

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 3 dicembre 2021

Aggiornamento della Nota AIFA 51 di cui alla determina AIFA n. 1448/2016 del 26 ottobre 2016. (Determina n. DG/1475/2021). (21A07356)

(GU n.300 del 18-12-2021)

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, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, avente ad oggetto «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, recante «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente con delibera 8 aprile 2016, n. 12, e con delibera 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione nel proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - del 17 giugno 2016, n. 140;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, rubricato «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni e integrazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, intitolata «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visti il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco ed il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020, con decorrenza in pari data;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323,

convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale 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 il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, di attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 («Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF»), pubblicata nel Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 4 novembre 2004 - Serie generale - n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 («Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»), pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 28 ottobre/2-3 novembre 2021;

Vista la determina AIFA n. 1448/2016 del 26 ottobre 2016, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 259 del 5 novembre 2016, recante «Modifica alla determina 4 gennaio 2007: "Note Aifa 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci", relativamente alla Nota AIFA 51»;

Ritenuto di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, alla modifica dell'allegato della determina direttoriale n.1448/2016 del 26 ottobre 2016, relativamente alla Nnota AIFA 51, sulla base della metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento;

Determina:

Art. 1

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della nota AIFA 51, annesso sub voce «allegato» alla determina AIFA n. 1448/2016 del 26 ottobre 2016, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 259 del 5 novembre 2016.

Art. 2

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 3 dicembre 2021

Il direttore generale: Magrini

NOTA 51

<p>Analoghi del LHRH</p> <ul style="list-style-type: none">- buserelina- goserelina- leuprorelina- triptorelina <p>Modulatori selettivi del Recettore del Progesterone:</p> <ul style="list-style-type: none">- ulipristal acetato	<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">• carcinoma della prostata<ul style="list-style-type: none">○ buserelina, goserelina, leuprorelina, triptorelina• carcinoma della mammella<ul style="list-style-type: none">○ goserelina, leuprorelina, triptorelina• endometriosi<ul style="list-style-type: none">○ goserelina, leuprorelina, triptorelina• fibromi uterini non operabili<ul style="list-style-type: none">○ goserelina, leuprorelina, triptorelina• trattamento intermittente (fino ad un massimo di 4 cicli) dei sintomi da moderati a gravi di fibromi dell'utero in donne adulte che non hanno raggiunto la menopausa quando l'embolizzazione di fibroma uterino e / o le opzioni di trattamento chirurgico non sono adatte o hanno fallito<ul style="list-style-type: none">○ ulipristal acetato• trattamento prechirurgico dei fibromi uterini in donne adulte in età riproduttiva<ul style="list-style-type: none">○ goserelina, leuprorelina, triptorelina<ul style="list-style-type: none">▪ durata di 3 mesi: per gli interventi di miomectomia e isterectomia della paziente metrorragica▪ durata di 1 mese: per gli interventi di ablazione endometriale e di resezione di setti endouterini per via isteroscopica• pubertà precoce<ul style="list-style-type: none">○ leuprorelina, triptorelina
---	--

Background

I farmaci analoghi dell'ormone stimolante il rilascio delle gonadotropine (LH-RH analoghi) hanno un ampio utilizzo nella pratica clinica grazie al loro meccanismo di azione. Essi producono un'iniziale stimolazione delle cellule ipofisarie che provoca la secrezione dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) e dell'ormone luteinizzante (LH), mentre un trattamento prolungato determina desensibilizzazione dei recettori ipofisari e inibizione della produzione di entrambi gli ormoni gonadotropi, determinando funzionalmente una condizione di castrazione farmacologica. Questo fenomeno trova una vasta applicazione terapeutica in ambito clinico in un'ampia gamma di patologie (1).

Evidenze disponibili

Carcinoma prostatico: In virtù dell'elevata ormonodipendenza del carcinoma della prostata, la deprivazione androgenica (riduzione dei livelli circolanti di testosterone), indotta da terapie ormonali, rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica, e trova spazio anche nel trattamento di quei pazienti con malattia più limitata non candidabili a trattamento locale esclusivo con intento curativo. Gli analoghi dell'ormone LH-RH (buserelina, goserelina, leuprorelina e triptorelina) sono i farmaci di prima scelta per il trattamento del carcinoma della prostata ormono-sensibile, in virtù dell'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi da essi indotta. La castrazione farmacologica ottenuta mediante l'impiego di LH-RH agonisti può indurre, nella fase iniziale del trattamento, un peggioramento dei sintomi, a causa dell'iniziale,

ancorché transitorio, incremento dei livelli di testosterone che, stimolando la crescita tumorale, possono precipitare fenomeni di compressione midollare o di ostruzione delle vie urinarie, oppure determinare un peggioramento del dolore legato alla presenza di metastasi ossee (fenomeno del *flare-up*). Il *flare up* può essere evitato mediante il trattamento concomitante o iniziale, di solito della durata di 4 settimane, con antiandrogeni, in grado di antagonizzare l'azione degli androgeni a livello recettoriale, neutralizzando in tal modo gli effetti paradossi causati dall'aumento iniziale dei livelli di testosterone (2).

Carcinoma mammario: l'uso clinico degli analoghi dell'ormone LH-RH (goserelina, leuprorelina e triptorelina) è soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi a seguito dell'induzione dello stato menopausale. Questa indicazione è limitata alle donne in premenopausa e perimenopausa (che nel caso siano isterectomizzate abbiano un profilo ormonale conseguente) in cui l'espressione dei recettori per estrogeni e/o progesterone sia positiva o sconosciuta (3).

Pubertà precoce: Gli analoghi LHRH, per le loro modalità d'azione, trovano l'impiego ottimale nelle forme centrali e complete di pubertà precoce, con prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (gonadotropino-dipendenti). Pur nella difficoltà di definire con precisione l'inizio della pubertà fisiologica (4-5), il beneficio clinico degli analoghi LHRH è maggiormente definito al di sotto degli 8 anni per le femmine e 10 anni per i maschi. I benefici della terapia per la pubertà precoce includono una completa cessazione del ciclo mestruale nelle ragazze, l'interruzione o un netto rallentamento della maturazione dei caratteri sessuali secondari, la prevenzione della maturazione scheletrica precoce, la prevenzione della riduzione della statura in età adulta e il restaurarsi di comportamenti adeguati all'età anagrafica (6-8).

Endometriosi: Essendo gli impianti endometriali ectopici soggetti alle stesse influenze ormonali cicliche dell'endometrio normale, la capacità del GnRH di provocare uno stato di ipoestrogenismo con amenorrea reversibile è alla base dell'impiego degli analoghi LHRH nel trattamento dell'endometriosi. Il loro utilizzo nella terapia dell'endometriosi determina una riduzione importante dei dolori e una involuzione degli impianti nell'endometrio (9-11). In caso di infertilità associata ad endometriosi, la prescrizione di analoghi GnRH prima dell'utilizzo di tecniche di procreazione medicalmente assistita si associa ad una aumentata probabilità di successo del trattamento dell'infertilità (12).

Fibromatosi uterina: Gli analoghi LHRH, determinando uno stato di ipogonadismo ipogonadotropo indotto dalla stimolazione continua del recettore per il GnRH, si sono dimostrati efficaci nel diminuire il volume totale dell'utero, il volume dei miomi uterini ed il sanguinamento ad essi connesso. E' stato inoltre ipotizzato che gli analoghi del GnRH favoriscano fenomeni di degenerazione ialina e necrosi a livello delle cellule miomatose, riducendone il volume e le dimensioni e determinando una riduzione del flusso ematico a livello uterino. Tuttavia l'utilizzo di tali farmaci, a causa degli effetti collaterali e dei rischi connessi al loro utilizzo prolungato, deve essere limitato a brevi periodi di tempo in fase preoperatoria per ridurre le dimensioni e la vascolarizzazione del fibroma (13-16). Il trattamento per tre mesi con reline di pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, porta ad una netta riduzione delle formazioni fibroidi uterine ed aumenta il successo di interventi di tipo conservativo che consentono di preservare la fertilità in donne giovani. In casi selezionati (ad esempio, nelle pazienti in perimenopausa o in quelle ad alto rischio chirurgico o anestesilogico o con forti anemie legate alla menorragia), l'uso degli analoghi GnRH si è dimostrato utile nell'evitare il ricorso alla chirurgia o nel ridurre il rischio chirurgico quando l'intervento è necessario.

Ulipristal acetato è un Modulatore Selettivo del Recettore del Progesterone (SPRM), attivo per via orale, caratterizzato da un effetto antagonistico parziale tessuto-specifico nei confronti del progesterone. Interagendo con i recettori progestinici presenti nell'endometrio, ulipristal acetato riduce le dimensioni del fibroma per inibizione della proliferazione cellulare e induzione di apoptosi delle cellule del fibroma e determina un rapido controllo del sanguinamento uterino. Inoltre il farmaco, agendo sull'asse ipotalamo-ipofisi, determina un'inibizione dell'ovulazione e induzione di amenorrea, mantenendo al contempo livelli di estadiolo da fase follicolare media (17). Nel breve periodo, per durate di trattamento di 3 mesi, il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre le dimensioni dei fibromi e nell'assicurare un efficace e rapido controllo delle emorragie (18-19). Recentemente studi clinici a lungo termine hanno dimostrato la possibilità di ripetere i cicli di trattamento, fino ad un massimo di quattro cicli, determinando un rapido controllo del sanguinamento uterino e la riduzione del volume dei fibromi uterini clinicamente rilevante nella maggioranza delle pazienti (20-21). Il trattamento intermittente è stato studiato fino ad un massimo di 4 cicli.

Particolari avvertenze

Gli analoghi LHRH inducono, in relazione al loro stesso meccanismo di azione, uno stato di ipoestrogenismo secondario che può portare all'insorgenza di effetti collaterali specifici (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, *fatigue*, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemia), che possono ripercuotersi sullo stato di salute generale dei pazienti e sulla loro qualità di vita.

Relativamente all'utilizzo degli analoghi LHRH nel tumore della prostata, è stata recentemente descritta la correlazione tra deprivazione androgenica e sindrome metabolica, contraddistinta da un incremento dei livelli ematici di colesterolo LDL e trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa e ridotta tolleranza glucidica (22). Tale sindrome si associa allo sviluppo di diabete mellito di tipo II e ad un aumentato rischio cardiovascolare. La presenza di sindrome metabolica è stata stimata essere presente in più del 50% dei pazienti con carcinoma della prostata sottoposti ad ADT, già dopo un solo anno di trattamento. Inoltre il rischio di tossicità cardiovascolare legato al trattamento con LH-RH analoghi sembra essere maggiore nei primi sei mesi di trattamento nei soggetti con comorbidità cardiovascolari già prima dell'inizio del trattamento ormonale (23). Tali evidenze impongono la necessità di valutare con attenzione il rischio cardiovascolare del singolo paziente candidato a questo tipo di terapie, anche perché l'età sempre più giovane in cui tale malattia viene diagnosticata, inevitabilmente si traduce in una maggiore durata di tali trattamenti e quindi al progressivo aumento del rischio di sviluppare le conseguenze legate alla sindrome metabolica (2).

Il trattamento prolungato con gli analoghi LHRH ha importanti effetti sul metabolismo osseo: Il marcato ipoestrogenismo tissutale indotto dalla terapia ormonale induce una importante accelerazione della perdita di massa ossea ed aumenta rapidamente il rischio fratturativo (24). L'entità della perdita di osso dipende dalla potenza e dalla dose degli agonisti GnRH, dalla durata dell'utilizzo e infine dal grado di ipoestrogenismo che deriva dalla terapia. Relativamente all'utilizzo prolungato nel tempo degli analoghi LHRH nel trattamento dell'endometriosi, per prevenire l'effetto negativo dell'ipoestrogenismo sul metabolismo osseo, è stata proposta la concomitante somministrazione di un progestinico da solo o con un estrogeno (*add-back therapy*). E' inoltre necessario prestare attenzione all'utilizzo degli analoghi LHRH nelle pazienti giovani e adolescenti che potrebbero non aver ancora raggiunto il picco di massa ossea (9).

In pazienti trattate con ulipristal acetato possono essere osservate alterazioni dell'istologia dell'endometrio, note come PAEC ("alterazioni endometriali associate a modulatori dei recettori del

progesterone”), reversibili dopo la cessazione del trattamento, per cui si raccomanda, come previsto in RCP, il monitoraggio ecografico periodico dell’endometrio (25).

In seguito a segnalazioni di casi di grave danno epatico conseguenti all'uso di ulipristal acetato che avevano portato a trapianto di fegato sono state raccomandate alcune misure di minimizzazione del rischio, inclusa la restrizione delle indicazioni e il monitoraggio della funzionalità epatica. È fondamentale attenersi alle indicazioni e avvertenze/controindicazioni riportate nel Riassunto Caratteristiche del Prodotto della specialità e comunicare in maniera corretta ed esaustiva i benefici ed i rischi dell'ulipristal acetato alle pazienti, in particolare il rischio di danno epatico, che potrebbe in rari casi portare al trapianto di fegato.

In seguito a segnalazioni di casi di grave danno epatico conseguenti all'uso di ulipristal acetato che avevano portato a trapianto di fegato sono state raccomandate alcune misure di minimizzazione del rischio, inclusa la restrizione delle indicazioni e il monitoraggio della funzionalità epatica. È fondamentale attenersi alle indicazioni e avvertenze/controindicazioni riportate nel Riassunto Caratteristiche del Prodotto della specialità e comunicare in maniera corretta ed esaustiva i benefici ed i rischi dell'ulipristal acetato alle pazienti, in particolare il rischio di danno epatico, che potrebbe in rari casi portare al trapianto di fegato.

Si rappresenta infine l’importanza della segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione dei medicinali, al fine di consentire un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio dei medicinali stessi. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza.

Bibliografia

1. Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci.* 2014 Jul;7(3):170-4.
2. Linee guida AIOM. Carcinoma della Prostata. Edizione: 2015
3. Linee guida AIOM. Neoplasie della Mammella. Edizione: 2015
4. Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6):2198-207.
5. Walvoord EC. The timing of puberty: is it changing? Does it matter? *J Adolesc Health.* 2010; 47(5):433-9.
6. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al for the ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics.* 2009 Apr;123(4):e752-62.
7. Guaraldi F, Beccuti G, Gori D, Ghizzoni L. Management of endocrine disease: Long-term outcomes of the treatment of central precocious puberty. *Eur J Endocrinol.* 2016 Mar;174(3):R79-87.
8. Willemsen RH, Elleri D, Williams RM, et al. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jun;10(6):352-63.
9. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29:400-12
10. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 10;(3):CD009590. doi: 10.1002/14651858.CD009590.pub2.Review.
11. Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015 Mar;42(1):87-101.

12. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD004635. Review.
13. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000547.
14. Zhang Y, Sun L, Guo Y, et al. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on women with uterine fibroids: a meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2014 Feb;69(2):100-8.
15. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Feb;37(2):157-81.
16. Gurusamy KS, Vaughan J, Fraser IS, et al. Medical Therapies for Uterine Fibroids - A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS One.* 2016 Feb 26;11(2):e0149631.
17. Kalampokas T, Kamath M, Boutas I, Kalampokas E. Ulipristal acetate for uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(2):91-6.
18. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al; PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012 Feb 2;366(5):409-20.
19. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, et al; PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012 Feb 2;366(5):421-32.
20. Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, et al; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2014 Jun;101(6):1565-73.
21. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2015 Feb;103(2):519-27.
22. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3979-83.
23. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Apr 10;33(11):1243-51.
24. SIOMMMS 2015. Linee Guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi. http://www.siommmms.it/wp-content/uploads/2015/11/Linee-guida-OP_2015.pdf
25. Williams AR, Bergeron C, Barlow DH, Ferenczy A. Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol.* 2012 Nov;31(6):556-69.