); al contrario, la DG con esordio in età puberale, tende a persistere in età adulta con maggiore frequenza. L'adolescenza è di per sé un momento critico per la definizione della propria identità, che nel giovane con DG è complicata dal conflitto tra l'identità di genere percepita e lo sviluppo corporeo che evolve in senso opposto. Questo vissuto determina una estrema sofferenza interiore con conseguente isolamento ed emarginazione. È molto frequente l'associazione della DG in adolescenza con patologie psichiatriche, disturbi dell'emotività e del comportamento con abuso di sostanze, autolesionismo ed elevata incidenza di suicidi. Il supporto psicologico nell'adolescente con DG rappresenta l'intervento terapeutico principale, ma anche se instaurato precocemente, spesso si dimostra di scarsa efficacia.

Al fine di proteggere questi giovani da tali sofferenze ma soprattutto da un uso potenzialmente non regolato e pertanto indiscriminato di un farmaco già attualmente disponibile sul mercato italiano, l'iter istruttorio si è concluso con la raccomandazione che AIFA rendesse disponibile la triptorelina ai pochi pazienti selezionati con criteri di inclusione stringenti, secondo un percorso diagnostico e terapeutico in linea con le migliori evidenze scientifiche e linee guida internazionali. Queste prevedono il ricorso ad un team specialistico multidisciplinare, all'interno del quale si dovrà raggiungere un consenso sull'uso della triptorelina come ultima risorsa possibile nei casi in cui il rapporto beneficio/rischio sia effettivamente stato accertato come favorevole. raccomandando tuttavia di predisporre dei e di definire durata del piano terapeutico

DATI RELATIVI ALL'IMPIEGO DELLA TRIPTORELINA NELLA DISFORIA DI GENERE

La triptorelina, decapeptide sintetico analogo del GnRH naturale, è approvata per il trattamento della pubertà precoce; **è anche utilizzata in pediatria ai fini della preservazione del target staturale in diverse condizioni** (bassa statura idiopatica/genetica, deficit di GH, iperplasia surrenalica congenita, ipotiroidismo primitivo severo).

Il principio attivo triptorelina è disponibile in commercio in 3 diverse specialità medicinali (Decapeptyl¹, Fertipeptid², Gonapeptyl Depot³) per le quali esistono formulazioni e indicazioni terapeutiche differenti.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, triptorelina è autorizzato per il trattamento della pubertà precoce, prima degli 8 anni nella bambina e prima dei 10 anni nel bambino.

Di seguito si riportano le specialità medicinali nelle formulazioni autorizzate e rimborsate (con nota AIFA 51) per il trattamento della pubertà precoce e la modalità di somministrazione:

Decapeptyl 3,75 mg / 2ml: somministrazione intramuscolare ogni 4 settimane

Decapeptyl 11.25 mg / 2ml: somministrazione intramuscolare ogni 3 mesi.

Decapeptyl 22.5 mg/2 ml: somministrazione intramuscolare ogni 6 mesi.

Gonapeptyl Depot 3.75 mg: somministrazione per via sottocutanea o intramuscolare profonda ogni 4 settimane.

Somministrato in continuo la triptorelina determina la desensibilizzazione del recettore del GnRH e pertanto inibisce la secrezione delle gonadotropine con conseguente soppressione delle funzioni testicolare ed ovarica, effetto totalmente reversibile alla sospensione della terapia. Ulteriori benefici che si ottengono posticipando la pubertà negli adolescenti con DG sono la prevenzione di cambiamenti fisici irreversibili e la totale reversibilità del trattamento.

Secondo le linee guida internazionali per la presa in carico di adolescenti con DG, sottoscritte dalle principali Società Scientifiche implicate nelle tematiche della disforia di genere [la European Society of Endocrinology (ESE), la European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE), la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) e la World Professional Association for Transgender Health (WPATH)], in caso di persistenza a pubertà iniziata della disforia di genere, nonostante il coinvolgimento di un team multidisciplinare specializzato e l'applicazione di procedure psicodiagnostiche in era pre-puberale, è raccomandata la sospensione della pubertà mediante analoghi del GnRH al fine di prolungare la fase diagnostica necessaria ad accertare la stabilità della condizione ed a moderare la sofferenza causata dai cambiamenti corporei.

La linea guida raccomanda l'approccio combinato da parte di un team multidisciplinare specializzato in tematiche di DG e dell'età evolutiva che prevede in soggetti che chiedono aiuto prima della pubertà l'applicazione di procedure psicodiagnostiche. In casi di persistenza della DG a pubertà iniziata, le Linee Guida raccomandano la sospensione della pubertà mediante analoghi del GnRH al fine di prolungare la fase diagnostica necessaria ad accertare la stabilità della DG ed a moderare la sofferenza causata dai cambiamenti corporei.

Altre Società Scientifiche hanno raccomandato il trattamento della DG in adolescenza con analoghi del GnRH (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Royal College of Psychiatry, American Psychiatry Association Task Force, Identity and Sexual Differentiation Group), sottolineando che ci sono sufficienti evidenze per supportare la raccomandazione all'utilizzo degli analoghi del GnRH.

Il piano di trattamento proposto dai richiedenti per l'inserimento negli elenchi ai sensi della Legge 648/96, in analogia con quanto autorizzato per il trattamento della pubertà precoce, prevede la somministrazione intramuscolare di triptorelina alla dose di 3.75 mg ogni 4 settimane. Assumendo in Italia una prevalenza della DG intorno allo 0,002-0,005% della popolazione, e considerando che secondo i dati ISTAT al 1° Gennaio 2017 la popolazione

residente era composta da circa 2.8 milioni di ragazzi di età compresa tra i 10 ed i 14 anni, si stima la presenza di **massimo 90** ragazzi con DG I in questa fascia di età. Di questi, si presume che solo una parte, dopo il percorso multidisciplinare, confermerà la presenza della DG, che verrà a questo punto affrontata secondo le modalità attualmente già messe a disposizione del SSN per l'eventuale riassegnazione di genere.

La sospensione della pubertà mediante analoghi del GnRH determina i seguenti benefici:

- riduzione della sofferenza legata alle modificazioni corporee
- prolungamento del periodo di osservazione in cui il terapeuta insieme all'adolescente possono esplorare con maggior definizione la percezione dell'identità di genere e discutere l'eventuale rassegnazione di genere in un vissuto non conflittuale
- prevenzione di modificazioni corporee irreversibili che richiederebbero terapie mediche e chirurgiche invasive
- reversibilità del blocco puberale, per cui, nei casi di mancata persistenza di DG o in cui non si volesse procedere nel percorso della riassegnazione di genere, alla sospensione del trattamento si ripristina fisiologicamente lo sviluppo puberale secondo il sesso biologico
- prevenzione dell'autosomministrazione di ormoni reperiti in ambiti non controllati
- raggiungimento in età adulta di caratteri sessuali primari e secondari complessivamente più congruenti con la propria identità di genere

Gli effetti collaterali riportati riguardano:

- accesso nella sede di iniezione, cefalea (Khatchadourian et al. 2014)
 - aumento di peso; aumento della massa grassa (Delamarre e Cohen-Kettenis, 2006; Khatchadourian et al. 2014)
 - riduzione dello Z-score durante il trattamento con analoghi del GnRH, ma successivamente normalizzato con la terapia ormonale cross-gender (Delamarre e Cohen-Kettenis, 2006; Klink et al. 2015);
- Non è stata osservata alcuna alterazione del metabolismo glucidico o lipidico (Klink et al. 2015; Vlot et al. 2017)
- Non sono state osservate alterazioni nella performance esecutiva al ToL (Staphorsius et al. 2015)
- Non sono state riportate alterazioni della fertilità (Heger et al., 2006, Lazar et al.2013, Feullan et al. 1999, De Sutter, 2007, Wierckx et al. 2012)

Il piano terapeutico proposto prevede la somministrazione di TRIPTORELINA 3.75mg per via i.m. ogni 28gg da iniziare allo stadio puberale Tanner 2 confermato dai dosaggi ormonali. Nel primo mese di terapia è prevista una dose aggiuntiva a circa 2 settimane dalla prima somministrazione per accelerare la desensibilizzazione dei recettori.

L'inizio tardivo della terapia è in grado di arrestare la progressione della pubertà, ma le modificazioni corporee potrebbero non regredire completamente (abbassamento del tono della voce, distribuzione pilifera, sviluppo mammario).

Gli altri criteri di inclusione includono:

-Diagnosi di DG secondo DSM5 (APA 2013) effettuata dall'esperto in salute mentale

-Comparsa o peggioramento della sintomatologia con l'innesco della pubertà

-Stabilizzazione di eventuali psicopatologie associate o altre condizioni interferenti con la diagnosi e/o terapia della DG

-Consenso informato fornito dall'adolescente e da i genitori o tutori

I criteri di esclusione sono:

-Disfunzioni ormonali non trattate e/o non stabilizzate

-Psicopatologie associate o altre condizioni interferenti con la diagnosi e/o terapia della DG

-Incapacità ad esprimere il consenso

Il **monitoraggio** previsto prevede: ogni 3-6 mesi nel primo anno di terapia valutazioni auxologiche (peso, altezza, BMI, stadio Tanner) ed ormonali (LH, FSH, E2/T); ogni 1-2 anni valutazione dell'età ossea (RX mano non dominante), della densitometria ossea e della massa corporea (MOC/DEXA)

Non è definita la durata del piano terapeutico proposto. La maggior parte degli studi suggerisce la sospensione del blocco ormonale all'età di 16 anni, con l'avvio di un percorso di valutazione della persistenza della DG.

La sospensione del protocollo è adeguatamente prevista nel caso in cui l'adolescente e la famiglia non siano aderenti al percorso psicologico o non rispettino gli appuntamenti.

Alternative terapeutiche:

Medrossiprogesterone/Medrossiprogesterone depot/Spirolattone/Contraccettivi

PROs: sopprimono la secrezione di Gn, hanno moderato effetto anti-androgenico periferico negli individui di sesso maschile, sopprimono l'ovulazione ed il ciclo mestruale negli individui di sesso femminile con residua secrezione estrogenica variabile, sono meno costosi

CONs: sopprimono la funzione surrenalica, sopprimono la crescita ossea; sono meno efficaci degli analoghi del GnRH.

In considerazione dell'efficacia e dei benefici in termini globali rispetto ai diversi aspetti della DG in adolescenza, della sicurezza, dell'assenza di terapie alternative più efficaci e/o sicure, della **reversibilità del percorso terapeutico in caso di cambiamento sulla decisione** di rassegnazione di genere è stato considerato che la richiesta potesse ricevere un parere favorevole per l'indicazione in soggetti adolescenti allo stadio di Tanner 2-3, in considerazione dell'efficacia e dei benefici in termini globali rispetto ai diversi aspetti della DG in adolescenza, della sicurezza, dell'assenza di terapie alternative più efficaci e/o sicure, e della reversibilità del percorso terapeutico in caso di cambiamento sulla decisione di rassegnazione di genere.

La discussione ha inoltre ricordato come tale soluzione consentisse ai pazienti l'inserimento obbligatorio in un percorso multidisciplinare, ed evitasse il potenziale ricorso ad accessi

tramite canali illegali, nell'intento di limitare i costi, con i rischi conseguenti all'uso di farmaci acquisiti tramite canali non controllati ed autorizzati e senza idonea supervisione medica.

L'istruttoria è stata quindi inviata, come sopra già riferito. per discussione e parere alla CTS del mese di febbraio 2018; in tale seduta, la CTS ha espresso parere favorevole, sottolineando l'importanza di proseguire il trattamento almeno fino all'età di 16 anni.

Successivamente, in considerazione della delicatezza della condizione clinica e della popolazione interessata, AIFA ha integrato l'istruttoria con tutti i dati ed i riferimenti necessari e ha inviato una richiesta di valutazione al Comitato nazionale di Bioetica in data 10 aprile 2018. Il Comitato Nazionale di Bioetica ha trasmesso ad AIFA il proprio parere in data 24 luglio 2018, supportando in via generale l'inserimento del farmaco nelle liste ai sensi della L. 648/96, ma evidenziando le criticità legate a tale indicazione e fornendo raccomandazioni volte a garantire alla popolazione interessata il massimo livello di tutela.

In seguito alla ricezione del parere del CNB, AIFA ha avviato la predisposizione della scheda di accesso al trattamento e relativo monitoraggio, e la documentazione relativa alla predisposizione della determina, procedendo all'emissione e pubblicazione in G.U. della stessa in data 02.03.2019.

Si riporta di seguito la scheda di monitoraggio obbligatoria per l'accesso al trattamento rimborsato, in linea anche con le raccomandazioni del CNB:

REQUISITI SCHEDA ACCESSO AL TRATTAMENTO E MONITORAGGIO (come da recepimento delle raccomandazioni del CNB)

- Casi selezionati
- Diagnosi confermata da una equipe multidisciplinare e specialistica composta da specialista in neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, endocrinologia pediatrica, psicologie dell'età evolutiva e bioetica, e in cui l'assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica non sia risolutiva
- Stabilizzazione di eventuali psicopatologie associate o problematiche mediche potenzialmente interferenti con l'iter diagnostico o terapeutico della DG
- Mancata efficacia dell'assistenza psicologica, psicoterapeutica o psichiatrica
- Consenso informato fornito dall'adolescente e dai genitori o da altri tutori secondo le normative attuali inerenti i soggetti minorenni (art. 3 della legge n.219/2017)
- Esclusione dall'accesso in caso di: Patologie causa di disfunzione ormonale non trattata e/o non stabilizzata; Psicopatologie associate interferenti con l'iter diagnostico o terapeutico; Ipersensibilità al GnRH, ai suoi analoghi o a uno qualsiasi degli eccipienti.
- Se il minorenne e la sua famiglia non aderiscono al percorso psicologico e/o non rispettano gli appuntamenti con gli endocrinologi è prevista la sospensione della somministrazione farmacologica.
- Istituzione di un registro di trattamento per il paziente
- Ogni 3-6 mesi: Valutazioni auxologiche: altezza, peso, BMI, stadio di sviluppo puberale secondo Tanner, Misurazione della pressione arteriosa
- Ogni 6-12 mesi: Esami di laboratorio: LH, FSH, E2/T, Vitamina D 25OH

- Ogni 12-24 mesi: Valutazione della densità minerale ossea (BMD) mediante tecnica DXA (Dual X-ray Absorptiometry); Età ossea mediante radiografia del polso e della mano non dominante, se clinicamente indicato.

A seguito di alcune note ricevute da società scientifiche contrarie alla rimborsabilità del farmaco triptorelina per l'indicazione nella disforia di genere, AIFA ha avviato una ulteriore ricognizione nella letteratura scientifica ed ha pianificato anche una ricerca di eventuali segnalazioni di eventi avversi nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza associati all'uso della triptorelina per il trattamento della disforia di genere, al fine di confermare alla data odierna il profilo beneficio/rischio favorevole emerso già nelle varie fasi precedenti di valutazione. L'esame della letteratura scientifica non ha apportato nuovi elementi significativi rispetto a quelli valutati nel corso del 2018. Inoltre, l'analisi delle segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza effettuata fino al mese di febbraio 2019 non ha evidenziato casi di reazioni avverse associate all'uso della triptorelina nella popolazione pediatrica, anche in riferimento a potenziali indicazioni *off label*.

Ringrazio per il tempo concesso e rimango a disposizione per eventuali richieste di chiarimento.