

ESTRATTO



Volume 24 - Numero 10
Ottobre 2011
ISSN 0394-9303

Notiziario

dell'Istituto **S**uperiore di **S**anità

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita: la scheda web di segnalazione

E. Agazio, C. Fazzini, D. Rotondi, P. Roazzi, F. Pricci

Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale - 70% - DCB Roma



www.iss.it

IL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA: LA SCHEDA WEB DI SEGNALAZIONE



Elvira Agazio¹, Cristina Fazzini¹, Daniela Rotondi¹, Paolo Roazzi² e Flavia Pricci¹

¹Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, ISS

²Settore Informatico, ISS

RIASSUNTO - Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) (www.iss.it/rnoc) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) raccoglie le segnalazioni relative al trattamento con ormone somatotropo provenienti dai Centri autorizzati dalle Regioni e ha lo scopo di esercitare la sorveglianza epidemiologica nazionale su tale terapia. La normativa, che ha istituito questa banca dati, nasce dalla necessità di evitare un uso incontrollato di tale farmaco, che può determinare conseguenze dannose per la salute e notevole spreco di risorse. L'RNAOC si propone, quindi, come uno strumento unico e indispensabile per fornire informazioni clinico-epidemiologiche, farmacologiche ed economiche sulla terapia con ormone somatotropo a livello nazionale, che, a loro volta, possono fornire uno strumento epidemiologico e di ricerca in grado di rispondere ai numerosi interrogativi aperti su tale trattamento. Al fine di implementare la copertura, la completezza e la esaustività dell'RNAOC, l'ISS ha attivato dal luglio 2010 la segnalazione delle prescrizioni attraverso una scheda web dedicata. A giugno 2011 sono stati contattati tutti i referenti regionali e 14 Regioni hanno inviato la mappatura dei Centri Prescrittori e i nominativi dei relativi responsabili; 108 unità operative hanno avuto accesso alla scheda web.

Parole chiave: ormone della crescita; Registro Nazionale; farmacovigilanza

SUMMARY (*Growth Hormone Treatment in Italy: the National Registry*) - The Italian National Registry of Growth Hormone (GH) Treatment (www.iss.it/rnoc) records all the cases of subjects treated with GH therapy, through the notifications by the specialist clinical units. This information flow is based on a legal provision which defines precise features for prescribing GH treatment. The aim of the Registry is to survey the correctness and adequacy of GH therapy, and to avoid that inaccurate prescriptions could cause dangerous consequences for health and/or resource waste. The National Registry provides a unique and useful tool for pharmacoepidemiological survey, recording clinical data, and pharmaceutical expenditure about GH therapy. Furthermore, the Registry represents an extraordinary resource for studying several aspects of this treatment, such as safety in a large population or efficacy in patient subpopulations. To increase the efficiency of epidemiological data collection, a new software, introduced in 2010, allows RNAOC to receive data from all clinical units and enables the Regions to control what is under their jurisdiction. By now all the Regional Representatives have been contacted in order to communicate the authorized Specialist Centers, so that the national map now available refers to the clinical units in fourteen Regions. By June 2011, 108 clinical units have been enabled at inserting data.

Key words: growth hormone; Italian National Registry; pharmacoepidemiological survey

flavia.pricci@iss.it

Il deficit di ormone della crescita (Growth Hormone, GH), condizione clinica causata dalla carenza dell'ormone, è caratterizzato da un ridotto accrescimento staturale nei bambini e da un aumento di grasso corporeo con riduzione della quota muscolare nell'adulto. La terapia con GH nei pazienti deficitari ha carattere sostitutivo e prevede la somministrazione per via sottocutanea di sera in modo da mimare i picchi fisiologici notturni (1).

Il deficit di GH e i pazienti in trattamento con il GH sostitutivo sono poco studiati in letteratura da un punto di vista epidemiologico. La principale causa di

questa lacuna va ricercata nella scarsa disponibilità di basi dati strutturate, cui fare riferimento, dalle quali ottenere dati attendibili e che rendano disponibili le informazioni sui pazienti in trattamento e sul loro follow-up clinico-auxologico.

In particolare, sono pochi gli studi che hanno valutato l'efficacia del trattamento in relazione al raggiungimento dell'altezza finale, rispetto alla popolazione non trattata, e sono limitati ai pazienti con sindrome di Turner, Small for Gestational Age (SGA) e con bassa statura idiopatica (per i quali la terapia con GH è stata autorizzata in USA e non in Europa) ►



(2, 3), mentre negli adulti l'efficacia del trattamento è dimostrata dallo studio di parametri metabolici e della qualità della vita (4).

Le difficoltà di valutazione dell'efficacia nascono dalla notevole variabilità dei parametri auxologici di riferimento, che varia in base all'etnia ma anche alle condizioni ambientali e nutrizionali, rendendo necessari studi su ampi numeri di pazienti trattati.

Riguardo al tema della sicurezza, gli studi finora condotti sono perlopiù a breve termine e si sono focalizzati sul rischio di un aumento della mortalità per cancro (colon-retto, morbo di Hodgkin o recidive neoplastiche) rispetto alla popolazione generale (5, 6).

Da qui la necessità di attivazione e di implementazione delle attività del Registro Nazionale Ormone della Crescita (RNAOC) (www.iss.it/rnoc), strumento epidemiologico che permetterà di valutare la distribuzione del deficit di GH e di attuare una sorveglianza del trattamento in termini di informazioni cliniche e farmacologiche, utili sia a fini medici sia per il controllo della spesa farmaceutica.

Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita e nota AIFA 39

L'RNAOC è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sulla base del parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità in data 26 gennaio 1989 e l'operatività è regolata dal DM del 29 novembre 1993 (7), che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, al fine di evitare che un uso

incontrollato delle stesse possa determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse. Queste disposizioni sono periodicamente aggiornate e attualmente è in vigore la Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) pubblicata il 18 novembre 2010 (8), che con la nota 39 indica la limitazione di prescrivibilità, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione della terapia con ormone della crescita.

Tale nota ribadisce l'incarico all'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale attraverso l'adozione di un Registro informatizzato, cui abbiano accesso i centri clinici e gli organismi di controllo regionali, e introduce, inoltre, il concetto che *“la compilazione del Registro da parte dei Centri prescrittori è necessaria ed indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN”*.

La Determinazione AIFA ha, inoltre, introdotto la prescrivibilità di terapie a base di ormone della crescita anche in pazienti con diagnosi di SGA, previa verifica e autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla farmacovigilanza relativa a tale trattamento o alla Commissione istituita presso l'ISS, competente nelle richieste provenienti da Centri autorizzati situati in Regioni in cui tale Commissione non sia stata istituita.

L'ISS ha quindi proceduto alla nomina dei componenti di tale Commissione con un Decreto del Presidente in data 7 aprile 2010. La Commissione, a giugno 2011, ha esaminato 36 richieste e autorizzato al trattamento 24 soggetti con diagnosi di SGA.

Scheda web di segnalazione

L'attività di registrazione dell'RNAOC avveniva attraverso l'invio della scheda di segnalazione (www.iss.it/SITE/GH) per posta ordinaria da parte dei Centri prescrittori. Tutte le comunicazioni giunte al Registro Nazionale dalla fine degli anni '80 sono state inserite in un sistema informatizzato e l'analisi di questi dati ha dimostrato un flusso discontinuo delle segnalazioni e incompletezza dei dati inviati, aspetti che rendono impossibile la farmacovigilanza su tale trattamento (1).

Si è, quindi, reso necessario modificare le procedure di segnalazione allo scopo di ottenere dati completi, sia in termini di copertura che di adeguatezza e a tale scopo è stata progettata, da parte del Gruppo di Lavoro RNAOC-ISS in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA.

Tale scheda consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici relativi a soggetti in trattamento con GH da parte dei Centri Prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza, e l'attività di farmacovigilanza regionale e nazionale. In particolare, l'informatizzazione e la standardizzazione dei dati permette un inserimento dei dati facilitato e guidato da parte dei Centri specializzati, e consente l'elaborazione dei dati immessi e la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale. Le informazioni inviate sono, infatti, archiviate e utilizzate per l'esercizio della farmacovigilanza a livello nazionale e messe a disposizione delle autorità regionali, per quanto di loro competenza.

Aspetti generali

La scheda web prevede accessi riservati con diversi profili di autorizzazione ed è organizzata in due parti, una di gestione di centri e utenti e l'altra dedicata all'inserimento dei dati relativi al trattamento con GH sostitutivo.

Ogni utente ha la possibilità di inserire e gestire le informazioni relative ai pazienti in trattamento presso la propria unità operativa, compilando i campi contenuti nella scheda stessa. Alcuni dei campi della scheda web sono obbligatori, in base alle condizioni previste dalla determinazione AIFA e alla necessità di consentire le attività di farmacovigilanza, e su alcuni di essi sono inoltre attivi dei controlli interni, allo scopo di favorire l'esatta compilazione dei campi.

I dati, inviati e archiviati sotto chiave di criptazione, sono visualizzabili dall'Unità Operativa che ha in carico il paziente e dalla Regione di riferimento.

Accessi alla scheda web

La scheda web dell'RNAOC è attiva dal luglio 2010 e l'accesso all'applicativo avviene mediante credenziali, attraverso una sezione dedicata del sito web (www.iss.it/rnaoc), rispettando i criteri di sicurezza e di protezione dei dati sensibili nel rispetto del DLvo 196/2003 (9).

Le strutture afferenti all'RNAOC sono distinte in Centri Prescrittori, che comprendono una o più Unità Operative (UO), e Regioni, che comprendono la Commissione Regionale e le figure amministrative. A queste strutture sono associati diversi profili di accesso (Supervisore, Esaminatore, Utente) in relazione alle autorizzazioni corrispondenti. I pazienti sono associati all'UO del Centro Prescrittore, in modo da consentire la corretta gestione clinica.

A giugno 2011, in seguito alla richiesta di segnalare i centri autorizzati rivolta a tutte le Regioni, sono stati mappati i Centri Prescrittori di 14 Regioni con i relativi Responsabili di UO e sono stati abilitati 99 Centri, 108 UO e creati 126 accessi all'RNAOC con il profilo di Supervisore e 27 con il profilo di Utenti.

Struttura della scheda web

Il Registro web permette la segnalazione di ingressi in terapia, follow-up e sospensione, temporanea o definitiva, della terapia con GH.

La scheda è suddivisa in una parte contenente le informazioni anagrafiche (scheda paziente) e una parte con le informazioni cliniche relative al paziente stesso (scheda visita) ed è stata organizzata come cartella clinica al fine di consentire l'inserimento dei dati utili per la completa gestione clinica del paziente.

La scheda paziente contiene i dati anagrafici e le visite del paziente e viene visualizzata ad ogni visita.

La scheda visita riporta i dati anagrafici già immessi nella sezione "Dati paziente" ed è organizzata nelle sottosezioni: Residenza, Anamnesi, Esame obiettivo, Esami, Diagnosi, Altri deficit ipofisari, Terapia, Patologie intercorrenti/Eventi, Sospensione Trattamento. All'interno di ogni visita è possibile l'inserimento di dati anche in accessi successivi, allo scopo di rendere la procedura più snella e adatta alla realtà ambulatoriale.

Quando la scheda visita è completa dei dati obbligatori e, in particolare, della prescrizione della terapia a base di GH, può essere inviata all'RNAOC come segnalazione di terapia oppure come richiesta di autorizzazione al trattamento alla Commissione Regionale o all'ISS, nei casi in cui sia necessaria. La scheda inviata non può più essere modificata poiché contiene le informazioni relative al trattamento prescritto.

Considerazioni finali

Lo studio del deficit di ormone somatotropo e del suo trattamento è reso difficile soprattutto dalla mancanza di basi dati sia a livello internazionale che nazionale sufficientemente complete, da cui trarre le informazioni utili necessarie per valutare, in particolare, efficacia e sicurezza.

L'RNAOC, grazie alla copertura totale del territorio nazionale e al rapporto con i centri abilitati alla prescrizione di GH, può rappresentare lo strumento ►



per un adeguato monitoraggio clinico-epidemiologico di questo trattamento e della relativa sorveglianza farmacologica.

In particolare, l'informatizzazione dell'RNAOC, attraverso la modalità di raccolta sistematica di dati inerenti a pazienti identificabili, oltre a evitare usi impropri e non giustificati, consente l'armonizzazione e il confronto standardizzato fra diverse realtà, indipendentemente dalla struttura e dalla collocazione geografica, garantisce l'immediata fruibilità dei dati inseriti, segue nel tempo una coorte di pazienti trasformando l'atto assistenziale in strumento per studi di ricerca a lungo termine.

È importante, inoltre, sottolineare il ruolo dell'RNAOC come coordinamento e supporto alle attività di farmacovigilanza deputate alle Regioni, con le funzioni aggiuntive della possibilità di elaborare dati a livello nazionale, condizione necessaria considerando che il deficit di GH rappresenta una patologia non frequente, e di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso che potrebbero non emergere a livello locale.

La funzione dell'RNAOC come strumento di formazione e informazione è parte integrale di queste attività e si estrinseca attraverso l'organizzazione di giornate di formazione e informazione, in cui vengono coinvolte tutte le realtà interessate a questo tema. Come esempio di tali interazioni è stato organizzato di recente un incontro in collaborazione con il Registro Regionale del Piemonte, in occasione dei 10 anni di attività di questo attivissimo Registro Regionale. Tra queste attività rientrano anche corsi di formazione finalizzati alla raccolta dei dati e all'utilizzo della scheda web, che l'RNAOC prevede di realizzare nelle Regioni che ne faranno richiesta. ■

Riferimenti bibliografici

1. Pricci F, Fazzini C, et al. Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita. *Not Ist Super Sanità* 2006;19(5):3-8.
2. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5197-204.
3. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, et al. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1992-7.
4. Maison P, Griffin S, Maison P, et al. Metaanalysis of Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trials. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(5):2192-9.
5. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, et al. Risk of cancer in patients treated pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* 2002;360:273-7.
6. Ergun-Longmire B, Mertens AC, Mitby P, et al. Growth hormone treatment and risk of second neoplasms in the childhood cancer survivor. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3494-8.
7. Italia. Decreto Ministeriale 29 novembre 1993. Disposizioni volte a limitare l'impiego di specialità medicinali a base di ormone somatotropo. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 290, 11 dicembre 1993.
8. Italia. Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270, 18 novembre 2010.
9. Italia. Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196. Codice in materia di protezione dei dati personali. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 123, 29 luglio 2003.

III Convegno annuale

Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia

Istituto Superiore di Sanità
30 novembre 2011

Obiettivi del Convegno:

- presentare i risultati dell'RNAOC a un anno dall'attivazione della scheda web;
- aggiornare sugli aspetti relativi alla farmacovigilanza nel trattamento con GH;
- permettere un confronto tra le esperienze cliniche e amministrative per il trattamento con GH nei casi fuori nota AIFA.