

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 23 maggio 2023

Aggiornamento della Nota AIFA 51 di cui alla determina n. 1475/2021 del 3 dicembre 2021. (Determina n. DG/236/2023). (23A03153)

(GU n.126 del 31-5-2023)

## IL SOSTITUTO DEL DIRETTORE GENERALE

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 e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 20 gennaio 2023, con il quale la dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, e' stata nominata sostituto del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'art. 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 196 del 2022;

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 recante «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;

Vista la determina AIFA n. 1475/2021 del 3 dicembre 2021 di «Aggiornamento della Nota AIFA 51 di cui alla determina AIFA n. 1448/2016 del 26 ottobre 2016», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 300 del 18 dicembre 2021;

Considerato il parere reso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella sua seduta del 7-9, 14 e 16 novembre 2022, con cui si e' ritenuto di aggiornare la Nota AIFA n. 51;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA n. 1475/2021 del 3 dicembre 2021, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 51;

Determina:

Art. 1

Aggiornamento Nota 51

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 51, annesso alla determina AIFA n. 1475/2021 del 3 dicembre 2021, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale n. 300 del 18 dicembre 2021.

Art. 2

Disposizioni finali

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

Roma, 23 maggio 2023

Il sostituto del direttore generale: Marra

Allegato

NOTA 51

Parte di provvedimento in formato grafico

## Background

I farmaci analoghi dell'ormone stimolante il rilascio delle gonadotropine (analoghi del GnRH) 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 ormono-dipendenza 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 GnRH (buserelina, goserelina, leuprorelina e triptorelina) sono i farmaci

di prima scelta per il trattamento del carcinoma della prostata ormono-sensibile, in virtu' dell'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi da essi indotta. La castrazione farmacologica ottenuta mediante l'impiego di agonisti GnRH puo' indurre un peggioramento dei sintomi nella fase iniziale del trattamento a causa dell'iniziale, ancorche' transitorio, incremento dei livelli di testosterone che, stimolando la crescita tumorale, puo' 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 puo' 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 GnRH (goserelina, leuprorelina e triptorelina) e' soprattutto connesso all'inibizione della produzione degli ormoni gonadotropi a seguito dell'induzione dello stato menopausale. Questa indicazione e' 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).

**Puberta' precoce:** Gli analoghi GnRH, per le loro modalita' d'azione, trovano l'impiego ottimale nelle forme centrali e complete di puberta' precoce, con prematura attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (forme gonadotropino-dipendenti). Pur nella difficolta' di definire con precisione l'inizio della puberta' fisiologica (4-5), il beneficio clinico degli analoghi GnRH e' maggiormente definito al di sotto degli 8 anni per le femmine e dei 10 anni per i maschi. I benefici della terapia per la puberta' 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 eta' adulta e il restaurarsi di comportamenti adeguati all'eta' anagrafica (6-8).

**Endometriosi:** Essendo gli impianti endometriali ectopici soggetti alle stesse influenze ormonali cicliche dell'endometrio normale, la capacita' del GnRH di provocare uno stato di ipoestrogenismo con amenorrea reversibile e' alla base dell'impiego degli analoghi GnRH 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 infertilita' associata ad endometriosi, la prescrizione di analoghi GnRH prima dell'utilizzo di tecniche di procreazione medicalmente assistita si associa ad una aumentata probabilita' di successo del trattamento dell'infertilita'(12). La malattia endometriosa si caratterizza, a seconda della localizzazione anatomica, per la presenza di lesioni a sede ovarica, lesioni a sede peritoneale superficiale e lesioni a sede peritoneale profonda. In molti casi tali localizzazioni coesistono, tuttavia tale suddivisione e' utile per l'orientamento diagnostico e terapeutico (13). La classificazione clinico-anatomica piu' diffusa utilizza lo score codificato dall'American Society of Reproductive Medicine (ASRM) che valuta le localizzazioni delle lesioni, la profondita' delle stesse e le eventuali aderenze negli organi pelvici, distinguendo la malattia in quattro stadi principali a ciascuno dei quali corrisponde un punteggio: stadio I (malattia minima) - score 1-5; stadio II (malattia lieve) - score 6-15; stadio III (malattia moderata) - score 16-40; stadio IV (malattia grave) - score >40 (14-15).

**Fibromatosi uterina:**

Il fibroma uterino (FU) e' la neoplasia pelvica benigna che con maggiore frequenza interessa l'apparato genitale femminile (16-17). I fibromi sono rari prima della puberta', aumentano di prevalenza durante l'eta' riproduttiva per poi diminuire di volume dopo la menopausa (18).

Gli analoghi GnRH, 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 (19-32). Il trattamento per tre mesi con analoghi GnRH di pazienti metrorragiche, in preparazione ad interventi chirurgici sull'utero, ha determinato una netta riduzione delle formazioni fibroidi uterine ed aumenta il successo di interventi di tipo conservativo che consentono di preservare la fertilita' in donne giovani. In casi selezionati (ad esempio, nelle pazienti in peri-menopausa o in quelle ad alto rischio chirurgico o anestesiológico o con forti anemie legate alla menorragia), l'uso degli analoghi GnRH si e' dimostrato utile nell'evitare il ricorso alla chirurgia o nel ridurre il rischio chirurgico quando l'intervento e' necessario.

Ulipristal acetato e' 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 estradiolo da fase follicolare media (23). Nel breve periodo, per durate di trattamento di 3 mesi, il farmaco si e' dimostrato efficace nel ridurre le dimensioni dei fibromi e nell'assicurare un efficace e rapido controllo delle emorragie (24-25). Recentemente studi clinici a lungo termine hanno dimostrato la possibilita' 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 (26-27). Nel 2017, su richiesta della Commissione europea, l'Agenzia europea dei Medicinali (EMA) ha avviato una revisione di ulipristal acetato, impiegato per il trattamento dei fibromi uterini, per il verificarsi di gravi effetti tossici epatici (inclusi quattro casi di trapianto di fegato) a seguito dell'assunzione. Pertanto, nel 2018, sono state emanate raccomandazioni finali allo scopo di minimizzare tale rischio di tossicitá. In particolare, il comitato per la sicurezza dei medicinali (PRAC) ha raccomandato di limitare l'utilizzo di ulipristal, di valutare la funzionalita' epatica prima, durante e a conclusione del trattamento e di controindicarne l'impiego nelle pazienti con malattia epatica nota. L'RCP del farmaco e' stato quindi modificato recependo le raccomandazioni del PRAC e limitando l'indicazione autorizzata (28).

E' stata recentemente autorizzata una combinazione costituita da relugolix (40 mg), in associazione ad estradiolo (E2 1 mg) e noretisterone acetato (NETA 0,5 mg).

Relugolix e' un antagonista non peptidico del recettore per il GnRH che si lega ai recettori per il GnRH nell'ipofisi anteriore e li inibisce. Nella specie umana l'inibizione del recettore per il GnRH determina una riduzione dose-dipendente del rilascio di ormone luteinizzante (LH) e di ormone follicolo-stimolante (FSH) dall'ipofisi anteriore. Di conseguenza, le concentrazioni di LH e FSH in circolo vengono ridotte. La riduzione delle concentrazioni di FSH impedisce la crescita e lo sviluppo dei follicoli, riducendo cosí la produzione di estrogeno. La prevenzione del picco di LH inibisce l'ovulazione e lo sviluppo del corpo luteo, precludendo la produzione di progesterone.

L'estradiolo (E2) e' uguale all'ormone prodotto per via endogena ed e' un potente agonista dei sottotipi di recettore nucleare degli

estrogeni (ER). L'estradiolo somministrato per via esogena allevia i sintomi associati a uno stato ipoestrogenico come i sintomi vasomotori e la perdita di densità minerale ossea.

Il noretisterone acetato (NETA) è un progestinico sintetico. Poiché gli estrogeni promuovono la crescita dell'endometrio, gli estrogeni non contrastati aumentano il rischio di iperplasia endometriale e cancro. L'aggiunta di un progestinico riduce il rischio di iperplasia endometriale indotto da estrogeni nelle donne non sottoposte a isterectomia.

Il razionale di questa associazione di principi attivi, si basa sul concetto di «soglia estrogenica» per un ottimale bilancio rischio/beneficio nel trattamento medico dei fibromi uterini sintomatici. Grazie alla combinazione ottimale di un GnRH antagonista (40 mg) e E2/NETA (1 mg/0.5 mg), si mantiene una concentrazione di estrogeni sufficiente per limitare gli effetti e i sintomi di ipoestrogenismo che si avrebbero con il solo antagonista (assenza di vampate di calore, protezione della massa ossea) ed inoltre tale concentrazione risulta nella «soglia», ossia ottimale, rispetto alle concentrazioni di estradiolo, che possano invece provocare un'attività di stimolo del fibroma stesso e quindi la conseguente sintomatologia (29).

L'efficacia e la sicurezza dell'associazione GnRH antagonista + E2/NETA (Ryeqo®) sono state prevalentemente dimostrate in due studi clinici multicentrici di Fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (LIBERTY 1 e LIBERTY 2). Dopo la somministrazione di relugolix, assunto una volta al giorno alla dose di 40 mg si sono osservate riduzioni rapide e dose-dipendenti delle concentrazioni plasmatiche di LH, FSH ed estradiolo in circolo; si è inoltre osservata una riduzione, sin dalla prima valutazione (Settimana 4), della perdita di sangue mestruale (MBL) rispetto al basale anche se non è stata dimostrata una riduzione delle dimensioni dei fibromi. In un singolo studio di coorte in donne sane in premenopausa a cui è stato somministrato il GnRH antagonista + E2/NETA una volta al giorno si è osservata la soppressione della crescita follicolare per tutto il periodo di trattamento e l'inibizione dell'ovulazione nel 100% delle donne. (30).

L'associazione GnRH antagonista + E2/NETA ha un'efficacia contraccettiva dopo almeno un mese di assunzione. Le donne in età fertile devono essere avvertite che l'ovulazione ritornerà rapidamente dopo l'interruzione del trattamento.

Sulla base delle evidenze disponibili si raccomanda il trattamento fino ad un massimo di 24 mesi continuativi dei sintomi da moderati a severi dei fibromi uterini in donne adulte in età fertile quando il trattamento chirurgico non rappresenti l'opzione di scelta sulla base di una valutazione clinica individuale. La possibilità di considerare ulteriori cicli di trattamento potrebbe essere considerata in base alla valutazione clinica.

#### Particolari avvertenze

Gli analoghi GnRH 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 GnRH 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 (28). 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 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

comorbidita' cardiovascolari gia' prima dell'inizio del trattamento ormonale (29). Tali evidenze impongono la necessita' di valutare con attenzione il rischio cardiovascolare del singolo paziente candidato a questo tipo di terapie, anche perche' l'eta' sempre piu' 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 tessutale indotto dalla terapia ormonale induce una importante accelerazione della perdita di massa ossea ed aumenta rapidamente il rischio di fratture (24). L'entita' 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, e' stata proposta la concomitante somministrazione di un progestinico da solo o in associazione ad 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 (31).

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 funzionalita' epatica.

E' fondamentale attenersi alle indicazioni e avvertenze/controindicazioni riportate nel riassunto caratteristiche del prodotto della specialita' 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.

L'associazione GnRH antagonista + E2/NETA deve essere prescritta solo dopo un'attenta diagnosi. Prima dell'inizio o della ripresa dell'associazione GnRH antagonista + E2/NETA deve essere acquisita un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare), deve essere misurata la pressione arteriosa e deve essere condotto un esame obiettivo guidato dalle controindicazioni e dalle avvertenze per l'uso. Durante il trattamento devono essere svolti dei controlli periodici secondo la prassi clinica standard. Si devono informare le donne circa la necessita' di comunicare al proprio medico qualsiasi cambiamento dovesse verificarsi a carico delle mammelle. In accordo con le procedure di screening attuali e con le singole necessita' cliniche delle pazienti si deve procedere ad indagini, ad es. la mammografia.

Il trattamento con un GnRH antagonista puo' comunque comportare, in alcuni casi, un rischio di perdita ossea; infatti in alcune donne trattate con l'associazione GnRH antagonista + E2/NETA, che avevano una densita' minerale ossea (BMD) normale all'inizio del trattamento, e' stata segnalata una perdita ossea variabile dal 3 all'8%. Prima di iniziare il trattamento devono quindi essere presi in considerazione i benefici e i rischi della terapia nelle pazienti con anamnesi di frattura da trauma lieve o di altri fattori di rischio per osteoporosi o perdita ossea. In questi pazienti si raccomanda inoltre di effettuare un'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) prima dell'avvio del trattamento con l'associazione GnRH antagonista + E2/NETA.

Inoltre si consiglia una scansione DXA dopo le prime 52 settimane di trattamento per verificare che la paziente non abbia un grado indesiderato di perdita BMD, che superi il beneficio del trattamento con l'associazione GnRH antagonista + E2/NETA.

La presenza nel farmaco di estradiolo e noeretisterone acetato (E2/NETA) utilizzati per contrastare lo stato menopausale indotto costituisce a tutti gli effetti una Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS). Si dovrà quindi tener conto, nell'utilizzo del farmaco, del rischio di tromboembolia venosa (TEV) e tromboembolia arteriosa (TEA). Inoltre particolare attenzione dovrà essere rivolta alla possibile insorgenza di iperplasia/carcinoma endometriale e carcinoma mammario (32-33).

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. A tal fine, agli operatori sanitari è richiesto di segnalare, in conformità con i requisiti nazionali, qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza.

Parte di provvedimento in formato grafico