

Presidenza del Consiglio dei Ministri



Audizione presso XII Commissione Permanente «Igiene e Sanità»
Senato della Repubblica

Atto n.207
«Uso del medicinale Triptorelina»

Lucio Romano

Roma, 10 aprile 2019

Presidenza del Consiglio dei Ministri



**IN MERITO ALLA RICHIESTA DI AIFA SULLA ETICITÀ
DELL'USO DEL FARMACO TRIPTORELINA PER IL
TRATTAMENTO DI ADOLESCENTI CON DISFORIA DI
GENERE**

13 luglio 2018

AREA PRE-AUTORIZZAZIONE/MC/SP

Prot./P/25724



Roma, 06/03/2018

Società Italiana di Endocrinologia (SIE)
Società Italiana di Medicina della Sessualità e
Andrologia (SIAMS)
Società Italiana di Endocrinologia e
Diabetologia Pediatrica (SIEDP)
Osservatorio Nazionale Identità di Genere
(ONIG)
Segreteria SIE c/o FASI s.r.l.
Via R. Venuti 73
00162 Roma
segreteriasie@fasiweb.com

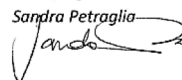
OGGETTO: Richiesta di Inserimento del farmaco triptorelina nell'elenco
istituito ai sensi della Legge n. 648/96 per l'impiego in casi selezionati in cui la
pubertà sia incongruente con l'identità di genere (disforia di genere).

Gentilissimi,

in riferimento alla Vostra richiesta come da oggetto Vi comunico che la Commissione consultiva
Tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA, nella seduta del 12, 13 e 14 febbraio u.s., ha ritenuto di dare
parere favorevole all'inserimento del farmaco triptorelina per l'impiego in casi selezionati in cui
la pubertà sia incongruente con l'identità di genere (disforia di genere) nell'elenco istituito ai
sensi della legge n. 648/96.

Verrà pertanto attivata la procedura di emissione della Determinazione di inserimento del
medicinale.

Cordiali saluti

Il Dirigente
Sandra Petraglia


Allegato n.1

STDG/CS/MM

STDG/P/25724



Roma, 10/04/2018

Alla cortese attenzione
Prof. Lorenzo d'Avack
Presidente Comitato Nazionale per la Bioetica
comitatonazbioetica@pec.governo.it

OGGETTO: Richiesta di parere sul farmaco triptorelina per il trattamento dei pazienti
adolescenti affetti da Disforia di Genere.

Egregio Presidente,

sono a richiederLe il parere del Comitato Nazionale per la Bioetica, da Lei presieduto, in
merito all'eticità sul possibile utilizzo del farmaco triptorelina per il trattamento di pazienti
adolescenti affetti da Disforia di Genere.

La Disforia di Genere si verifica in presenza di una incongruenza tra l'identità di genere di un
soggetto, sia bambino che adolescente, e il genere biologico. Quando si verifica
nell'adolescenza, la Disforia di Genere può essere associata a patologie psichiatriche, disturbi
dell'emotività e del comportamento con ricorso ad abuso di sostanze, autolesionismo ed
elevata incidenza di suicidi. Al fine di prolungare la fase di diagnosi e confermare la stabilità
della patologia, le società scientifiche - Società Italiana di Endocrinologia (SIE), Società
Italiana di Medicina della Sessualità e Andrologia (SIAMS), Società Italiana di Endocrinologia
e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), Osservatorio Nazionale Identità di Genere (ONIG) - hanno
richiesto ad AIFA la possibilità dell'utilizzo in somministrazione continua del farmaco a base
di triptorelina (analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine), per sospendere lo
sviluppo puberale del soggetto.

A tal riguardo, le suddette società scientifiche hanno presentato una relazione di carattere
scientifico (in allegato) che include riferimenti a studi clinici e Linee Guida internazionali
sull'uso della triptorelina.

Si resta a disposizione per eventuali ulteriori chiarimenti in merito.

In attesa del Suo riscontro, l'occasione è gradita per porgere cordiali saluti.

Presidenza del Consiglio dei Ministri
CNB 0000064 A-4.2.15.9.6
del 10/04/2018



Il Direttore Generale
Mario Mezzanin


Parere CNB: considerazioni preliminari

- a) **Prescrizione della Triptorelina (TPR) per la Disforia di Genere (DG): al 13.7.2018 possibile secondo modalità *off label* («indicazioni diverse da quelle autorizzate»)**



Decisione terapeutica, predisposizione e assunzione del consenso informato affidati esclusivamente alla responsabilità del singolo medico, senza verifica da parte di un Comitato etico.

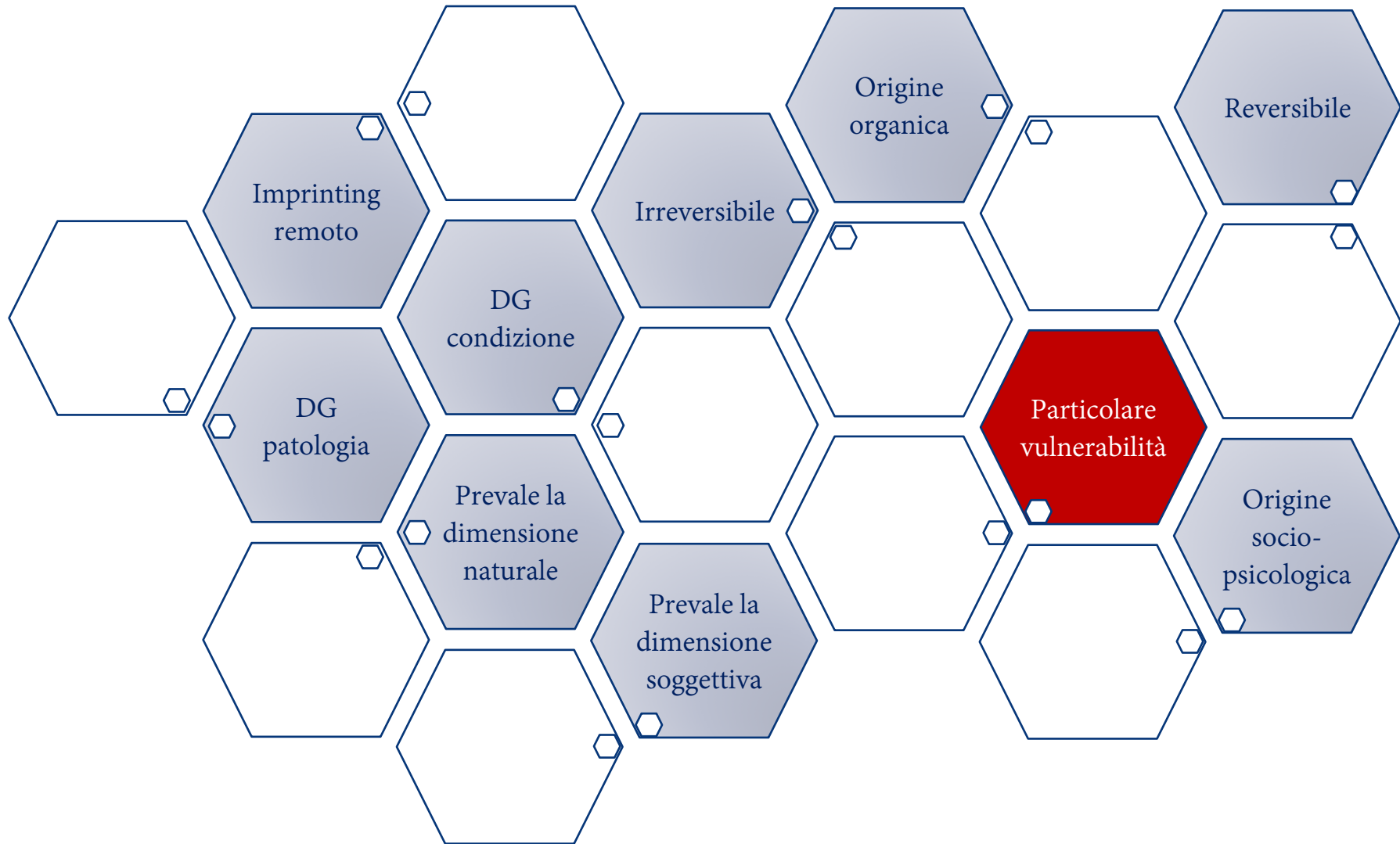
- b) **Valutazione «benefici» e «rischi» della TPR nella DG**
- c) **Gender: «non si entra nel merito» della ricostruzione storico-sociologica e della discussione filosofica**

GnRHa treatment for young adolescents with GD is still controversial ¹

The question is what causes more harm:

- a) **abstaining from medical interventions**
- b) **interfering medically**

- a) The concerns of those who are against GnRHa use regard the risk of making incorrect decisions, because in adolescence gender identity might still be fluctuating, the inability of adolescents to make far-reaching decisions and to understand the effect puberty suppression will have on their lives, eventual adverse effects of GnRHa treatment on psychological or psychosexual functioning, and the possibility that puberty suppression before Tanner stage 4 or 5 is medically unsafe.
- b) Proponents of early treatment emphasize the suffering of those who were treated as adults, the poor mental health and distress of adolescents who are denied treatment before adulthood, the advantage of ‘buying time’ in the diagnostic phase, and the advantage of having a physical appearance in accordance with the desired gender. Although not often presented as an argument pro early treatment, abstaining from treatment has its risks as well. Adolescents experience refusal for treatment as psychological torture and not treating these youngsters might lead to risky behaviors (for example, prostitution, self-mutilation, self-medication or suicide).



Disforia di Genere (DG)

Incongruenza tra «identità di genere» in bambino o adolescente e «identità biologica»

Pubertà vissuta dall'adolescente come «disastro naturale»

Frequente associazione: problemi emotivi e comportamentali

Maggior rischio: autolesionismo (24%), ideazione suicidaria (45-65%), tentato suicidio (35%)

Maggiore co-occorrenza di problematiche psichiatriche (elevati tassi di depressione, ansia, insoddisfazione dell'immagine corporea, bassa autostima, sintomi dissociativi)

Precoce abbandono scolastico: 42,9% degli adolescenti afferenti a Centri dedicati per DG (cause: stigma, isolamento sociale, emarginazione, bullismo, presenza nuclei familiari omo- e transfobici)



CASISTICA IN ITALIA

251 casi

(2005 - Aprile 2018)

BAMBINI
(2-12 anni)
17% (n=43)



ADOLESCENTI
(13-17 anni)
83% (n=208)

Su 208 adolescenti presi in carico:
4 soddisfacevano criteri per la Terapia con Bloccanti (1,9%).



Opzione terapeutica solo in casi accuratamente selezionati!

07/01/14
Dati provenienti dai Centri Italiani ONIG (Osservatorio Nazionale Identità di Genere)



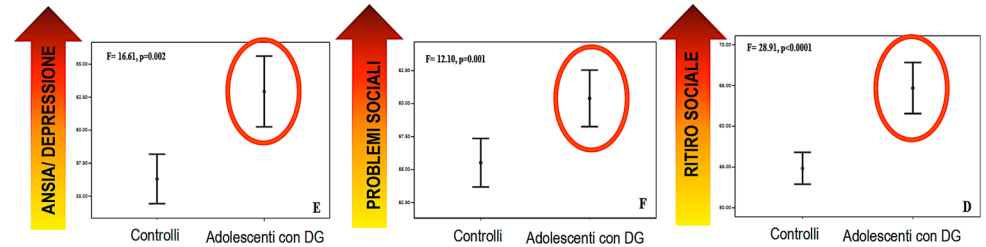
12-18 anni

ADOLESCENTI ITALIANI CON DG PROBLEMATICHE PSICOLOGICHE INTERNALIZZANTI



Youth Self-Report

Achenbach (1991) Manual for the Youth Self-Report and 1991 profile. Burlington: Department of Psychiatry, University of Vermont.



(Fisher et al., J Endocrinol Investia 2017;40(9):953-965.

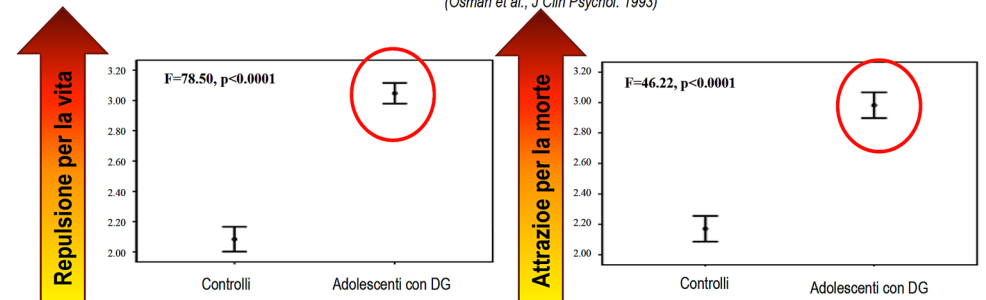


12-18 anni

ADOLESCENTI ITALIANI CON DG RISCHIO SUICIDARIO



Multi-Attitude Suicide Tendency Scale (MAST)
(Osman et al., J Clin Psychol. 1993)



(Fisher et al., J Endocrinol Investia 2017;40(9):953-965.

Agonisti del GnRH (GnRH-a)

- potenza maggiore ed emivita più lunga rispetto al GnRH nativo

1. iniziale stimolazione delle cellule ipofisarie che provoca la secrezione di FSH e LH
2. risposta gonadica
3. successiva *down-regulation* e **inibizione dell'asse ipofisi-gonade**

- GnRHa nella **Pubertà precoce**

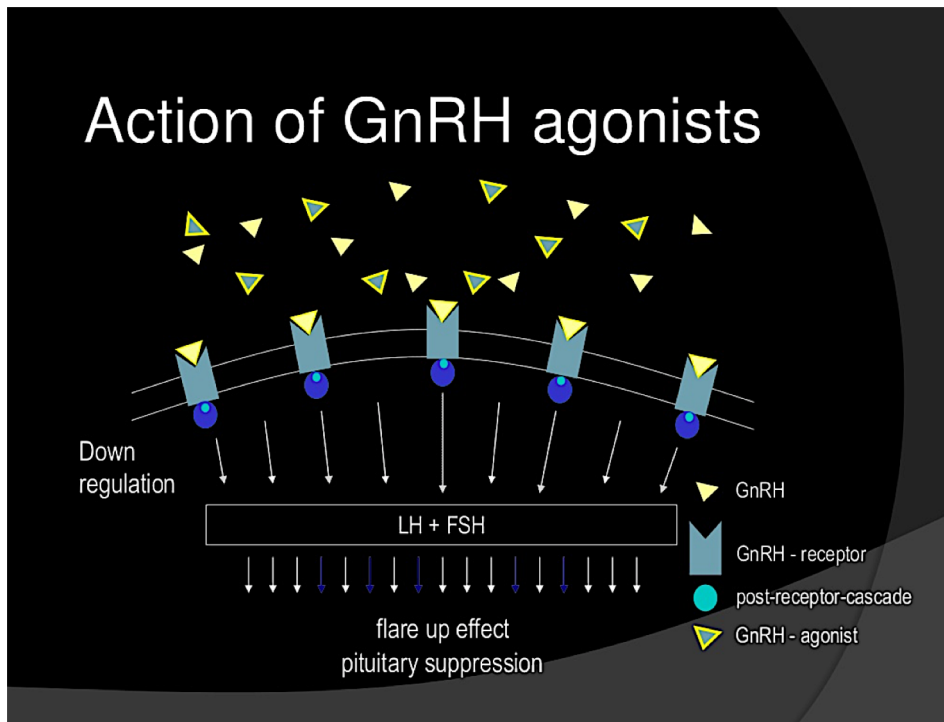
♀ età inferiore a 8 aa

♂ età inferiore a 10 aa

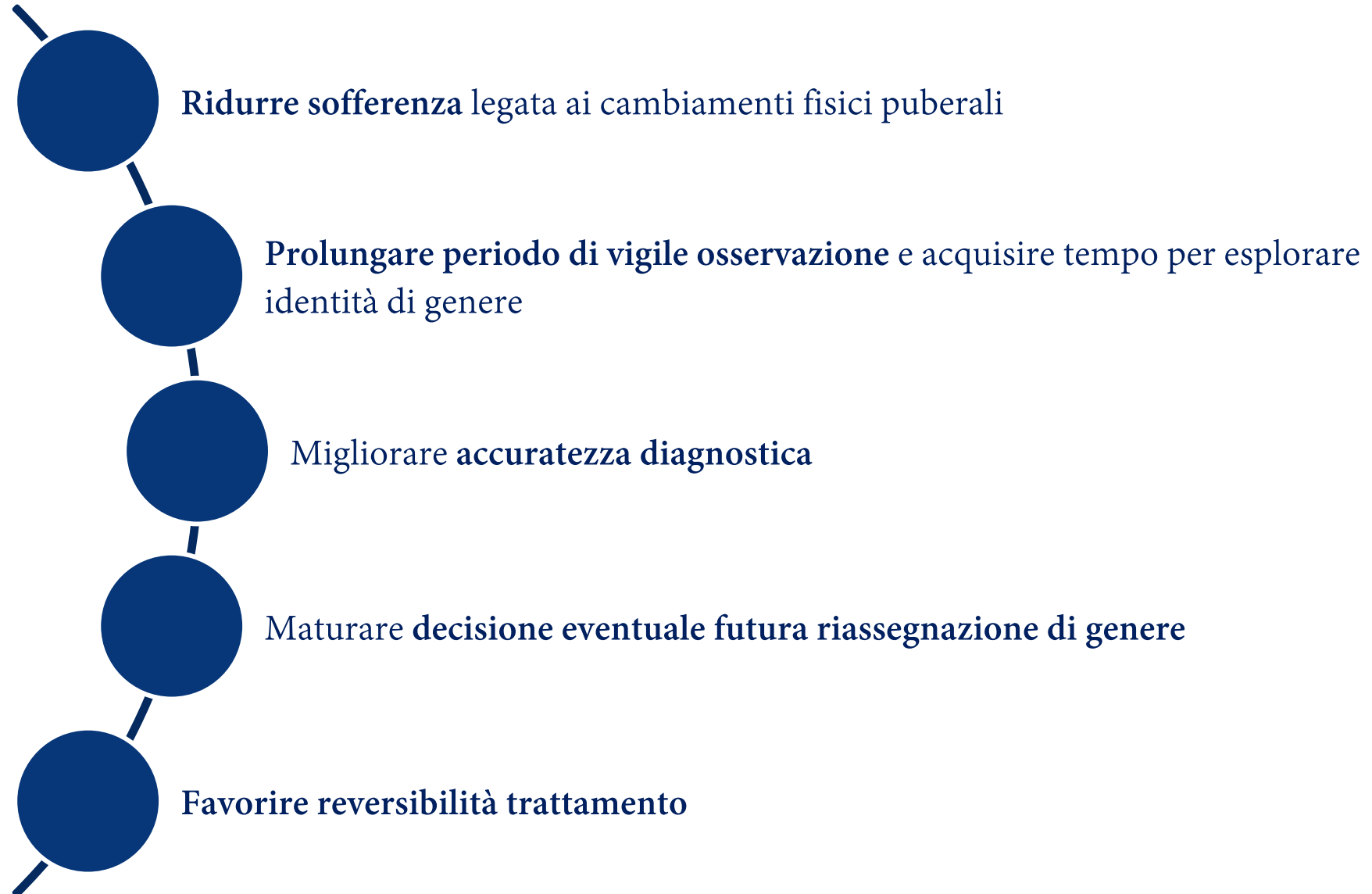
- GnRHa nella **DG (Stadio \geq II Tanner)**

♀ età 10-13 aa

♂ età 11-14 aa



Finalità Triptorelina (GnRHa) nella DG



GnRH_a in DG

Criteria inclusion

1. Stadio puberale secondo Tanner \geq II-III, confermato da livelli di steroidi sessuali indicativi di adeguata progressione puberale
2. Diagnosi di DG confermata da équipe multidisciplinare e specialistica (neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, endocrinologia pediatrica, psicologia dell'età evolutiva e bioetica)
3. Comparsa o peggioramento della DG con l'arrivo della pubertà
4. Stabilizzazione psicopatologie associate o problematiche mediche potenzialmente interferenti con iter diagnostico/terapeutico della DG
5. Mancata efficacia dell'assistenza psicologica, psicoterapeutica o psichiatrica
6. Consenso informato dell'adolescente e dei genitori o di altri tutori secondo normative inerenti soggetti minori (L.219/2017, art.3)

Criteria exclusion

1. Patologie causa di disfunzione ormonale non trattata e/o non stabilizzata
2. Psicopatologie associate interferenti con l'iter diagnostico o terapeutico

DG e GnRHa

Esordio DG

- precoce (età prescolare) con esiti clinici variabili

Evoluzione DG

- non necessariamente evolve dall'infanzia alla DG in età adolescenziale o adulta (ampia possibilità di esiti di sviluppo)
- contrariamente a ciò che accade in infanzia, **quando la DG permane nella fase iniziale della pubertà, raramente desiste e, conseguentemente, quasi tutti i soggetti con DG in adolescenza riportano tale condizione anche in età adulta**

Tasso di persistenza DG

- dall'età infantile all'età adolescenziale: 12-27% (meno di 1/3 dei bambini)

Prevalenza DG

- 0,002-0,005% della popolazione (2-5 casi su 100.000)

Stima DG

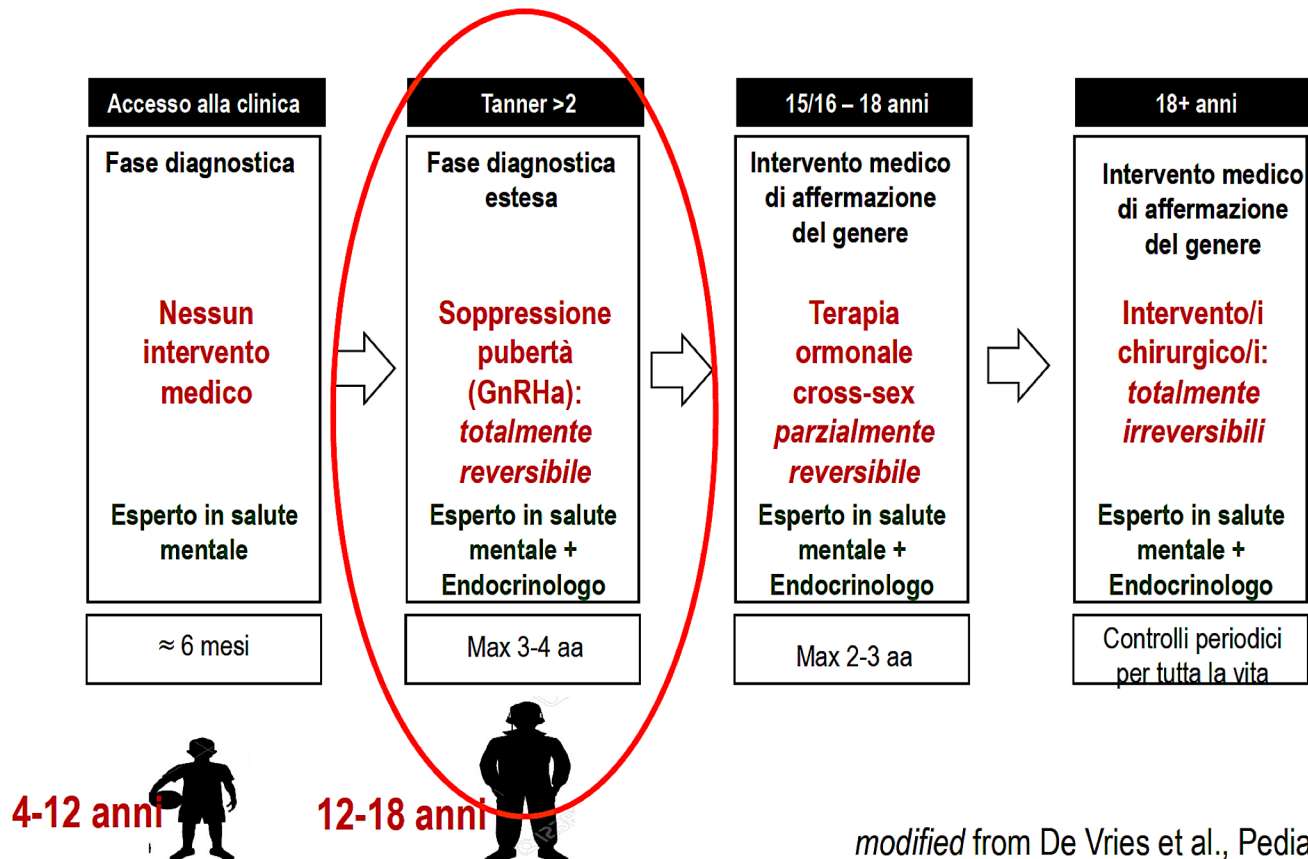
- 90 ragazzi (10-14 aa)

Durata terapia GnRHa

- non esiste attualmente consenso unanime (non oltre 16 aa di età)
- reversibilità del trattamento (alla sospensione del trattamento riprende lo sviluppo puberale nella direzione del sesso biologico)
- assistenza multidisciplinare specialistica

«La terapia con GnRHa non è una riassegnazione di genere»

TRATTAMENTO MULTIDISCIPLINARE DELL'ADOLESCENTE CON DISFORIA DI GENERE



modified from De Vries et al., *Pediatr Clin N Am* 2016

GnRHa e fertilità

Mancanza di conseguenze nel lungo termine, anche quando usati in bambine prima dei 7 aa con pubertà precoce¹

Non compromessa la produzione di liquido seminale dopo cessazione della terapia con GnRHa²

¹ Lazar L., et al. Clin Endocrinol (2013), 2:1-10; Heger S., et al. Mol. Cell Endocrinol, (2006), 254-255, 217-220

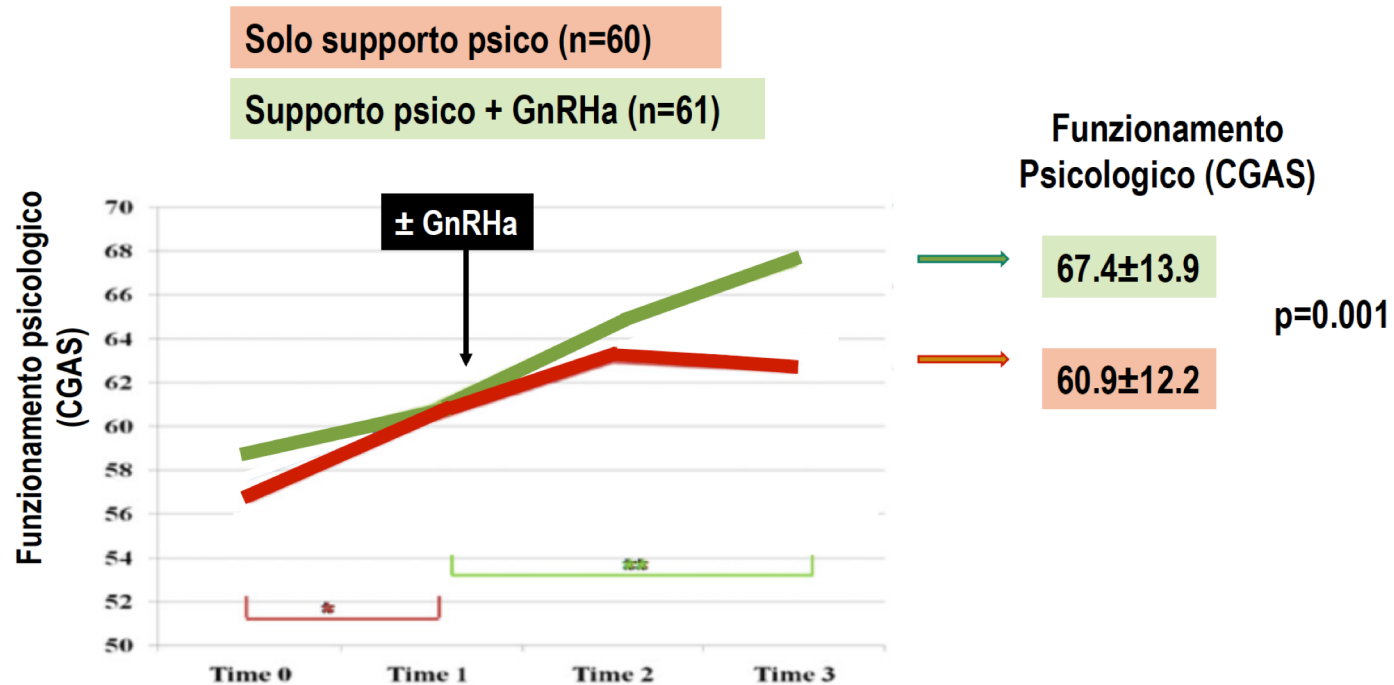
² Wierckx K., et al. Arch Sex Behav (2012), 41:1069

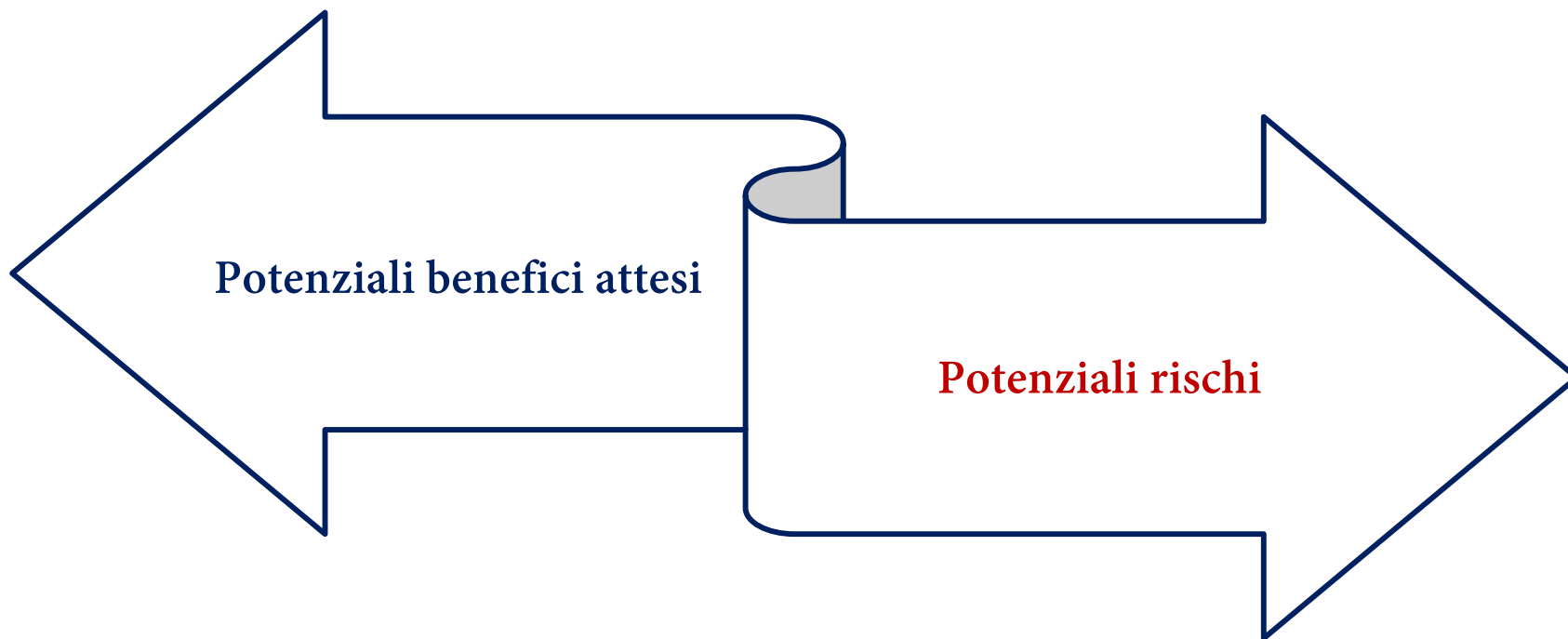
Studi di Follow up

18 mesi di follow-up

Psychological Support, Puberty Suppression, and Psychosocial Functioning in Adolescents with Gender Dysphoria

Rosalia Costa, MD,*[†] Michael Dunsford, PsyD,* Elin Skagerberg, PhD,* Victoria Holt, MRCPsych,* Polly Carmichael, PhD,*[†] and Marco Colizzi, MD^{††}
J Sex Med 2015;12:2206–2214





GnRHa in DG Potenziali benefici attesi

- **Ampliare finestra diagnostica** per indagine più accurata e **consentire maturazione della consapevolezza**
- **Prevenire cambiamenti fisici irreversibili** della pubertà, che possono essere di estrema sofferenza per l'adolescente con DG
- **In caso di futura affermazione medica: ridurre, possibilmente, futuro uso di ormoni; ricorrere a interventi chirurgici meno invasivi**
- **Evitare auto-somministrazione di farmaci** e trattamenti non adeguatamente monitorati da medici specialisti

GnRHa in DG Potenziali rischi

- **Conseguenze blocco dello sviluppo sessuale** in rapporto allo sviluppo emotivo-cognitivo
- **Consenso al programma terapeutico dell'adolescente** (condizione di particolare vulnerabilità: depressione, ansia, istinti suicidari, ...)
- **Follow-up su effetti collaterali a lungo termine**



GnRHa nella DG: Premesse alle Raccomandazioni

«**Approccio combinato**» team multidisciplinare e specialistico
(Strutture sanitarie in Italia già trattano casi singoli con GnRHa)

Non vi è alcuna garanzia (attualmente) che l'informazione ai genitori e il consenso informato del minore siano assunti con la necessaria accuratezza

Riconoscimento e Accreditemento Centri riferimento multispecialistici per diagnosi DG e prescrizione GnRHa

Gradualità indicazione GnRHa: se non risolutive assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica

Consenso (ausilio di professionisti del settore) libero e volontario (con la consapevolezza delle informazioni ricevute nelle specifiche condizioni fisiche e psichiche)



GnRHa nella DG: Raccomandazioni per giustificabilità etica

Porre al centro di ogni decisione la **tutela della salute psico-fisica del minore**

Accompagnare nel tempo (équipe multidisciplinare o Centro specialistico) adolescenti e famiglie ed **evitare** fenomeni di stigmatizzazione e discriminazione

Verificare non interferenze (aspettative esterne, dei genitori e della società) sull'acquisizione di consapevolezza dell'adolescente

Utilizzare GnRHa solo in **casi particolari, accertati e valutati**, dopo diagnosi di DG da équipe multidisciplinare e specialistica

Elaborare protocollo percorso diagnostico-terapeutico e **utilizzare** il farmaco nel contesto di interventi psicologici, psicoterapeutici e psichiatrici



GnRHa nella DG: Raccomandazioni per giustificabilità etica

Determinazione AIFA per regolamentare le particolari condizioni di somministrazione del farmaco (diagnosi e trattamento)

Formazione pediatra di base (es.: indirizzare adolescenti e famiglie presso Centri multispecialistici competenti)

Formazione rete socio-sanitaria di base e istituzioni scolastiche frequentate dagli adolescenti con DG

Studi di sicurezza, di efficacia e follow-up fisico-psichico sui casi trattati (non sarà possibile una adeguata sperimentazione estesa per la rarità della condizione e numero ridotto di casi)



«[...] giustificare l'uso di tale farmaco ispirandosi ad un approccio di **prudenza**, in **situazioni accuratamente selezionate da valutare caso per caso**».

«Non si liberalizza la triptorelina. Viceversa, si indicano **restrizioni nell'applicazione rispetto all'attuale uso**.»