



## Il Presidente

### RELAZIONE AIFA AUDIZIONE COMMISSIONE AFFARI SOCIALI

*On.le Presidente, Egregi On.li deputati, 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'impiego di medicinali nel trattamento della disforia di genere e della conseguente decisione di porre a rimborso del SSN alcuni medicinali tramite inserimento nelle liste ex lege 648/96 (Determinazione AIFA n. 21756/2019), nonché dell'ulteriore evoluzione del quadro regolatorio e delle evidenze scientifiche disponibili.*

*In via preliminare e prima di affrontare il merito della questione, ritengo doveroso osservare che l'AIFA svolge un'attività tecnica primariamente orientata sulla base delle evidenze scientifiche disponibili nel tempo, attuata all'interno della cornice di riferimento normativa e comunque sempre finalizzata alla promozione della tutela della salute dei nostri concittadini.*

La presente relazione è volta ad illustrare le condizioni di accesso alla triptorelina e l'iter istruttorio svolto da AIFA a tal fine, con un aggiornamento in merito all'attuale stato dell'arte.

#### **INTRODUZIONE SU DISFORIA DI GENERE E TRIPTORELINA**

La Disforia di Genere (DG) sulla base dei criteri diagnostici individuati dal DSM-5 (APA, 2013 confermata anche nella V ed. 2023) si basa sulla esperienza vissuta dall'individuo - prevalentemente in età adolescenziale - di una marcata incongruenza tra il genere esperito/espresso e il genere assegnato, della durata di almeno 6 mesi ed è associata a sofferenza clinicamente significativa o a compromissione funzionale in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti. La DG non è tuttavia considerata un disturbo mentale dal sistema ICD-11 (11° revisione della classificazione delle malattie dell'OMS) in cui invece viene inclusa tra le condizioni correlate alla salute sessuale.

In Italia si stima una prevalenza della DG pari ad un massimo di 90 soggetti di età compresa tra i 10-14 anni. La triptorelina è un analogo del GnRH naturale (ormone liberatore delle gonadotropine), la cui somministrazione continuativa e a dosi terapeutiche inibisce la secrezione di gonadotropine con conseguente ipogonadismo e soppressione della produzione di ormoni a livello testicolare e ovarico.

In Italia, sono disponibili in commercio tre medicinali a base di triptorelina, per le quali esistono formulazioni e indicazioni terapeutiche autorizzate in ambiti terapeutici specifici, che comprendono il trattamento del carcinoma della prostata ormone-dipendente negli uomini, il trattamento del carcinoma della mammella ormono-sensibile, l'endometriosi, il trattamento dei fibromi uterini.

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

L'impiego off-label della triptorelina è stato posto a carico del SSN per il trattamento della disforia di genere ai sensi della Legge del 23 dicembre 1996 n. 648. Tale normativa consente di erogare una specialità medicinale a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate, a seguito di richieste da parte di clinici, società scientifiche o Regioni, previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica (CTS) dell'Agenzia (attualmente la Commissione Scientifico-Economica – CSE). La descritta procedura consente sia l'inserimento, sia l'esclusione di farmaci dall'elenco nazionale pubblicato ai sensi della Legge 648/96, a fronte di un'istruttoria completa delle richieste che pervengono all'Agenzia e delle relative motivazioni; oltre che alla costante rivalutazione sulla base delle evidenze scientifiche, del mutato contesto regolatorio e del monitoraggio specifico. Indipendentemente dall'inserimento nella Legge 648/96, che comporta esclusivamente la rimborsabilità del medicinale, i medici possono comunque prescrivere medicinali per indicazioni off label ai sensi della Legge 94/98, sotto la propria diretta responsabilità, secondo scienza e coscienza e previa acquisizione del consenso informato da parte del paziente.

#### **ITER ISTRUTTORIO DI AIFA PER INCLUSIONE TRIPTORELINA NELL'ELENCO DEI MEDICINALI ISTITUITO AI SENSI DELLA LEGGE N. 648/96 E DATI A SUPPORTO DELL'IMPIEGO DI TRIPTORELINA NELLA DISFORIA DI GENERE**

AIFA ha ricevuto la richiesta di inserimento della triptorelina nelle liste istituite ai sensi della Legge n. 648/96 in data **17 novembre 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) oltre alle raccomandazioni delle linee guida scientifiche internazionali, 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)]. Le linee guida indicano che in caso di persistenza della disforia di genere a pubertà iniziata, 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 e a moderare la sofferenza causata dai cambiamenti corporei.

La documentazione presentata con la richiesta, corredata dell'istruttoria interna svolta sulle evidenze scientifiche pubblicate (12 articoli scientifici pubblicati tra il 1999-2015) e del parere dell'esperto esterno endocrinologo, è stata discussa in via preliminare dal Segretariato Area Pre-Autorizzazione dell'AIFA in data **26 gennaio 2018**, e si è conclusa con un parere favorevole. Tale parere sulla triptorelina nella DG è stato espresso limitatamente all'indicazione in soggetti adolescenti allo stadio di Tanner 2-3 (che si raggiungono ad una età media tra gli 11,6 e i 12, 8 anni di età), in considerazione dell'efficacia (benefici nei 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. Il Segretariato ha, infine, raccomandato la predisposizione di criteri di inclusione stringenti e di definire la durata del piano terapeutico.

Le evidenze scientifiche raccolte nel periodo 1999-2015 suggeriscono come il trattamento non sembrerebbe indurre modificazioni neuronali nella direzione del sesso congruente con l'identità di genere, mentre per quanto riguarda l'impatto sulla fertilità, non sembrerebbero esserci conseguenze a lungo termine, anche quando il trattamento è impiegato in bambine prima dei 7 anni per trattare la pubertà precoce. Allo stesso modo, la produzione di liquido seminale dopo la cessazione della terapia con analoghi del GnRH non sembrerebbe risultare compromessa. Meno certe sono le evidenze relative agli effetti del trattamento sulla densità ossea, a breve e lungo termine. Tali ricerche avevano nel complesso evidenziato un rapporto beneficio/rischio favorevole di questo modello di intervento. L'istruttoria delle evidenze sull'indicazione DG è stata quindi inviata dagli uffici di AIFA per discussione e parere alla Commissione tecnico-scientifica (CTS) del mese di **febbraio 2018**; in tale seduta, la CTS ha espresso parere favorevole all'inserimento della triptorelina nell'elenco dei medicinali istituito ai sensi della legge n. 648/96.

Successivamente, in considerazione della delicatezza della condizione clinica e della popolazione interessata, AIFA in data **10 aprile 2018** ha richiesto una valutazione al Comitato nazionale di Bioetica (CNB). Il Comitato ha espresso il proprio parere favorevole 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 in età pediatrica interessata il massimo livello di tutela.

In seguito alla ricezione del parere del CNB, e recependone integralmente tutte le raccomandazioni, AIFA ha avviato la predisposizione della scheda di accesso al trattamento e relativo monitoraggio, a garanzia di una attenta selezione dei pazienti eleggibili, secondo un percorso diagnostico e terapeutico completo ed in linea con le migliori evidenze scientifiche e linee guida internazionali. Queste prevedono il ricorso ad un team specialistico multidisciplinare composto da specialisti in neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, in endocrinologia pediatrica, psicologia dell'età evolutiva, 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. Il provvedimento di determinazione di AIFA è stato pubblicato in Gazzetta Ufficiale il **2 Marzo 2019**.

A seguito di alcune note ricevute da società scientifiche contrarie alla rimborsabilità del farmaco triptorelina, AIFA ha avviato nell'anno successivo all'emanazione della determina un'ulteriore ricognizione nella letteratura scientifica e ha pianificato anche una ricerca su base regolare 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 il profilo beneficio/rischio favorevole emerso già nelle varie fasi precedenti di valutazione.

## **SINTESI DELLA GESTIONE DELLA TRIPTORELINA A SEGUITO DELL'INSERIMENTO NEGLI ELENCHI AI SENSI DELLA L. 648/96**

### ***DATI DI MONITORAGGIO CLINICO E DI SPESA***

I medicinali inclusi nell'elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/96 sono sottoposti a monitoraggio clinico e di spesa. Il numero dei soggetti trattati con triptorelina nelle singole Regioni, in base ai dati ricevuti da AIFA per l'anno 2023 è di circa 25. E' altresì possibile che questi casi siano sovrastimati per possibili casi di duplicazione anche a fronte di una mobilità interregionale, inoltre non è possibile escludere con certezza che i soggetti identificati siano tutti riferibili alla condizione di DG.

L'Ospedale Careggi ha trasmesso ad AIFA e alla Regione Toscana, su base trimestrale, un file complessivo relativo a tutti i pazienti seguiti dalla struttura organizzativa dipartimentale di Andrologia, Endocrinologia e Incongruenza di Genere e sottoposti a trattamenti ormonali, inclusa la triptorelina e condiviso anche in sede di ispezione ministeriale. La struttura di tale file non consente

una agevole distinzione tra le varie categorie di soggetti (adolescenti con DG rispetto a adulti in percorso transgender, rispetto ad altri soggetti in trattamento per condizioni analoghe), e neppure tra soggetti in carico alla Regione Toscana rispetto a soggetti provenienti da altre Regioni. I dati confermavano l'assenza di segnali di sicurezza in seguito ai controlli endocrinologici dell'intero gruppo di pazienti, mentre nessuna informazione era presente in relazione alle valutazioni psicologiche o psichiatriche.

Negli ultimi tre anni, la Regione Toscana non ha inviato ad AIFA il file trimestrale aggregato con i dati di spesa e il file relativo ai monitoraggi clinici suddiviso per indicazione, ciò rende complesso, se non impossibile, identificare correttamente e allocare per Regione di provenienza i soggetti inclusi nel file inviato dal Careggi.

#### **DATI RETE FARMACOVIGILANZA USO TRIPTORELINA**

AIFA ha costantemente verificato l'assenza di segnali di sicurezza relativi all'uso di triptorelina per il trattamento della disforia di genere. L'ultimo dato aggiornato nella rete nazionale di farmacovigilanza, elaborato nel mese di aprile e che fotografa la situazione fino a tutto gennaio 2024, non riporta alcuna segnalazione riguardante la triptorelina per l'indicazione "disforia di genere" nella fascia di età compresa tra i 10 e i 18 anni.

#### **ATTUALE STATO DELL'ARTE**

Nel caso di disponibilità di nuove evidenze provenienti dalla letteratura scientifica nazionale e/o internazionale in relazione al trattamento con triptorelina della disforia di genere, così come di segnali di rischio specifici, o di un rischio non più accettabile nel sottogruppo di popolazione selezionata, AIFA è tenuta ad avviare una rivalutazione delle decisioni precedentemente determinate con l'inserimento nelle liste ai sensi della Legge n. 648/96. La valutazione delle nuove evidenze verrebbe portata all'attenzione della Commissione Scientifico Economica di AIFA, congiuntamente e solo dopo aver acquisito l'esito delle valutazioni dello specifico tavolo in via di istituzione presso il Ministero della Salute dedicato all'argomento.

Al riguardo, recentemente sono state pubblicate raccomandazioni con orientamenti non più concordi rispetto all'impiego della triptorelina nella DG. In particolare, si cita di seguito la recente revisione delle decisioni del National Health Service inglese (NHS) del 12 marzo 2024, sulla base dell'analisi del 2020 condotta del NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), con la quale gli analoghi del GnRH non hanno ricevuto parere favorevole per l'inserimento a carico dell'NHS per gli adolescenti con DG o incongruenza di genere. Ciò sulla base di evidenze scientifiche attualmente ritenute insufficienti per supportare la sicurezza o l'efficacia di tali farmaci nella DG. In particolare, questo accurato processo di revisione suggerisce come le evidenze scientifiche a supporto dell'uso di triptorelina nella DG derivano da piccoli studi osservazionali non controllati, soggetti a *bias* e confondimenti. Ad esempio, si conoscono poche informazioni su comorbidità e trattamenti concomitanti. Tutti gli studi provengono da un numero ridotto di strutture assistenziali, con limitazioni inerenti all'estrapolazione ed analisi dei dati. Molti studi non riportavano significatività statistica o intervalli di confidenza e non è chiaro se i cambiamenti negli esiti analizzati siano clinicamente significativi. Negli studi osservazionali retrospettivi che hanno analizzato gli

effetti della triptorelina sulla densità ossea, i partecipanti erano al contempo gli stessi controlli, ovvero il cambiamento nella densità ossea è stato determinato tra l'inizio della somministrazione degli analoghi del GnRH e il follow-up; dunque, senza gruppo di controllo, non è noto se i risultati siano associati al trattamento o siano dovuti all'evoluzione dei processi metabolici nel tempo. Inoltre, non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa nella disforia di genere, nella salute mentale, nell'immagine corporea e nel funzionamento psicosociale nei bambini e negli adolescenti trattati con analoghi del GnRH. Rimangono limitati i dati sulla sicurezza a breve e lungo termine. Dalla relazione si conclude come la qualità delle evidenze scientifiche a supporto dell'uso di analoghi del GnRH risulti attualmente molto debole. Sulla base di queste evidenze prodotte dal NICE (2020), il NHS inglese ha concluso (2024) che attualmente non esistono prove sufficienti a sostegno della sicurezza o dell'efficacia clinica dell'uso di analoghi del GnRH nei bambini o adolescenti con DG.

Alla luce dei dati succitati che ad oggi rimangono inconcludenti sul rapporto beneficio rischio negli adolescenti con DG, l'AIFA rimane vigile e sensibile all'evoluzione del contesto scientifico internazionale e avvierà una rivalutazione sull'inclusione della triptorelina nell'elenco dei medicinali istituito ai sensi della legge n. 648/96 di concerto con l'istituendo Tavolo del Ministero della Salute e con le principali Società Scientifiche coinvolte (Società Italiana di Endocrinologia (SIE), della Società Italiana di Andrologia e Medicina della Sessualità (SIAMS), della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP)). Si segnala inoltre che il Ministero della Salute ha chiesto al CNB, in data 12 gennaio 2024 di riesaminare la questione dell'eticità dell'uso del medicinale triptorelina nei casi di disforia di genere per minori, considerando, in particolare, la delicatezza della problematica che interessa minori che stanno attraversando una fase decisiva del loro sviluppo. La scienza è in continua evoluzione e dunque sono necessarie evidenze sperimentali e cliniche più approfondite per supportare l'uso di triptorelina negli adolescenti con DG. Occorre affrontare questo delicato tema con metodo scientifico rigoroso *evidence-based*.

**Il Presidente**

*Robert Giovanni Nisticò*