

DETERMINA 19 giugno 2014

Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determina del 29 luglio 2010 (Determina n. 616/2014).

NOTA 39 AIFA Ormone della crescita (somatotropina)

ALLEGATO 1

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

PRIMI 2 ANNI DI VITA

Al di sotto di 2 anni di vita non è necessario praticare i test farmacologici se la RMI ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi **associata** a quella del peduncolo o/e della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia.

ETÀ EVOLUTIVA

bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico - auxologici e di laboratorio:

I: Parametri clinico - auxologici:

a) statura ≤ -3 DS

oppure

b) statura ≤ -2 DS e velocità di crescita/anno $< -1,0$ DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno nei bambini di età superiore a due anni.

oppure

c) statura $< -1,5$ DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi.

d) velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS);

oppure

e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico;

associate a

II: Parametri di laboratorio:

a) risposta di GH < 8 $\mu\text{g/L}$ a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti

b) risposta di GH < 20 $\mu\text{g/L}$ nel caso il test impiegato sia GHRH + arginina

Altre condizioni in cui è ammesso il trattamento con rGH in età pediatrica:

- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;
- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
- soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, geneticamente dimostrata, normale funzionalità respiratoria e non affetti da obesità severa (definita con BMI $> 95^{\circ}$ centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante polisonnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva;
- soggetti con alterata funzione del gene SHOX, geneticamente dimostrata;
- bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA - Small for Gestational Age).

Per poter accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:

- peso alla nascita ≤ -2 DS ($<3^{\circ}$ centile) per l'età gestazionale, basato sulle tavole di Bertino

e/o

- lunghezza alla nascita -2 DS secondo le tavole di Bertino;
- età al momento dell'inizio della terapia con GH uguale o superiore ai 4 anni
- statura inferiore o uguale a $-2,5$ DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile.

ETÀ DI TRANSIZIONE

Viene definita età di transizione quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni.

Al raggiungimento della statura definitiva **non è più indicata la terapia** con GH nelle seguenti patologie:

- sindrome di Turner;
- insufficienza renale cronica
- soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA)
- soggetti con alterata funzione del gene SHOX

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie:

- deficit di GH causato da mutazione genetica documentata
- panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la sindrome di Prader Willi.

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:

- 1) risposta di GH <6 $\mu\text{g/L}$ dopo ipoglicemia insulinica (ITT);

oppure

- 2) risposta di GH <19 $\mu\text{g/L}$ dopo test farmacologico con GHRH + Arginina.

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH nei soggetti con sindrome di Prader Willi può essere proseguita se presentano: a) tre deficit ipofisari associati; b) risposta di GH dopo test farmacologico con GHRH + arginina <4.1 $\mu\text{g/L}$ dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH.

ETÀ ADULTA

E' indicata la terapia con rGH in pazienti adulti (con BMI <29.9 kg/m^2), con età maggiore di 25 anni, se presentano un picco di GH dopo test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) <3 $\mu\text{g/L}$ oppure dopo test GHRH + arginina <9 $\mu\text{g/L}$; per pazienti obesi (BMI >30 kg/m^2) il picco di GH dopo GHRH + arginina dovrà essere <4 $\mu\text{g/L}$.

Per

- a) ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);
- b) ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan.
- c) pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata.

Background (Motivazioni e criteri applicativi)

Età evolutiva

In soggetti con statura < -3 DS oppure statura < -2 DS e velocità di crescita/anno < -1 DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata con le stesse modalità a distanza di almeno 6 mesi e con normale secrezione di GH, la terapia può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH in base alle più recenti acquisizioni scientifiche in materia. Il dosaggio non dovrà superare 50µg/kg/die (raccomandazione EMA). Nei casi autorizzati dalla Commissione regionale, ma non compresi nelle indicazioni contenute nella presente nota AIFA, l'uso è da ritenersi *off-label* ed è, pertanto, soggetto alla normativa in materia.

Nei soggetti con deficit isolato di GH, senza anomalie neuro-radiologiche e in assenza di mutazioni genetiche, è consigliabile effettuare il re-testing durante il periodo puberale, prima del raggiungimento della statura definitiva.

Età adulta

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un quadro clinico sindromico che comprende un peggioramento della qualità di vita misurato con test psicometrici validati, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un peggioramento del metabolismo lipidico, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari che precocemente possono portare a morte questi pazienti.

Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai casi nei quali vi sia un severo deficit di GH all'interno di un appropriato contesto clinico e dimostrato secondo i parametri sopra riportati.

Il test GHRH + arginina e il test ITT sono considerati parimenti test di prima scelta sulla base di estesi studi consegnati alla letteratura e riconosciuti a livello di Consensus Conference Internazionali. E' raccomandato che questi test siano usati con riferimento a limiti di normalità specifici per ognuno dei test (vedi sopra).

Il rigoroso rispetto di tali criteri clinici ed ormonali esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Sorveglianza

L'Istituto Superiore di Sanità è incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (GH) in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. La registrazione delle prescrizioni è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto Superiore di Sanità provvederà a redigere un rapporto e ad inviarlo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e alla Conferenza degli Assessori alla Sanità delle Regioni e Province autonome.

Bibliografia

1. Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. Trends Endocrinol Metab 2004;15:252-58.
2. Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. J Endocrinol Invest 2003; 26: 54-63.
3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3990-93.
4. Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone Ped Research 2005;57: 216-22.
5. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. Lancet 2004;363:1977-87.
6. Bertino et al. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared With Other European Studies J.Pediatr Gastroenterol Nutrition 2010; 51: 353-61
7. Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. J Endocrinol Invest 2004; 27: 496-509.
8. Rosilio M et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. Eur J End 2005; 152: 835-43

9. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormonedeficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002;12: 323-41.
10. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2005 Feb;152(2):165-70. Review.
11. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology*, 2005; 152: 589-96.
12. Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. *Eur J Endocrinol*. 2007 Dec; 157(6): 695-700.
13. Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol*. 2007 Dec;157(6): 701-8.
14. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res*. 2008 Feb;18(1):1-16. Epub 2007 Sep 4. Review.
15. Wit JM et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Hormone and IGF research* 18:89-110, 2008
16. Deal CL, Tony M, Höybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):E1072-87. doi: 10.1210/jc.2012-3888. Epub 2013 Mar 29. Review.
17. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1587-609. doi: 10.1210/jc.2011-0179.
18. Marostica E, Grugni G, De Nicolao G, Marazzi N, Crinò A, Cappa M, Sartorio A. The GHRH + arginine stimulated pituitary GH secretion in children and adults with Prader-Willi syndrome shows age- and BMI-dependent and genotype-related differences. *Growth Horm IGF Res*. 2013 Dec;23(6):261-6. doi: 10.1016/j.ghir.2013.09.004. Epub 2013 Sep 19.
19. Ibba A, Pilia S, Feltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, Radetti G, Zucchini S, Maghnie M, Cappa M, Loche S. Accuratezza dei test da stimolo nella diagnosi del deficit di GH in bambini ed adolescenti con bassa statura. XIX Congresso della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), Bari 21-23 novembre 2013
20. Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH-releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol*. 2005 Aug;153(2):257-64.
21. Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, Camanni F, Ghigo E. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 May;83(5):1615-8.
22. Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 May;87(5):2067-79.
23. Cook D, Yuen K, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients – 2009 update. *End Pract* 15: 1, 2009.
24. Ho K. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 157: 695, 2007.
25. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1587, 2011.