

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

## ***Premessa***

L'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) in data 10.04.2018 ha richiesto al Comitato Nazionale per la Bioetica un parere in merito all'eticità sull'uso del farmaco triptorelina (analogo dell'ormone di rilascio delle gonadotropine) per il trattamento di adolescenti con disforia di genere (DG). Nel motivare la propria richiesta ha evidenziato che quando si verifica nell'adolescenza la DG, questa può essere accompagnata a patologie psichiatriche, disturbi dell'emotività e del comportamento con ricorso ad abuso di sostanze, autolesionismo ed elevata incidenza di suicidio. Altresì ha fatto presente che, al fine di prolungare la fase di diagnosi e confermare la stabilità della condizione, alcune 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'uso in somministrazione continua del farmaco a base di triptorelina, per sospensione dello sviluppo puberale dell'adolescente<sup>1</sup>.

## ***La disforia di genere e l'uso della triptorelina***

La DG si può manifestare anche molto precocemente nell'infanzia (3/4 anni) e nell'adolescenza (10/13 anni) e riguarda soggetti che 'non si riconoscono'

---

<sup>1</sup> A seguito della richiesta delle Società sopra indicate, in data 06.03.2018 l'AIFA ha comunicato, 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 e al suo uso *off label* per l'impiego in casi selezionati in cui la pubertà sia incongruente con l'identità di genere nell'elenco istituito ai sensi della L. n. 648/1996". Si comunicava pertanto che sarebbe stata attivata la procedura per l'emanazione di una determinazione.

psicologicamente nel sesso alla nascita, che vivono ed esprimono un forte desiderio di modificare il corpo sessuato da maschio a femmina o da femmina a maschio o anche di vivere una condizione di ambiguità sessuale, data l'assenza di una corrispondenza tra sesso e genere percepito. Tale stato nella adolescenza, in modo specifico, si può esprimere nel desiderio, con diversi gradi di intensità, di rallentare e/o bloccare lo sviluppo delle proprie caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie in vista della possibile acquisizione delle caratteristiche sessuali primarie e/o secondarie del sesso opposto o di una condizione di ambiguità tra maschile e femminile (transgender). La condizione di DG può accompagnarsi a patologie psicologiche e psichiatriche di tipo internalizzante, spesso correlate a stigma e discriminazione sociale: disturbi dell'emotività, ansia elevata, anoressia, autolesionismo, tendenza al suicidio, autismo, psicosi, dimorfismo corporeo, *drop-out* scolastico elevato<sup>2</sup>.-

La triptorelina è in genere un farmaco usato con l'indicazione clinica di sospensione dello sviluppo puberale in casi di pubertà precoce (o 'pubertà patologica') al fine di evitare danni permanenti (sviluppo osteoarticolare, muscolare, metabolico), limitatamente a soggetti di età inferiore a 8 anni nelle bambine e inferiori a 10 anni nel bambino, in Fascia A con nota CUF 51 e quindi su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche secondo le modalità adottate dalle singole Regioni o Province autonome.

---

<sup>2</sup> Il fenomeno della DG, sebbene ridotto numericamente, è in crescita. Si parla di una prevalenza dello 0,002-0,005% (2-5 casi su 100.000). Alcuni studi fatti sia in Olanda che in Canada indicano che nell'infanzia la DG non evolve necessariamente nella fase adolescenziale; mentre nel caso in cui la DG permanga nella fase iniziale della pubertà (adolescenza) raramente desiste e quasi tutti i soggetti con DG in adolescenza mantengono questa condizione nell'età adulta

La estensione del farmaco agli adolescenti con DG, ad un preciso stadio di sviluppo, lo Stadio II di Tanner<sup>3</sup>, per bloccare una ‘pubertà fisiologica’<sup>4</sup>, rende il suo uso nel nostro Paese una prescrizione *off label*. In base a questa classificazione, salvo che le singole autorità locali non dispongano diversamente, la decisione terapeutica, la predisposizione e l’assunzione del consenso informato sono affidati esclusivamente alla responsabilità del singolo medico, senza la verifica da parte di un Comitato etico.

In linea generale, vengono indicati come potenziali benefici attesi dell’uso del farmaco in questa condizione di DG:

1) la possibilità per l’équipe medica di ‘ampliare la finestra diagnostica’ per una indagine più accurata per esplorare più serenamente tutte le questioni legate all’identità di genere dell’adolescente e consente altresì una maturazione della sua consapevolezza, senza il disagio legato allo sviluppo puberale;

2) la prevenzione di cambiamenti fisici irreversibili della pubertà, che possono essere fonte di estrema sofferenza per l’adolescente con DG;

3) l’opportunità, nel caso in cui l’adolescente dovesse in seguito procedere ad un intervento di affermazione medica, di evitare cambiamenti fisici, consentendo un possibile futuro uso inferiore di ormoni (farmaci che hanno pesanti conseguenze negative) ai 16 anni e interventi chirurgici meno invasivi all’età di 18 anni e di evitare che gli adolescenti pongano in essere interventi pericolosi come l’auto-somministrazione di farmaci acquistati on line, in assenza di controllo e monitoraggio specialistico.

A fronte di tali potenziali benefici, si contrappongono i potenziali rischi e le perplessità mediche ed etiche che questo trattamento suscita.

---

<sup>3</sup> La scala di Tanner è una scala di sviluppo fisico, il II corrisponde al primo stadio della pubertà, diverso per maschi (fra 11 e 14 anni) e femmine (fra 10 e 13 anni).

<sup>4</sup> “La pubertà è un processo di maturazione fisico-psichica molto delicato che, nello sviluppo contestuale dell’immagine corporea e della maturazione psichica, porta il soggetto verso la capacità procreativa” (P. Marion).

1) Al momento l'uso del farmaco per DG negli adolescenti è caratterizzato da incertezza: non esistono studi di sicurezza e dati sufficienti di *follow-up* in grado di rassicurare sulla mancanza di effetti collaterali a breve e a lungo termine. Non risulta sufficientemente provato se l'interruzione della pubertà fisiologica possa avere conseguenze negative sulla crescita, sulla struttura scheletrica, sull'apparato cardiovascolare, neurologico-cerebrale e metabolico e sulla fertilità. I dati disponibili sono di tipo aneddotico, osservazionale o narrativo per quanto riguarda sicurezza ed efficacia: senza adeguati controlli sperimentali è impossibile un giudizio scientifico sui rischi.

2) Non sono ancora esplorate in modo del tutto soddisfacente le conseguenze del blocco dello sviluppo sessuale in rapporto allo sviluppo emotivo-cognitivo che procede.

3) Un punto critico particolarmente importante per la bioetica è la partecipazione e il consenso al programma terapeutico dell'adolescente. Nella somministrazione del farmaco va considerata la condizione di particolare vulnerabilità degli adolescenti sotto il profilo psicologico e sociale. Si pone, dunque, il problema in quali termini il consenso di un minore possa essere espresso in modo realmente libero, valido, senza interferenze esterne, e con la consapevolezza delle informazioni ricevute. Questo vale per le condizioni considerate in cui, tra l'altro, la DG, come già ricordato, si accompagna spesso a depressione, ansia, istinti suicidari.

### ***Raccomandazioni***

Il Comitato non intende in questa sede ricostruire sul piano storico-sociologico e filosofico la questione della identità di genere, sebbene sia consapevole che tale questione rimanga inevitabilmente sullo sfondo.

Il Comitato nel raffrontare e valutare rischi e benefici, propri di una somministrazione *off-label*, ritiene che sia eticamente dovuto tenere conto *in primis* della sofferenza dell'adolescente con DG: si tratta di una sofferenza psichica significativa, accompagnata ad un elevato rischio suicidario e di autolesionismo e ad alti livelli di depressione e di ansia. Pertanto nei casi in cui l'assistenza psicologica, psicoterapeutica,

psichiatrica non sia risolutiva, può risultare eticamente indicato l'uso del farmaco per aiutare l'adolescente ad affrontare una situazione di tale complessità.

Il Comitato rileva anche che alcune Società scientifiche ne propongono l'uso, come indicato da AIFA, e che alcune strutture sanitarie già trattano casi singoli con la triptorelina in adolescenti con DG, senza peraltro che risulti ancora approvato un protocollo di interventi e linee guida condivise.

Il CNB ritiene pertanto che sia opportuno giustificare l'utilizzo di tale farmaco ispirandosi ad un approccio di prudenza, in situazioni accuratamente selezionate da valutare caso per caso, tenendo conto delle seguenti raccomandazioni.

**1.** Tale trattamento è giustificabile sul piano bioetico in casi particolari, accertati, e valutati, dopo che sia stata effettuata la diagnosi di DG, possibilmente in una fase precoce, da una équipe multidisciplinare e specialistica, composta almeno da un/una specialista in neuropsichiatra dell'infanzia e dell'adolescenza, endocrinologia pediatrica, psicologia dell'età evolutiva e bioetica. Si raccomanda che l'équipe multidisciplinare o un centro specialistico di DG accompagni nel tempo gli adolescenti e le loro famiglie, per consentire di realizzare le aspettative nel modo meno traumatico possibile e di evitare fenomeni di stigmatizzazione e discriminazione, con pesanti ripercussioni sull'adolescente.

**2.** Si raccomanda, nel considerare la particolare vulnerabilità dell'adolescente anche sotto il profilo psicologico e sociale, l'elaborazione di un protocollo che definisca il percorso diagnostico-terapeutico in cui il farmaco sia utilizzato nel contesto di interventi psicologici, psicoterapeutici e psichiatrici, rivolti a rimuovere cause di sofferenza indotte da motivazioni sociali. Vanno evitate forme di automedicazione e trattamenti non adeguatamente monitorati dai medici specialisti a causa degli elevati rischi.

**3.** Con riferimento al minore di 12 anni, va ricordato che avviare il trattamento con la triptorelina significa iniziare un percorso decisivo per l'identità personale, che si svolgerebbe quasi interamente - e comunque nella sua parte più significativa - nella minore età. Attraverso l'ausilio di professionisti del settore, è importante ottenere dal

minore un consenso espresso in modo libero e volontario e con la consapevolezza delle informazioni ricevute nelle specifiche condizioni fisiche e psichiche. Durante questo processo è di fondamentale importanza verificare anche che le aspettative esterne, dei genitori e della società, non interferiscano sull'acquisizione di consapevolezza dell'adolescente. Al centro di queste decisioni va posta la tutela della salute psico-fisica del minore<sup>5</sup>.

4. Si raccomanda una adeguata formazione anche del pediatra di base su questi temi, essendo un fenomeno in potenziale crescita, affinché possa indirizzare adolescenti e famiglie presso i centri multispecialistici competenti nella presa in carico della DG. La formazione deve essere rivolta anche alla rete socio-sanitaria di base e alle istituzioni scolastiche frequentate dagli adolescenti con DG.

5. Si raccomandano studi di sicurezza efficacia e follow-up fisico-psichico sui casi trattati. Data la rarità della condizione ed il conseguente numero ridotto di casi, non sarà possibile una adeguata sperimentazione estesa, ma almeno lo studio degli esiti.

6. Si raccomanda che, dato il costo e la prolungata durata della terapia, il SSN possa, come già raccomandato dal CNB per altri farmaci<sup>6</sup>, prevedere una politica di accesso equo e omogeneo sul piano nazionale alla triptorelina, al fine di garantire una uguaglianza distributiva.

7. Il Comitato, in seguito a quanto sottolineato in precedenza, in conclusione, raccomanda una specifica determinazione da parte di AIFA per chiarire le particolari condizioni di somministrazione del farmaco nella diagnosi e nel trattamento della DG in

---

<sup>5</sup> La legge 219/2017 (art. 3) ha previsto nell'ambito dei trattamenti medici che nel caso dei minori, sebbene questi non abbiano piena capacità giuridica, il loro parere debba essere considerato come un fattore sempre più rilevante nel processo decisionale in proporzione alla loro età, al loro grado di maturità e discernimento, in modo che vengano valorizzate le loro capacità di comprensione e di decisione. La legge stabilisce nelle scelte la priorità della tutela psico-fisica del minore.

<sup>6</sup> CNB, *Per una politica di accesso equo a farmaci innovativi ad alta efficacia per patologie gravi: riduzione dei prezzi e contenimento dei costi a carico del SSN e dei cittadini*, 2017; *Farmaci orfani per le persone affette da malattie rare*, 2011.

adolescenza. Attualmente siamo ancora lontani da forme di approccio combinato da parte di un team multidisciplinare e non vi è alcuna garanzia che l'informazione ai genitori e il consenso informato del minore siano assunti con la necessaria accuratezza. La questione della rimborsabilità e della relativa inclusione nell'elenco istituito ai sensi della L. 648/96 non risolve alcuno di questi problemi, perché si limita a stabilizzare sul piano economico l'uso del farmaco, lasciando aperti i problemi etici rilevanti esplicitati in questo documento.