



# RAPPORTI ISTISAN 15|31

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

## **Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014)**

A cura di F. Pricci, E. Agazio e M. Villa



EPIDEMIOLOGIA  
E SANITÀ PUBBLICA



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia:  
rapporto annuale del Registro Nazionale  
degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014)**

A cura di Flavia Pricci, Elvira Agazio e Marika Villa  
*Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN  
15/31**

Istituto Superiore di Sanità

**Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014).**

A cura di Flavia Pricci, Elvira Agazio e Marika Villa  
2015, iii, 93 p. Rapporti ISTISAN 15/31

L'Istituto Superiore di Sanità è incaricato della farmacovigilanza nazionale relativa alle prescrizioni di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) attraverso un registro nazionale. Dal 2004 questa attività è regolamentata dalle "Note per l'utilizzo dei Farmaci" dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che, con la Nota 39, disciplinano la rimborsabilità della terapia con GH e prevedono l'informatizzazione del Registro stesso e la produzione di un rapporto annuale. Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) informatizzato si basa sia su una piattaforma web, che consente la segnalazione online della prescrizione di terapia a base di GH da parte dei centri accreditati, sia sulla connessione con altri database locali, in base alle disposizioni regionali. Il RNAOC informatizzato si propone come uno strumento unico e indispensabile per fornire informazioni complete sugli aspetti clinico-epidemiologici, farmacologici ed economici della terapia con GH, sia a livello nazionale che locale, e sugli interrogativi scientifici ancora aperti. La disponibilità di dati nazionali consente, infatti, di superare le problematiche connesse alla rarità del trattamento e alla eterogeneità dei soggetti trattati che lasciano aperti importanti quesiti di sicurezza ed efficacia. Come ogni anno, questo volume costituisce il rapporto annuale del registro, raccogliendo le attività del RNAOC e delle Commissioni Regionali per il GH, e aggiornamenti sulla tematica del trattamento con ormone della crescita.

*Parole chiave:* Ormone della crescita; Registro Nazionale; Farmacovigilanza

Istituto Superiore di Sanità

**Growth hormone treatment in Italy: annual report of the National Register of Growth hormone therapy (2014).**

Edited by Flavia Pricci, Elvira Agazio and Marika Villa  
2015, iii, 93 p. Rapporti ISTISAN 15/31 (in Italian)

The Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) is in charge of the national pharmacovigilance on the use of Growth Hormone (GH) therapy, by means of a national register collecting all the medical prescriptions. Since 2004, this activity has been regulated in the "Notes for the use of drugs" managed by the Italian Medicines Agency (AIFA), which, in the Note #39, regulate the reimbursement of GH therapy and require the computerization of the register itself and the production of an annual report of activities. The computerized National Register of Growth Hormone therapy (*Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita*, RNAOC) relies on a web platform that enables online reporting of GH-prescription therapy by the regional accredited centers. In addition, the already active regional databases could send the data useful for the national pharmacovigilance system to the central database. The computerized RNAOC represents a unique and indispensable tool to provide comprehensive clinical, epidemiological, pharmacological and economic aspects of GH therapy, both at national and local level. This approach could provide data for answering the scientific questions that are still open. In fact, the availability of national data allows overcoming the problems related to the rarity and heterogeneity of the treated patients with the consequent important questions on safety and effectiveness. As every year, this volume represents the annual report of RNAOC, collecting the activities of RNAOC and of the Regional Commissions for the GH and updates about this treatment and its management.

*Key words:* Growth hormone; Italian National Register; Pharmacoepidemiological survey

Si ringraziano Francesca Latini e Matilde Bocci per il prezioso lavoro di supporto tecnico-editoriale.

Per informazioni su questo documento scrivere a: [rnaoc@iss.it](mailto:rnaoc@iss.it)

Il rapporto è accessibile online sul sito di questo Istituto: [www.iss.it](http://www.iss.it)

Citare questo testo come segue:

Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/31).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*  
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*  
Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



# INDICE

## **Premessa**

*Flavia Pricci* ..... iii

## **La Nota AIFA 39 del 2014**

*Flavia Pricci, Marika Villa, Daniela Rotondi* ..... 1

## **A supporto delle attività delle commissioni regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. Documento congiunto**

*Flavia Pricci, Pietro Panei, Alberto Borraccino, Franco Cavallo, Aldo Ravaglia, Marco Cappa,  
Piernicola Garofalo, Gianluca Aimaretti, Annamaria Colao, Ezio Ghigo, Gaetano Lombardi,  
Gianni Bona, Fabio Buzi, Sandro Loche, Mohamad Maghnie, Laura Mazzanti,  
Sergio Bernasconi, Brunetto Boscherini, Stefano Cianfarani, Giuseppe Saggese* ..... 7

## **Elaborazioni delle segnalazioni di terapia con GH al Registro web**

*Flavia Pricci, Elvira Agazio, Cristina Fazzini, Daniela Rotondi* ..... 18

## **Criteri regionali di accreditamento dei Centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita**

*Elvira Agazio, Flavia Pricci* ..... 29

## **Corso di formazione a distanza sull'utilizzo della piattaforma web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita**

*Daniela Rotondi, Marika Villa, Flavia Pricci, Donatella Barbina,  
Debora Guerrera, Alfonso Mazzaccara* ..... 49

## **Regione Abruzzo**

*Giovanni Farello* ..... 51

## **Regione Basilicata**

*Antonella Angione* ..... 52

## **Regione Calabria**

*Giuseppe Raiola, Giuseppe Romano, Maria Concetta Galati,  
Massimo Barreca, Valentina Talarico* ..... 54

## **Regione Emilia Romagna**

*Ilaria Mazzetti, Marco Bensa, Sergio Bernasconi, Vincenzo De Sanctis,  
Maurizio Nizzoli, Cristina Puggioli, Vincenzo Rochira, Stefano Zucchini* ..... 57

## **Regione Friuli-Venezia Giulia**

*Franco Grimaldi, Francesca Tosolini, Erica Zimarelli* ..... 59

<b>Regione Lazio</b>	
<i>Valeria Desiderio</i> .....	60
<b>Regione Lombardia</b>	
<i>Gedeone Baraldo, Ida Fortino, Alberto Strada</i> .....	62
<b>Regione Marche</b>	
<i>Stefano Sagratella</i> .....	65
<b>Regione Molise</b>	
<i>Maurizio Gasperi, Annamaria Macchiaroli</i> .....	68
<b>Regione Piemonte</b>	
<i>Franco Cavallo, Aldo Ravaglia, Alberto Borraccino, Giuseppe Migliaretti</i> .....	70
<b>Regione Puglia</b>	
<i>Maria Cristina Carbonara</i> .....	73
<b>Regione Sardegna</b>	
<i>Donatella Garau, Gabriella Sirigu, Sandro Loche</i> .....	75
<b>Regione Sicilia</b>	
<i>Claudia La Cavera, Daniela C. Vitale, Claudia Minore</i> .....	77
<b>Regione Toscana</b>	
<i>Giuseppe Saggese</i> .....	79
<b>Provincia Autonoma di Trento</b>	
<i>Riccardo Roni, Andrea Polverino, Vittoria Cauvin, Maria Enrica Cecchini</i> .....	86
<b>Regione Umbria</b>	
<i>Daniela Galeazzi, Mariangela Rossi</i> .....	89
<b>Regione Veneto</b>	
<i>Nella Augusta Greggio, Paola Facchin, Roberto Castello, Giovanna Scroccaro</i> .....	92

## PREMESSA

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dalla fine degli anni '80 in base al DL 30 ottobre 1987, n. 443, al parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità nelle sedute del 26 gennaio 1989, del 25 settembre e 23 ottobre 1991 e al successivo Decreto Ministeriale (DM) del 29 novembre 1993 (*Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 290 dell'11 dicembre 1993), che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita, *Growth Hormone* (GH) o anche *recombinant* GH (rGH).

Il Registro Nazionale è stato, in seguito, confermato nella sua attività dalle disposizioni della Commissione Unica del Farmaco, prima, e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dal 2004 ad oggi, attraverso le "Note per la rimborsabilità dei farmaci".

La Nota AIFA 39 dispone le condizioni cliniche per autorizzare il trattamento con GH e indica il Registro Nazionale, affidato all'ISS, come lo strumento per la sorveglianza epidemiologica nazionale relativa a tale trattamento. Prevede, inoltre, che il RNAOC sia strutturato sotto forma di registro informatizzato e che la sorveglianza epidemiologica nazionale si avvalga delle attività delle Commissioni Regionali, le quali effettuano il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello locale. Secondo le linee guida dei *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) americani, la sorveglianza epidemiologica è la "sistematica raccolta, archiviazione, analisi e interpretazione di dati, relativa ad un evento rilevante per la salute pubblica (*health-related event*), seguita da una diffusione delle informazioni a tutte le persone che le hanno fornite e a coloro che devono decidere di intraprendere eventuali interventi". Questa definizione implica la definizione dei dati e della loro modalità di raccolta, che deve essere effettuata mediante strumenti affidabili, validi e condivisibili, e la standardizzazione delle procedure, in modo da garantire l'uniformità, la confrontabilità e l'archiviazione delle informazioni raccolte. Infatti, l'elaborazione dei dati raccolti a livello nazionale permette di avere informazioni complete e corrette e di metterle a disposizione dei Centri prescrittori, delle Regioni e degli organi Centrali (AIFA e Coordinamento Assessori Regionali alla Salute), al fine di impostare eventuali interventi utili per la farmacovigilanza. Di conseguenza, la Nota AIFA 39 predispone che l'ISS rediga e sottoponga all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità un rapporto annuale sul trattamento con GH in Italia.

Il presente volume, quindi, raccogliendo i dati prodotti dal registro nazionale informatizzato, i contributi delle Commissioni Regionali per il GH e gli aggiornamenti scientifici in materia, rappresenta il rapporto annuale che il RNAOC invia alle autorità competenti previste dalla Nota dell'AIFA, procedura già adottata per i due anni precedenti, in concomitanza con l'attivazione del registro informatizzato. In particolare nel volume sono presenti contributi sull'aggiornamento della Nota 39 in vigore dal 5 luglio 2014, sul corso FAD (Formazione a Distanza) dedicato all'utilizzo della scheda web del RNAOC organizzato sulla piattaforma dell'ISS, un documento stilato da un gruppo di esperti sulla tematica delle richieste di autorizzazione al trattamento con GH, la revisione dei criteri di accreditamento regionale dei Centri autorizzati alla prescrizione di terapia a base di rGH, l'aggiornamento dei dati presenti nel database nazionale e i contributi delle Commissioni Regionali per il GH.

Flavia Pricci

*Responsabile Scientifico*

*del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita  
Dipartimento Biologia Cellulare e Neuroscienze*

*Istituto Superiore di Sanità, Roma*

## LA NOTA AIFA 39 DEL 2014

Flavia Pricci, Marika Villa, Daniela Rotondi

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Dal 2004, l’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) regola la rimborsabilità dei farmaci attraverso il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) tramite le “Note per l’uso appropriato dei farmaci”, pubblicate in *Gazzetta Ufficiale* (GU), che vengono periodicamente aggiornate dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) in base alle nuove conoscenze scientifiche. Nello specifico, la Nota AIFA 39 regola la rimborsabilità delle prescrizioni di medicinali a base di ormone della crescita (GH, *Growth Hormone* o ormone somatotropo), stabilendo i criteri diagnostici e la raccolta delle prescrizioni. La prima Nota AIFA 39 risale al 2004 (1), la Nota AIFA 39 attualmente in vigore è una Determinazione n. 616/2014 pubblicata in *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014 (2). La revisione della Nota AIFA 39 è stata sottoposta alla CTS dell’AIFA da un *panel* di esperti che hanno ritenuto opportuno chiedere un aggiornamento della Nota precedente, in considerazione delle nuove informazioni presenti nella letteratura scientifica.

Le differenze essenziali tra la Nota AIFA 39 attuale e la precedente (3) riguardano essenzialmente: modifiche nei criteri per l’accertamento diagnostico di alcune condizioni; tempi e condizioni di trattamento per specifiche diagnosi e l’abrogazione della necessità di autorizzazione della Commissione Regionale o all’Istituto Superiore di Sanità (ISS) per i bambini nati piccoli per l’età gestazionale (SGA, *Small for Gestational Age*). Nel dettaglio, riguardo alle diagnosi previste per le prime fasi di vita, è stato chiarito il termine età neonatale, definendo esattamente il riferimento ai primi due anni di vita. In questi casi non è necessario effettuare test farmacologici se sono presenti alterazioni ipofisarie alla risonanza magnetica (RM) in soggetti con decelerazione della velocità di crescita o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia (Figura 1).

Nota AIFA 39 del 2010 <i>Gazzetta Ufficiale</i> del 18 novembre 2010	Nota AIFA 39 del 2014 <i>Gazzetta Ufficiale</i> del 5 luglio 2014
ETÀ NEONATALE	PRIMI DUE ANNI DI VITA
<p>In individui con <b><u>evidenza neuroradiologica di malformazioni/lesioni ipotalamo ipofisarie e segni clinico-laboratoristici</u></b> compatibili con la diagnosi di panipopituitarismo congenito. Tale trattamento dovrebbe essere proseguito ininterrottamente almeno per i primi due anni di vita. Successivamente, previa interruzione della terapia con GH di durata non superiore a tre mesi, dovrebbe essere eseguita una rivalutazione del profilo auxologico, ormonale e laboratoristico finalizzata a determinare l’opportunità e la modalità della prosecuzione del trattamento GH.</p>	<p>Al di sotto di 2 anni di vita <b><u>non è necessario praticare i test farmacologici se la RMI ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi</u></b> 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.</p>

**Figura 1. Diagnosi previste per le prime fasi di vita: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014**

Per l'età evolutiva è confermata la prescrivibilità per la diagnosi di "Bassa statura da deficit di GH" definita da precisi parametri clinico-auxologici e di laboratorio.

I primi sono stati aggiornati con le recenti evidenze di letteratura, per cui i criteri sono stati espansi in 5 opzioni. Le differenze salienti riguardano il punto c) in cui è prevista l'introduzione della valutazione del target genetico.

Riguardo ai parametri di laboratorio da utilizzare per la diagnosi di "Bassa statura da deficit di GH" sono stati modificati i livelli di GH considerati come patologici sotto test farmacologici. Il precedente *cut-off* di GH < 10µg/L è stato abbassato a < 8µg/L in considerazione della recente letteratura scientifica che ha valutato l'introduzione del nuovo standard IS 98/574 (4). È stato anche eliminato il riferimento al test con GHRH (*Growth hormone - Releasing Hormone*) + piridostigmina (Figura 2).

Nota AIFA 39 del 2010 Gazzetta Ufficiale del 18 novembre 2010	Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014
<b>ETÀ EVOLUTIVA</b>	
BASSA STATURA DA DEFICIT DI GH definito da:	
<u>I: Parametri Clinico - Auxologici</u>	
<p>a) statura &lt; -3DS oppure statura &lt; - 2DS e velocità di crescita/anno &lt; - 1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità; <i>oppure</i></p> <p>b) velocità di crescita/anno &lt; - 2DS o &lt; - 1,5DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; 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); <i>oppure</i></p> <p>c) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto II.</p>	<p><b>a)</b> statura ≤ -3DS <i>oppure</i></p> <p><b>b)</b> statura ≤ - 2DS e velocità di crescita/anno &lt; - 1DS 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; <i>oppure</i></p> <p><b>c)</b> statura &lt; - 1,5 DS rispetto al <b>target genetico</b> e velocità di crescita/anno ≤ - 2DS o ≤ - 1,5DS dopo 2 anni consecutivi;</p> <p><b>d)</b> velocità di crescita/anno ≤ - 2DS o ≤ - 1,5DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura <b>e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita</b>; 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); <i>oppure</i></p> <p><b>e)</b> malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico.</p>
<u>II: Parametri di Laboratorio:</u>	
<p>a) risposta di GH ≤ <b>10 µg/L</b> a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti (la risposta ad un solo test farmacologico &gt;10 µg/L esclude la diagnosi di deficit di GH); <i>oppure</i></p> <p>b) risposta di GH &lt; 20 µg/L nel caso uno dei due test impiegati sia GHRH + arginina <b>o GHRH + piridostigmina.</b></p>	<p><b>a)</b> risposta di GH ≤ <b>8µg/L</b> a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti; <i>oppure</i></p> <p><b>b)</b> risposta di GH &lt; 20µg/L nel caso il test impiegato sia GHRH + arginina.</p>

**Figura 2. Diagnosi previste per il deficit di GH in età evolutiva: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014**

Le altre condizioni in cui è ammesso il trattamento con *recombinant* GH (rGH) in età pediatrica sono state confermate per quanto riguarda la sindrome di Turner, il deficit staturale nell'insufficienza renale cronica, la sindrome di Prader Willi (in cui sono state aggiornate le condizioni cliniche da tenere in considerazione) e nei soggetti con alterata funzione del gene SHOX (*Short stature Homeoboxcontaining*), geneticamente dimostrata. Per questi ultimi era stato emanato un comunicato AIFA in cui la CTS (27/28 ottobre 2010) esprimeva parere favorevole alla modifica delle indicazioni di un farmaco a base di rGH, prevedendo la rimborsabilità per il trattamento di pazienti con deficit staturale associato ad un'alterata funzione del gene SHOX, confermata dall'analisi del DNA. Riguardo ai soggetti nati piccoli per l'età gestazionale sono stati modificati criteri e modalità. Per i criteri sono state introdotte le tavole di "Bertino" come sistema di riferimento per la valutazione del peso della lunghezza alla nascita (quest'ultimo criterio non era, peraltro, presente nella Nota precedente). Inoltre è importante specificare che non è più prevista la necessità di richiedere l'autorizzazione della Commissione preposta (Figura 3).

Nota AIFA 39 del 2010 Gazzetta Ufficiale del 18 novembre 2010	Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014
<b>ETÀ EVOLUTIVA</b>	
ALTRE CONDIZIONI IN CUI È AMMESSO IL TRATTAMENTO DI RGH IN ETÀ PEDIATRICA:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;</li> <li>• deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;</li> <li>• soggetti prepuberi affetti dalla sindrome di Prader Willi (PWS), geneticamente dimostrata, con Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) &lt; 95°, normale funzionalità respiratoria, non affetti da sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno;</li> <li>• bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA Small for Gestational Age) con età uguale o superiore a 4 anni.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;</li> <li>• deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;</li> <li>• soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, geneticamente dimostrata, normale funzionalità respiratoria e <b><u>non affetti da obesità severa (definita con BMI &gt; 95° centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante polisonnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva.</u></b></li> <li>• soggetti con alterata funzione del gene SHOX, geneticamente dimostrata;</li> <li>• bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA Small for Gestational Age).</li> </ul>
<u>Criteria di accesso al trattamento con GH in individui nati SGA</u>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• peso alla nascita nei nati singoli <math>\leq -2</math>DS (&lt; 3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di Gagliardi e comunque &lt; 2500 gr;</li> <li>• età al momento della proposta di somministrazione del GH <math>\geq 4</math> anni.</li> <li>• statura <math>\leq -2,5</math>DS e velocità di crescita &lt; 50° centile;</li> <li>• <b>autorizzazione delle Commissioni Regionale preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio della appropriatezza del trattamento</b> (laddove non istituita sopperisce la Commissione apposita dell'ISS ndr).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• peso alla nascita <math>\leq -2</math>DS (&lt;3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle <b><u>tavole di Bertino;</u></b></li> <li><b><u>e/o</u></b></li> <li>• <b><u>lunghezza alla nascita <math>\leq -2</math>DS secondo le tavole di Bertino;</u></b></li> <li>• età al momento dell'inizio della terapia con GH <math>\geq 4</math> anni;</li> <li>• statura <math>\leq -2,5</math>DS e velocità di crescita &lt; 50° centile.</li> </ul>

**Figura 3. Condizioni dell'età pediatrica, diverse dal deficit di GH, in cui è ammesso il trattamento di GH: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014**

Il paragrafo dedicato all'età di transizione conferma le patologie in cui non è più indicata la prosecuzione della terapia prevista per l'età evolutiva. Le patologie in cui può essere proseguita la terapia prevista per l'età evolutiva sono confermate e si precisano le condizioni per i soggetti con sindrome di Prader Willi (presenza di 3 deficit ipofisari e risposta del GH < 4,1 µg/L al test GHRH + arginina dopo almeno un mese di sospensione della terapia con rGH). È confermato che può essere proseguita terapia con rGH anche nell'età di transizione nei soggetti con deficit di GH che presentino determinate risposte del GH ai test farmacologici (Figura 4).

Nota AIFA 39 del 2010 Gazzetta Ufficiale del 18 novembre 2010	Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014
<b>ETÀ DI TRANSIZIONE</b>	
AL RAGGIUNGIMENTO DELLA STATURA DEFINITIVA	
<b>non è più indicata</b> la terapia con GH nelle seguenti patologie:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sindrome di Turner;</li> <li>• insufficienza renale cronica;</li> <li>• <b>sindrome di Prader Willi</b>;</li> <li>• soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sindrome di Turner;</li> <li>• insufficienza renale cronica;</li> <li>• soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA);</li> <li>• <b>soggetti con alterata funzione del gene SHOX</b>.</li> </ul>
la terapia con GH <b>può essere proseguita</b> senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• deficit di GH causato da mutazione genetica documentata;</li> <li>• panipopituitarismo con difetto di secrezione ormonale multiplo di almeno tre ormoni ipofisari.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• deficit di GH causato da mutazione genetica documentata;</li> <li>• panipopituitarismo congenito o acquisito organico, <b>inclusa la sindrome di Prader Willi</b>.</li> <li>• Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH <b>nei soggetti con sindrome di Prader Willi può essere proseguita se presentano:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) <b>tre deficit ipofisari</b> associati;</li> <li>b) risposta di <b>GH</b> dopo test farmacologico <b>con GHRH + arginina &lt; 4,1 µg/L dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH</b>.</li> </ul> </li> </ul>
la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH <b>può essere proseguita</b> solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• risposta di GH &lt; 6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT); <i>oppure</i></li> <li>• risposta di GH &lt; 19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• risposta di GH &lt; 6µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT); <i>oppure</i></li> <li>• risposta di GH &lt; 19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina.</li> </ul>

**Figura 4. Diagnosi previste per l'età di transizione:  
differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014**

Nei soggetti adulti è stata introdotta la valutazione del BMI (*Body Mass Index*) e la sua relazione con la valutazione delle risposte del GH ai test di stimolo. Inoltre sono state definite con precisione le patologie in cui è prevista la rimborsabilità della terapia con rGH (Figura 5).

Nel paragrafo "Background" è precisata meglio la possibilità di chiedere l'autorizzazione della Commissione Regionale per il GH nei casi in età evolutiva in cui siano presenti i parametri clinico-auxologici a) e b) e normale secrezione di GH (Figura 6).

Nota AIFA 39 del 2010 Gazzetta Ufficiale del 18 novembre 2010	Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014
<b>ETÀ ADULTA</b>	
<p>È indicata la terapia con rGH in soggetti adulti, di età superiore a 25 anni, con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica &lt;3 µg/L o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, nei casi di:</p> <p>a) ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);</p> <p>b) ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari.</p>	<p>È indicata la terapia con rGH in pazienti adulti (<b>con BMI &lt;29.9 kg/m<sup>2</sup></b>), con età maggiore di 25 anni, se presentano un picco di GH dopo test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) &lt;3 µg/L oppure dopo <b>test GHRH + arginina &lt;9 µg/L; per pazienti obesi (BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup>) il picco di GH dopo GHRH + arginina dovrà essere &lt;4 µg/L</b>. Per:</p> <p><b>a)</b> ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);</p> <p><b>b)</b> ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, <b>da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan;</b></p> <p><b>c) <u>pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata.</u></b></p>

**Figura 5. Diagnosi previste per l'età adulta: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014**

Nota AIFA 39 del 2010 Gazzetta Ufficiale del 18 novembre 2010	Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014
<b>BACKGROUND (Motivazioni e criteri applicativi)</b>	
<p>In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), 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.</p>	<p>In soggetti con statura &lt; - 3DS oppure statura &lt; - 2DS e velocità di crescita/anno &lt; - 1DS rispetto alla norma per età e sesso, <b><u>misurata con le stesse modalità a distanza di almeno 6 mesi e con normale secrezione di GH</u></b>, 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. <b><u>Il dosaggio non dovrà superare 50 µg/kg/die</u></b> (raccomandazione EMA).</p>

**Figura 6. Background: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014**

Riguardo le attività del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), la Nota AIFA 2014 conferma sia la necessità di una raccolta nazionale informatizzata che la condizione della segnalazione di terapia come vincolante per la rimborsabilità del farmaco (Figura 7).

<b>Nota AIFA 39 del 2010</b> <i>Gazzetta Ufficiale</i> del 18 novembre 2010	<b>Nota AIFA 39 del 2014</b> <i>Gazzetta Ufficiale</i> del 5 luglio 2014
<b>Particolari avvertenze</b>	<b>Sorveglianza</b>
<p>L'Istituto Superiore di Sanità si fa carico della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (GH) in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Tali commissioni sono preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello locale e a tal fine hanno libero accesso ai dati relativi ai residenti della propria regione. La compilazione del Registro da parte dei Centri prescrittori è necessaria ed indispensabile 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 Regionali alla Sanità.</p>	<p>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.</p>

**Figura 7. Considerazioni sulla sorveglianza: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014**

## Bibliografia

1. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004. Revisione delle Note CUF. *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004, Suppl. Ordinario n. 162. Allegato 3 art 1 (parte 2).
2. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
3. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
4. Trainer PJ, Barth J, Sturgeon C, Wieringaon G. Consensus statement on the standardisation of GH assays. *Eur J Endocrinol* 2006;155:1-2.

## **A SUPPORTO DELLE ATTIVITÀ DELLE COMMISSIONI REGIONALI PER IL GH: DATI DALLA LETTERATURA SCIENTIFICA. DOCUMENTO CONGIUNTO**

Flavia Pricci (a), Pietro Panei (a), Alberto Borraccino (b), Franco Cavallo (b), Aldo Ravaglia (c), Marco Cappa (d), Piernicola Garofalo (d), Gianluca Aimaretti (e), Annamaria Colao (e), Ezio Ghigo (e), Gaetano Lombardi (e), Gianni Bona (f), Fabio Buzi (f), Sandro Loche (f), Mohamad Maghnie (f), Laura Mazzanti (f), Sergio Bernasconi (g), Brunetto Boscherini (g), Stefano Cianfarani (g), Giuseppe Saggese (g)

*(a) Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

*(b) Registro GH Piemonte, Torino*

*(c) Associazione Culturale Pediatri, Oristano*

*(d) Associazione Medici Endocrinologi, Udine*

*(e) Società Italiana di Endocrinologia, Roma*

*(f) Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Torino*

*(g) Società Italiana di Pediatria, Roma*

Nel corso della V edizione del Convegno annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), svoltosi il 27 novembre 2013, diversi rappresentanti delle Commissioni Regionali hanno espresso l'esigenza di avere a disposizione uno strumento di consultazione aggiornato delle conoscenze scientifiche sull'uso del GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita) in patologie non previste dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), da utilizzare nella propria attività di autorizzazione al trattamento.

A tale scopo è stato, quindi, prodotto un documento congiunto, preparato dal Registro Nazionale, da un gruppo di esperti delle Società Scientifiche e dal Registro GH Piemonte, che si articola in una breve descrizione delle modalità di utilizzazione e autorizzazione alla terapia con GH e delle condizioni cliniche in cui è stata proposta la terapia, preceduti da una introduzione sull'utilizzo dei farmaci in generale. In considerazione del target regionale, il documento è stato presentato al Tavolo Interregionale del Farmaco nella riunione del 19 febbraio 2015 e, in seguito alle osservazioni ricevute, elaborato nel suo testo definitivo, che ha incluso un paragrafo sui biosimilari e le osservazioni sulla applicazione della nuova Nota AIFA 39.

### **Documento congiunto**

Questo documento congiunto, prodotto dalle istituzioni e dalle Società Scientifiche coinvolte nella tematica del trattamento con ormone della crescita, si pone l'obiettivo di supportare le Commissioni Regionali GH nella loro attività, fornendo uno strumento di consultazione che raccolga le informazioni disponibili al RNAOC e a: Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Società Italiana di Pediatria, Società Italiana di Endocrinologia, Associazione Medici Endocrinologi, Associazione Culturale Pediatri e Registro GH Piemonte.

Vogliamo precisare che si tratta di un documento scientifico a supporto delle Commissioni Regionali, che non entra nel merito delle competenze nazionali o regionali in tema di autorizzazioni all'utilizzo o alla rimborsabilità dei farmaci.

Il documento si articola in tre punti: una premessa sulla Nota 39 dell'AIFA, una breve descrizione delle attività delle Commissioni Regionali sia sul versante autorizzativo che valutativo, come risulta al RNAOC, e una parte riguardante le richieste di autorizzazione al trattamento e i riferimenti normativi e scientifici.

## Nota 39 dell'AIFA

Dal 6 luglio 2014 è in vigore la nuova Nota AIFA 39 (1) che ha aggiornato i criteri previsti per la rimborsabilità della terapia a base di *recombinant* GH (rGH).

Secondo l'art. 4 della Determinazione AIFA del 4 gennaio 2007 (2), insieme con le "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci", "Le note di cui al presente provvedimento non hanno valore retroattivo e non incidono sui trattamenti iniziati in data anteriore all'entrata in vigore del presente provvedimento, fino a successivo controllo del medico prescrittore o della struttura specialistica".

Applicando tale articolo alla Nota AIFA 39, si può tenere conto che, per unanime consenso della comunità scientifica internazionale, i test di stimolo vengono eseguiti al momento della diagnosi e al raggiungimento della statura definitiva. Si precisa, inoltre, che la modifica del *cut-off* per la diagnosi di deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency*, GHD) è da considerarsi in relazione alle nuove metodiche utilizzate.

Sulla base di queste premesse, questo documento ribadisce che i nuovi criteri diagnostici indicati nella recente Nota AIFA 39 debbano essere applicati esclusivamente alle diagnosi di deficit di GH effettuate dopo la pubblicazione della nota stessa. Pertanto, i pazienti in corso di terapia con ormone della crescita non necessitano di una rivalutazione della diagnosi.

Queste considerazioni sono state oggetto di una richiesta di parere inviata nel mese di febbraio 2015 alla CTS (Commissione Tecnico Scientifica) dell'AIFA che ha esaminato il quesito nella riunione straordinaria del 3 marzo 2015, esprimendosi in tale modo: "La CTS chiarisce che i nuovi criteri diagnostici devono essere applicati esclusivamente alle nuove diagnosi".

## Commissioni Regionali per il GH

Le Regioni italiane sono state chiamate a costituire le Commissioni Regionali per il GH in base alla Nota AIFA 39 del 2004 (3), con il compito di attuare, a livello regionale, le procedure di controllo sulla somministrazione e sull'appropriatezza prescrittiva della terapia con GH. Nel corso degli ultimi anni pressoché tutte le Regioni hanno istituito tali commissioni, ad eccezione delle Province autonome di Trento e Bolzano, il Friuli-Venezia Giulia e la Valle d'Aosta.

In linea generale, le commissioni sono composte da esperti provenienti da ambiti diversi (clinico, amministrativo, farmaceutico, ecc.), tra i quali, comunque, non può mancare l'endocrinologo pediatra e l'endocrinologo dell'adulto e la loro attività è centrata su una costante funzione di controllo e valutazione sui numerosi aspetti relativi al trattamento con GH, compreso l'accreditamento e il monitoraggio dell'attività dei Centri prescrittori, il monitoraggio della spesa farmaceutica e l'esame delle richieste di autorizzazione al trattamento.

## Attività valutativa

Le Commissioni Regionali provvedono al monitoraggio del consumo e della spesa terapeutica, che necessita di una adeguata raccolta delle prescrizioni di terapia con rGH, con la possibilità di avere informazioni sull'appropriatezza del trattamento, fondamentale per valutare l'uso corretto dei farmaci ed evitare diseguaglianze e ridotta disponibilità di risorse.

Altra importante attività delle Commissioni è l'individuazione e l'autorizzazione di centri specialistici per la diagnosi e predisposizione del piano terapeutico, per la quale diverse Regioni hanno adottato criteri precisi. In linea generale i criteri più comuni sono: presenza di una UOC/UOSD/UOS di endocrinologia e/o di pediatria oppure di medicina con la presenza di almeno un medico figura specialista in endocrinologica e/o pediatrica, un numero minimo di pazienti in trattamento con l'ormone della crescita, un laboratorio di riferimento per i dosaggi ormonali come indicato da criteri di accreditamento proposti da società scientifiche internazionali (es. *European Society for Paediatric Endocrinology*, *Endocrine Society*, *Growth Hormone Research Society*, ecc.).

Allo scopo di aumentare il livello di appropriatezza e ridurre la spesa farmaceutica è auspicabile una rivisitazione con conseguente riduzione dei Centri prescrittori.

## Attività autorizzativa

In base ai contributi delle Commissioni Regionali nel rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, inviato annualmente all'AIFA, è stato possibile rilevare il numero e la tipologia delle richieste di autorizzazione presentate alle Commissioni stesse.

Tali richieste comprendono situazioni cliniche molto diverse, da cui la produzione di questo documento scientifico come supporto alle Commissioni Regionali per armonizzare e il più possibile uniformare la loro attività.

## Utilizzo e rimborsabilità del farmaco

L'utilizzo di un farmaco è subordinato all'AIC (Autorizzazione all'Immissione in Commercio) da parte delle autorità competenti. In seno a tale procedura, vengono definite le indicazioni terapeutiche, la posologia, la forma farmaceutica, il modo e la via di somministrazione, le controindicazioni e gli effetti indesiderati.

La rimborsabilità di un farmaco da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è, invece, regolamentata dall'AIFA, anche attraverso l'impiego delle "Note", che sono divenute anche un mezzo per orientare verso l'appropriatezza d'impiego dei farmaci.

La prescrizione di un farmaco per indicazioni autorizzate ma non comprese nelle note è comunque da considerarsi *in-label*, anche se non rimborsabile da parte dell'SSN.

L'utilizzo *off-label*, invece, si riferisce all'impiego di farmaci già registrati, ma utilizzati in condizioni diverse dalle indicazioni approvate.

In casi particolari, la rimborsabilità di un trattamento *off-label* può essere concessa ai sensi della (Legge 648/1996) (4), che consente di erogare a carico dell'SSN, quando non vi è alternativa terapeutica valida e previo parere della Commissione consultiva Tecnico Scientifica dell'AIFA: medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale; medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a Sperimentazione clinica; medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. I medicinali che

acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in “Elenco farmaci erogabili a totale carico dell’SSN ai sensi della (Legge 648/1996) e relative indicazioni terapeutiche” (4).

Il 21 maggio 2014 è entrata in vigore la Legge n. 79, 16 maggio 2014 (5) che all’Art. 4-bis prevede che “Anche se sussista altra alternativa terapeutica nell’ambito dei medicinali autorizzati, previa valutazione dell’AIFA, sono inseriti nell’elenco di cui al comma 4, con conseguente erogazione a carico dell’SSN, i medicinali che possono essere utilizzati per un’indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell’ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza. In tal caso l’AIFA attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni”.

Inoltre, l’uso *off-label* prevede l’obbligatorietà del consenso informato del paziente.

Riassumendo, si possono ipotizzare le seguenti situazioni di utilizzo/rimborsabilità di un farmaco:

1. secondo le indicazioni terapeutiche autorizzate e in base ai criteri stabiliti dalle note;
2. “fuori nota”: prescrizioni presenti nelle indicazioni del farmaco ma non incluse nelle note;
3. *off-label*: prescrizioni per indicazioni e/o modalità d’impiego diverse da quelle autorizzate.

## Farmaci a base di somatotropina e la Nota AIFA 39

Ad oggi diversi medicinali a base di ormone somatotropo, di cui due sono biosimilari, sono stati autorizzati attraverso procedure europee (di mutuo riconoscimento e centralizzate), la cui valutazione avviene a livello europeo con la condivisione delle informazioni tra tutti gli Stati Membri dell’Unione Europea (UE) nel primo caso definendo uno Stato Membro di riferimento, nel secondo a livello centrale (EMA, *European Medicines Agency*).

Ci sembra utile sottolineare che le indicazioni delle diverse preparazioni a base di ormone della crescita non sono identiche fra loro e questo aspetto deve essere considerato sia nella fase di prescrizione da parte dei clinici che nelle decisioni regionali riguardanti le gare per la fornitura di farmaci.

Per quanto concerne le preparazioni a base di ormone biosimilare, va ricordato che per ottenere l’AIC dall’EMA è prevista la dimostrazione di “biosimilarità”, tramite una procedura specifica (diversa dalla semplice dimostrazione di bioequivalenza che si utilizza per i medicinali equivalenti), che prevede un confronto “testa a testa” tra il biosimilare e il medicinale di riferimento secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed efficacia.

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, l’EMA non raccomanda di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile ma che la decisione circa la scelta prescrittiva sia affidata al medico prescrittore. L’AIFA, il cui *position paper* sui biosimilari è attualmente in fase di revisione, per il momento ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti.

La Nota 39 dell’AIFA regola la rimborsabilità della terapia a base di Ormone della Crescita, definendo i criteri diagnostici e le modalità di prescrizione.

In conformità a quanto indicato nella versione della Nota del 2014 (1) le indicazioni terapeutiche autorizzate e le patologie rimborsabili risultano coincidere nella maggior parte dei casi.

Si precisa che per le versioni aggiornate degli stampati dei medicinali a base di ormone somatotropo si può fare riferimento al seguente link che permette di accedere alla banca dati farmaci dell’AIFA: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>.

Si ricorda inoltre che i medicinali a base di somatropina sono stati recentemente oggetto di una procedura di arbitrato a livello europeo in seguito alla quale il Comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA ha stabilito che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti somatropina rimane positivo. In seguito a tale revisione si ricorda ai medici di attenersi scrupolosamente alle indicazioni e ai dosaggi approvati e che il dosaggio massimo autorizzato di 50µg/kg/die non deve essere superato.

## **Richieste di autorizzazione al trattamento con GH**

Anche per i farmaci a base di rGH si configurano tre opzioni di utilizzo: aderenza alle indicazioni della Nota 39, utilizzo “fuori nota 39” oppure utilizzo *off-label*. Per l'utilizzo *off-label* va sottolineato che nessuna preparazione a base di rGH è inclusa nell'elenco della 648/1996 (4), e, quindi, non è prevista la rimborsabilità da parte dell'SSN.

*Indicazioni previste nella Nota 39.* Con la Nota 39 del 2014 la diagnosi di SGA (*Small for Gestational Age*), con un aggiornamento dei criteri diagnostici, è stata inclusa tra le indicazioni autorizzate, per cui le Commissioni non hanno più questo compito.

È invece prevista la richiesta di autorizzazione della Commissione nei casi di “Bassa statura con normale secrezione di GH dell'età evolutiva” laddove siano presenti i criteri riportati nella Nota AIFA 39.

*Richieste di trattamento “fuori Nota 39”.* I casi “fuori Nota 39” sono in genere rappresentati da condizioni in cui si richiede l'autorizzazione alla rimborsabilità, in assenza di criteri previsti dalla Nota 39. Come detto, in considerazione della sovrapposibilità tra le indicazioni delle preparazioni a base di rGH e le patologie per cui la Nota 39 prevede la rimborsabilità della terapia con rGH, in genere si tratta di casi in cui la diagnosi per cui si chiede di effettuare la prescrizione è prevista dalla nota ma non sono presenti alcuni dei criteri diagnostici previsti dalla nota stessa. La Commissione valuterà le motivazioni presentate.

*Richieste di trattamento “off label”.* Questa tematica è notevolmente complessa in quanto coinvolge aspetti autorizzativi deputati all'AIFA e aspetti decisionali deputati alle autorità competenti regionali.

Per quanto riguarda gli aspetti strettamente scientifici, quindi, le società scientifiche e le istituzioni coinvolte nella gestione di tale tematica hanno redatto questo documento congiunto come supporto alle Commissioni Regionali nella gestione di questa “zona grigia”. Questo documento non propone indicazioni al trattamento con GH in patologie non autorizzate, ma vuole esclusivamente rappresentare uno strumento scientifico aggiornato.

## **Condizioni cliniche specifiche**

Diverse sono le condizioni cliniche in cui è stata proposta la terapia a base di GH e che non sono incluse né nelle indicazioni del farmaco né nella Nota 39 dell'AIFA. In molti casi la letteratura è ancora scarsa e, soprattutto, pochissimi, o nessuno, sono i trial clinici. Ciò è dovuto probabilmente alla rarità delle patologie in esame e alla notevole variabilità, anche al loro interno, della sintomatologia clinica.

In questo paragrafo sono riassunte le evidenze scientifiche disponibili nelle tre condizioni nelle quali sono presenti più informazioni.

### **Terapia con GH nella Bassa Statura Idiopatica**

Si definisce Bassa Statura Idiopatica (BSI) la condizione clinica caratterizzata da un'altezza < -2 SDS (*Standard Deviation Score*) con peso e lunghezza alla nascita normali, normali

proporzioni corporee e assenza di disturbi endocrini, psicosociali o nutrizionali, assenza di anomalie cromosomiche e normale risposta del GH ai test di stimolo.

Nel 2003 la FDA (*Food and Drug Administration*) americana ha inserito la BSI tra le condizioni trattabili con ormone della crescita con queste indicazioni: statura < -2,25 SDS, ritmo di crescita tale da non consentire il raggiungimento di una statura da adulto nel *range* di normalità, bambini nei quali non si sia ancora verificata la saldatura delle epifisi, ma tale autorizzazione non è ancora recepita in ambito europeo per cui, trattandosi di indicazione non autorizzata, l'uso di terapia a base di GH in casi con diagnosi di BSI è da considerarsi *off-label*.

Sono stati pubblicati oltre 20 lavori sulla terapia con GH nella BSI. Di questi solo 3 erano studi randomizzati. I risultati di questi studi hanno dimostrato che i bambini trattati hanno una statura definitiva superiore a quella dei bambini non trattati con una differenza compresa tra 0,5 e 1,3 SDS. Tuttavia, la risposta è risultata estremamente variabile e non prevedibile. Sono stati pubblicati dati sui criteri per definire la risposta alla terapia in pazienti con deficit di GH, in pazienti nati SGA e nella sindrome di Turner, ma non esistono dati simili per la BSI (6-14).

Una revisione sistematica della letteratura con metanalisi dei dati ha mostrato che la differenza media della statura finale tra bambini sottoposti a terapia con GH e bambini con BSI non trattati è intorno ai 4 cm (12).

In conclusione si può affermare che la terapia con GH in bambini con BSI produce un modesto incremento della statura da adulto, ma i soggetti *responder* non sono identificabili *a priori*.

L'età e la statura all'inizio della terapia, l'età ossea, il target, la velocità di crescita, la dose di GH e la risposta nel primo anno possono influenzare la statura finale.

Finora non si sono registrati effetti collaterali di rilievo per il periodo di follow-up descritto.

Da questi elementi emerge che i pazienti con bassa statura idiopatica potrebbero essere trattati con GH se presentano le seguenti caratteristiche:

- statura  $\leq$  -3 SDS;
- peso e lunghezza alla nascita  $\geq$  10°;
- proporzioni corporee normali ( $\leq$  55,5%);
- età ossea  $\leq$  1 anno;
- statura corretta per età ossea  $\leq$  target;
- velocità di crescita  $\leq$  10°;
- età cronologica  $\leq$  7 anni per le femmine e  $\leq$  8 anni per i maschi.

La dose consigliata è di 0,035 mg/kg/die. Sospendere il trattamento in caso di risposta < 0,4 SDS dopo dodici mesi di terapia. Continuare fino al raggiungimento della statura definitiva (velocità di crescita < 2 cm/anno) se velocità di crescita  $\geq$  50° percentile nel secondo anno e  $\geq$  25° percentile negli anni successivi. Monitorizzare periodicamente le concentrazioni di IGF-I (*Insulin-like Growth Factor*) e il metabolismo glucidico.

### **Terapia con GH nelle sindromi genetiche**

Le sindromi pluridismorfiche (15-20) che possono essere studiate per eventuali deficit ormonali sono:

- a) le forme con anomalie strutturali del massiccio facciale medio con possibilità di anomalie della morfogenesi della zona ipotalamo-ipofisaria (es. anomalie della linea mediana)
- b) sindromi pluridismorfiche che hanno grave deficit staturale (statura < 3 SDS; velocità di crescita < 10° centile) o inferiore al 3° percentile delle curve specifiche).

#### *Criteri di esclusione:*

- sindromi pluridismorfiche con fragilità cromosomica o del DNA/RNA o aumentato rischio oncologico (21) (Tabella 1);

- sindromi pluridismorfiche che hanno grave compromissione della vita di relazione o con grave ritardo mentale se non affetti da alterazioni metaboliche da deficit di GH (ipoglicemia e altre alterazioni metaboliche legate al GHD);
- sindrome pluridismorfica con diagnosi specifica non affetta da GHD e con statura  $\geq -3$  SDS o  $\geq 3^{\circ}$  centile per curve specifiche.

**Tabella 1. Condizioni genetiche con aumentata predisposizione al cancro<sup>1</sup>**

Malattia	Gene	Cromosoma	Trasmissione	Fenotipo del cancro
Atassia telengectasia	ATM	11q22.3	Recessiva	Leucemia, Linfoma
BWS	CDKN1C, KCNQ1 0T1, LIT1, H19, IGF 2	11p15	Complessa	Tumore di Wilms, epatoblastoma, carcinoma surrene, neuroblastoma
Sindrome di Bloom	BLM	15q26.1	Recessiva	Leucemia, linfoma, cancro epiteliale, carcinoma epatocellulare, sarcoma, tumori cerebrali, tumore di Wilms
Poliposi familiare adenomatosa	APC	5q21	Dominante	Epatoblastoma, carcinoma coloretale, carcinoma tiroideo, tumore cerebrale (medulloblastoma)
Anemia di Fanconi	Mutipli	Multipli	Recessiva	Leucemia, cancro a cellule squamose della cute e del tratto gastrointestinale, tumori del tratto urogenitale, tumore di Wilms
Poliposi giovanile	SMAD4/DPC4, BMP1A, ENG	18q21, 10q22.3, 9q34.1	Dominante	Tumori gastrointestinali
Sindrome di Costello*	HRAS	11p15.5	Dominante	Epitelioma, Carcinoma della vescica, Rabdomyosarcoma, Schwannoma vestibolare
Sindrome di Li-Fraumeni	TP53, CHEK2	17p13.1, 22q12.1	Dominante	Sarcomi dei tessuti molli e dell'osso, tumori cerebrali, carcinomi surrenalici, leucemia, cancro della mammella
MEN tipo 1	MEN1	11q13	Dominante	Tumori delle isole pancreatiche, tumori ipofisari, tumori delle paratiroidi.
MEN tipo 2	RET	10q11.2	Dominante	Carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, iperplasia delle paratiroidi.
Neurofibromatosi tipo 1	NF1	17q11.2	Dominante	Neurofibromi, gliomi delle vie ottiche, leucemia, tumori maligni delle guaine dei nervi periferici

segue

<sup>1</sup> Modificata da Rao A, Rothman J, Nichols KE. Genetic testing and tumor surveillance for children with cancer predisposition syndrome. *Current Opinion in Pediatrics* 2008;20:1-7

continua

Malattia	Gene	Cromosoma	Trasmissione	Fenotipo del cancro
Neurofibromatosi tipo 2	NF2	22q12.2	Dominante	Shwannoma vestibolare
Sindrome di Nijmegen breakage	NBS1	8q21	Recessiva	Linfoma, medulloblastoma, glioma, rhabdomyosarcoma
Sindrome del Carcinoma basocellulare nevoide	PTCH	9q22.3	Dominante	Medulloblastoma, carcinoma a cellule basali, fibromi cardiaci e ovarici
Sindrome di Peutz-Jeghers	STK11	19p13.3	Dominante	Tumori intestinali, carcinomi gastrici e pancreatici, tumori gonadici, cancro della mammella
Retinoblastoma	RB1	13q14	Dominante	Retinoblastoma, osteosarcoma
Sindrome da predisposizione rabdoide	SNF5/INI1	22q11	Dominante	Tumori rabdoidi, medulloblastoma, tumore del plesso coroide
Sindrome di Rothmund Thomson	RECOL4	8q24.3	Recessiva	Tumore della pelle, osteosarcoma
Sindrome di Simpson Golabi Behemel	GPC3	Xp26	Recessiva X-linked	Tumore di Wilms, epatoblastoma
Sindrome di Sotos	NSD1	5q35	Dominante	Teratoma scrococigeo, neuroblastoma, leucemia, linfoma, neuroblastoma, Tumore di Wilms
Sclerosi tuberosa	TSC1, TSC2	9q34, 16p13.3	Dominante	Tumori del SNC, amartomi, angiomiolipomi renali ed extrarenali, rhabdomyoma cardiaco
Sindrome di Von Hippel-Lindau	VHL	3p26-p35	Dominante	Emangioblastoma retinico e del SNC, feocromocitoma, tumore del sacco endolinfatico
Sindrome di Werner	WRN	8p12-p11.2	Dominante	Sarcomi dei tessuti molli e dell'osso, melanoma, carcinoma tiroideo, meningioma
Sindromi con Tumori di Wilms, incluse sindromi di WAGR, Denys Drash e Frasier	WT1	11p13	Dominante	Tumore di Wilms
Xeroderma pigmentoso	Multiplo	Multipla	Recessiva	Cancro oculare e cutaneo, leucemia
Malattia linfoproliferativa X-linked	SH2S1A	Xq25	Recessiva X-Linked	Linfoma

BWS: Beckwith-Wiedemann Syndrome; MEN: Multi Endocrine Neoplasia; WAGR: Wilms' tumour, Aniridia, Genitourinary anomalies, and Retardation, SNC: Sistema Nervoso Centrale

Nota\*\* - Non ci sono evidenze che indichino un aumentato rischio di tumori nelle altre condizioni genetiche del gruppo delle RASopatie (S. Noonan, S. CFC, S. Leopard) in relazione alla terapia con GH.

*Trattamento con GH:*

- adesione alla Nota AIFA 39, se deficit di GH o statura < - 3 SDS; velocità di crescita < 10° centile;
- sindromi genetiche che hanno evidenza in letteratura di risultato positivo ma con statura ≤ - 3 SDS;
- assenza dei criteri d'esclusione;
- dosaggio da utilizzare: 0,035 mg/kg/die in 7 somministrazioni settimana;
- continuare la terapia se la velocità di crescita in un anno è superiore a 0,4 SDS (tabelle Tanner) e negli anni successivi > 0 SDS (50°centile) e > 25° centile;
- continuare fino al raggiungimento della statura definitiva (velocità di crescita < 2 cm/anno) se la velocità di crescita ≥ 50° percentile nel secondo anno e ≥ 25° percentile negli anni successivi;
- monitorizzare periodicamente le concentrazioni di IGF-I e il metabolismo glucidico.

**Terapia con GH nelle displasie scheletriche**

Le displasie scheletriche sono condizioni genetiche rare (3-5/10.000 nati), eterogenee per gli aspetti clinici e genetici, caratterizzate da una grave compromissione della crescita staturale e delle proporzioni corporee.

Attualmente sono in corso studi sperimentali in displasie scheletriche, caratterizzate da FGFR3, per valutare l'efficacia di terapie che contrastano l'attivazione di FGFR3, causa della anormale proliferazione e differenziazione cellulare della cartilagine nell'acondroplasia (22).

In attesa di avere a disposizione questi nuovi trattamenti, la terapia con GH è da considerare nel trattamento di alcune condizioni, in particolare quelle stesse forme con interessamento delle ossa lunghe, ove una ridotta sensibilità dei condrociti all'azione di GH ed IGF-I (23) sembra contribuire al difetto accrescitivo.

*GH-terapia e displasie scheletriche:* non abbiamo dati univoci sugli effetti della terapia con GH. Sono riportati risultati moderatamente positivi nei primi anni di terapia, peraltro non correlabili con l'efficacia terapeutica a lungo termine. La mancanza di un adeguato *spurt* accrescitivo puberale nelle displasie scheletriche è sicuramente un fattore altamente penalizzante la statura adulta e ciò si verifica in molte altre condizioni genetiche. Non sono state riportate reazioni avverse severe al trattamento con GH, ma non ci sono dati a lungo termine.

Condizioni candidabili alla terapia con GH sono:

– *Ipocondroplasia*

Determinata da mutazione di FGFR3 nel 50% dei casi, questi soggetti potrebbero essere candidati al trattamento con GH. Questo gruppo è, infatti, l'unico di cui abbiamo a disposizione dati di statura definitiva, con un guadagno di circa +1 DS, sovrapponibile a quello dei soggetti con sindrome di Turner (24). L'inizio precoce della terapia sembra maggiormente favorevole (25), come dimostrato da un recente studio che riporta i dati sulla statura definitiva in soggetti trattati precocemente (26).

– *Osteogenesi Imperfetta (OI)*

Gruppo eterogeneo di patologie del tessuto connettivo, con fragilità ossea più o meno severa, vari gradi di bassa statura, sclere blu e anomalie dentali. La terapia standard riconosciuta per questa condizione per ridurre l'incidenza di fratture è quella con i bifosfonati. Recentemente l'uso della terapia con GH in associazione ha dimostrato avere una azione positiva sul metabolismo del collagene, in particolare sulla densità minerale ossea e sulla velocità di crescita. Disponiamo soltanto di studi su casistiche limitate (27), è necessaria conferma su studi più ampi e a lungo termine.

Condizioni da non candidare al trattamento sono:

- le condizioni in cui non è stato riportato alcun beneficio dal trattamento con il GH e ciò sembra legato all'alterazione strutturale dell'osso: acondroplasia, pseudoacondroplasia, displasia spondilo-epifisaria, sindrome 3M e altre condizioni.

*Criteri di inclusione:*

- statura < 3 DS;
- velocità di crescita < 10° centile;
- nei pazienti con displasia scheletrica, con una crescita staturale inferiore agli standard previsti per la condizione (curve di crescita specifiche) (< 2 DS), può essere indicata la valutazione della secrezione dell'ormone della crescita, che peraltro non sembra condizionare il risultato terapeutico.

*Terapia con GH:*

- dosi di GH: 0,025-0,050 mg/kg/die, modificabili in relazione alla risposta;
- età d'inizio: prepubertà;
- trattamento per 1 anno, poi valutare:
  - prosecuzione del trattamento sino a statura definitiva se si è ottenuto un incremento staturale soddisfacente sulle curve specifiche per patologia;
- stretto monitoraggio annuale:
  - risposta accrescitiva sulle curve specifiche per patologia, se esistenti;
  - maturazione biologica;
  - IGF1 < 2 DS.

## Bibliografia

1. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
2. Italia. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario* n. 7 del 10 gennaio 2007.
3. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004. Revisione delle Note CUF. *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 04 novembre 2004, *Suppl. Ordinario* n. 162. Allegato 3 art 1 (parte 2).
4. Italia. Legge n. 648, 23 dicembre 1996. Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996. *Gazzetta Ufficiale* n. 300, 23 dicembre 1996.
5. Italia. Legge n. 79, 16 maggio 2014. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale. 14G00090 *Gazzetta Ufficiale* n. 115, 20 maggio 2014.
6. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, *et al.* Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-7.
7. Loche S, Casini MR, Ubertini GM, Cappa M. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient short children. *J Endocrinol Invest* 2005;28:193-8.
8. Ranke MB. Treatment of children and adolescents with idiopathic short stature. *Nat Rev Endocrinol* 2013;9:325-34.

9. McCaughey ES, Mulligan J, Voss LD, Betts PR. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *Lancet* 1998;351:940-4.
10. Leshek ER, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, *et al.* Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3140-8.
11. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagena L, Ivarsson SA, Jonsson B, *et al.* Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4342-50.
12. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ* 2011;342:c7157.
13. Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, Maneatis T, Butler S, Frane J, *et al.* Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5247-53.
14. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:230-40.
15. Sohn YB, Ki CS, Park SW, *et al.* Clinical, biochemical, and genetic analysis of two Korean patients with trichorhinophalangeal syndrome type I and growth hormone deficiency. *Ann Clin Lab Sci* 2012;42(3):307-12.
16. De Munnik SA, Otten BJ, Schoots J, *et al.* Meier-Gorlin Syndrome: growth and secondary sexual development of a microcephalic primordial dwarfism disorder. *Am J Med Genet Part A*. 2102;158A:2733-42.
17. Meazza C, Laush E, Pagani S, *et al.* 3-M syndrome associated with growth hormone deficiency: 18 years follow-up of a patient. *Ital J Pediatr* 2013;21;39-41.
18. Ito N, Ihara K, Tsutsumi Y, *et al.* Hypothalamic pituitary complications in Kabuki syndrome. *Pituitary* 2013;16(2):133-8.
19. Gregory LC, Gevers EF, Baker J, *et al.* Structural pituitary abnormalities associated with CHARGE syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98 E737-E743.
20. De Graaff LC, Baan J, Govaerts LC, Hokken Koelega AC. Facial and pituitary morphology are related in Dutch patients with GH deficiency. *Clin Endocrinol* 2008;69;112-6.
21. Rao A, Rothman J, Nichols KE. Genetic testing and tumor surveillance for children with cancer predisposition syndrome. *Current Opinion in Pediatrics* 2008;20:1-7.
22. Lorget F, *et al.* Evaluation of the therapeutic potential of a CNP Analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet* 2012;91:1108-14.
23. Yamanaka Y, *et al.* Molecular basis for the treatment of achondroplasia. *Horm Res* 2003;60(Suppl 3):60-4.
24. Hertel T. Growth hormone treatment in skeletal dysplasias: the KIGS experience. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO (Ed.). *Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS*. Basel: Karger; 2007. p. 356-68.
25. Rothenbuhler A, Linglart A, Piquard C, Bougnères P. A pilot study of discontinuous, insulin-like growth factor 1-dosing growth hormone treatment in young children with FGFR3 N540K-mutated hypochondroplasia. *J Pediatr* 2012;160:849-53.
26. Pinto G, *et al.* Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with hypochondroplasia: comparison with an historical cohort. *Horm Res Paediatr* 2014;82(6):355-63.
27. Antoniazzi F, *et al.* GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. *Eur J Endocrinol* 2010;163(3):479-87.

## ELABORAZIONI DELLE SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON GH AL REGISTRO WEB

Flavia Pricci, Elvira Agazio, Cristina Fazzini, Daniela Rotondi  
*Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

In riferimento alle indicazioni della Nota 39 dell'Agenda Italiana del Farmaco (AIFA) (*Gazzetta Ufficiale* n.7 del 10 gennaio 2007 e s.m.) (1-5) che richiedono l'informatizzazione del registro nazionale, il gruppo di lavoro del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, ha realizzato una scheda di segnalazione che contiene le informazioni richieste dalla normativa e che consente l'immissione dei dati online, con la conseguente generazione di un database centrale, che può, inoltre, essere integrato con i database regionali, laddove esistenti.

I dettagli sull'applicativo web e le procedure di accreditamento sono descritti nei precedenti volumi dei *Rapporti ISTISAN* dedicati al RNAOC (disponibili nel sito del registro: <http://www.iss.it/rnoc/index.php>).

In breve, il RNAOC ha chiesto alle Regioni la volontà di aderire al registro web e, se la risposta è stata positiva, di comunicare i Centri autorizzati alla prescrizione di tale terapia con i corrispondenti responsabili. In base a tali comunicazioni, l'amministratore del registro web ha inserito le strutture indicate (Centri), con le corrispondenti Unità Operative (UO) (ambulatori, *day hospital*, ecc.), e creato i profili di accesso dei responsabili (Supervisor). L'applicativo web prevede anche il profilo di "Esaminatore regionale", che corrisponde alla Commissione regionale per il GH, e il profilo "Utente", che è creato dal Supervisore e corrisponde ai clinici della UO che il responsabile coordina.

### Registro web e Regioni

A giugno 2014 hanno aderito al registro web 17 Regioni e 2 Province Autonome. Di queste, 4 Regioni (Puglia, Marche, Abruzzo ed Emilia Romagna) hanno richiesto ai propri centri autorizzati di inserire anche le cartelle cliniche "storiche", cioè riferite a pazienti assistiti negli anni precedenti l'attivazione del registro informatizzato.

Le Regioni che non hanno aderito sono Piemonte, Veneto e Campania, in quanto hanno già attivi registri regionali. La Regione Lombardia ha aderito inizialmente al registro web con 28/38 centri/UO ma ha poi messo in opera una specifica modalità di presa in carico delle persone affette da malattie croniche (CReG, *Chronic Related Group*) per cui non sono più arrivate segnalazioni. Allo stesso modo, la Regione Lazio ha aderito in un primo tempo e poi attivato il sistema online WEBCARE, che comunica direttamente con le farmacie.

Una attività comune delle Regioni ha riguardato, come richiesto dalla Nota AIFA 39, l'istituzione delle Commissioni Regionali per il GH, che rappresentano un importante strumento per l'attuazione delle procedure di controllo della somministrazione e della appropriatezza prescrittiva della terapia con GH, anche ai fini del contenimento della spesa farmaceutica.

Il RNAOC informatizzato prevede la possibilità di accesso alle commissioni regionali attraverso il profilo di "Esaminatore Regionale" che, a giugno 2014, è stato attivato, dietro loro richiesta, per 13 Regioni. Tale profilo è connesso ai referenti e/o alla Commissione regionale e

permette di visualizzare tutte le visite inserite dai centri regionali e le prescrizioni effettuate a pazienti residenti nella propria Regione ma in cura presso centri specialistici di altre Regioni, se anche queste ultime aderiscono alla piattaforma web, in modo da monitorare con esattezza la spesa farmaceutica regionale. Inoltre consente di visualizzare le richieste di autorizzazione alla terapia, con la possibilità di produrre un pdf anonimo contenente le informazioni cliniche necessarie e che può essere condiviso tra tutti i componenti tramite e-mail.

Questa opzione è stata utilizzata anche da Regioni che non aderiscono al registro web, come il Veneto, che può così accedere a dati non presenti nel proprio database regionale.

## Registro web e Centri Clinici

In base alle comunicazioni regionali pervenute al RNAOC, gli accreditamenti delle strutture cliniche sono stati organizzati come “Centro”, che corrisponde alla struttura clinica (es. Ospedale di Xxx), cui fanno capo le “Unità Operative (UO)” (es. UOS di Endocrinologia Pediatrica), che corrispondono, in linea di massima, agli ambulatori. È importante sottolineare che i pazienti sono associati alla UO e non al singolo medico.

Nel corso dell'anno 2014 sono state attribuite e/o aggiornate le credenziali di accesso alla scheda web relative a 161 Centri e a 235 UO. Di queste, 66 UO presentano almeno 1 segnalazione di terapia (visita spedita).

Nella Tabella 1 sono riportate, per Regione o Provincia Autonoma, il numero dei centri e delle UO autorizzate alla compilazione online, e, di queste, le UO che hanno inviato segnalazioni di terapia al RNAOC.

**Tabella 1. Centri e Unità Operative accreditate alla piattaforma web del RNAOC a giugno 2014 (in grigio le Regioni che non aderiscono al registro web per le segnalazioni di terapia)**

Regione/PA	Centri	UO	UO con almeno 1 segnalazione
Abruzzo	5	7	5
Basilicata	7	8	3
Bolzano	1	1	0
Calabria	9	14	2
<b>Campania</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
Emilia Romagna	17	25	6
Friuli-Venezia Giulia	5	7	1
<b>Lazio</b>	<b>12</b>	<b>20</b>	<b>10</b>
Liguria	4	5	4
Lombardia	28	38	7
Marche	8	11	7
Molise	3	6	1
Puglia	16	22	8
Sardegna	6	7	1
Sicilia	9	10	3
Toscana	23	45	3
Trento	1	1	0
Umbria	4	5	4
Valle d'Aosta	1	1	0
<b>Totale</b>	<b>161</b>	<b>235</b>	<b>66</b>

A ogni UO corrisponde un “Supervisore” che, in genere, è il Responsabile dell’ambulatorio, il quale può associare alla UO uno o più “Utenti”, solitamente medici, e ne può gestire l’autorizzazione alla segnalazione. Di conseguenza l’archivio dei pazienti dell’ambulatorio è a disposizione di tutti i medici dell’UO, ovviamente se autorizzati.

La gestione degli accreditamenti alla piattaforma web richiede una costante attività di aggiornamento sia riguardo ai Centri, in base alle disposizioni regionali, che riguardo ai Supervisor e gli Esaminatori, a causa di pensionamenti o trasferimenti dei responsabili. Questo flusso di informazioni è basato sulla continuità di contatti regolari tra l’amministratore del RNAOC, i referenti regionali e i supervisor delle UO ed è vitale per il mantenimento di un sistema aggiornato e adeguato alle esigenze locali e centrali.

In Tabella 2 sono riportati il numero di Supervisor e Utenti e l’attivazione del profilo di Esaminatore per ogni Regione con la specifica dei nuovi utenti accreditati nel 2014.

Nel calcolare il numero dei supervisor accreditati a giugno 2014, si sono considerati gli operatori sanitari attivi ed esclusi i supervisor disabilitati, in quanto non più in servizio presso le UO, oltre all’accredimento di due supervisor per una UO.

Il sistema conserva traccia di ogni accreditamento, che non può essere rimosso in modo da mantenere tutte le informazioni relative alla compilazione della scheda. Per questo motivo non è possibile calcolare gli utenti non più abilitati (es. pensionamenti) e, quindi, possiamo calcolare solo i nuovi utenti.

**Tabella 2. Esaminatori regionali, Supervisor (con il numero delle Unità Operative nel caso in cui i loro numeri non coincidano) e Utenti, suddivisi per Regione o Provincia Autonoma (in grigio le Regioni che non aderiscono al registro web per le segnalazioni di terapia)**

Regione/PA	Esaminatori	Supervisor (UO)	Utenti	Nuovi Utenti nel 2014
Abruzzo	si	7	3	
Basilicata		8	1	
Calabria		13 (UO 14)	5	
<b>Campania</b>		2	1	
Emilia Romagna	si	25	10	
Friuli-Venezia Giulia	si	7	1	
<b>Lazio</b>		20	10	4
Liguria	si	5	7	
Lombardia	si	39 (UO 38)	16	
Marche	si	11	3	5
Molise	si	4 (UO 6)	2	
Puglia	si	22	12	
Sardegna	si	6 (UO 7)	5	
Sicilia	si	10	4	
Toscana	si	45	6	
Trento		1	0	
Bolzano		1	0	
Umbria	si	5	3	
Valle d’Aosta		1	2	
<b>Veneto</b>	si	0	0	
<b>Totale</b>	<b>13</b>	<b>232</b>	<b>91</b>	<b>9</b>

## Elaborazione delle segnalazioni di terapia

Le informazioni contenute nel database del registro nazionale hanno lo scopo di esercitare la farmacovigilanza che, per definizione, valuta la rilevanza di un problema di sanità pubblica, misurando, in genere, numero di casi/incidenza (in relazione ai valori attesi), severità, eventi avversi, mortalità, costi sanitari (diretti e indiretti), ecc.

L'elaborazione dei dati raccolti con la scheda web è stata effettuata sulle segnalazioni pervenute al RNAOC informatizzato ed è stata condotta sull'intera popolazione, con lo scopo di valutare qualità e quantità delle informazioni inviate al registro web, impostare le statistiche di base da mettere a disposizione degli utenti della scheda web e applicare le potenzialità del database nelle problematiche scientifiche relative alla terapia con GH.

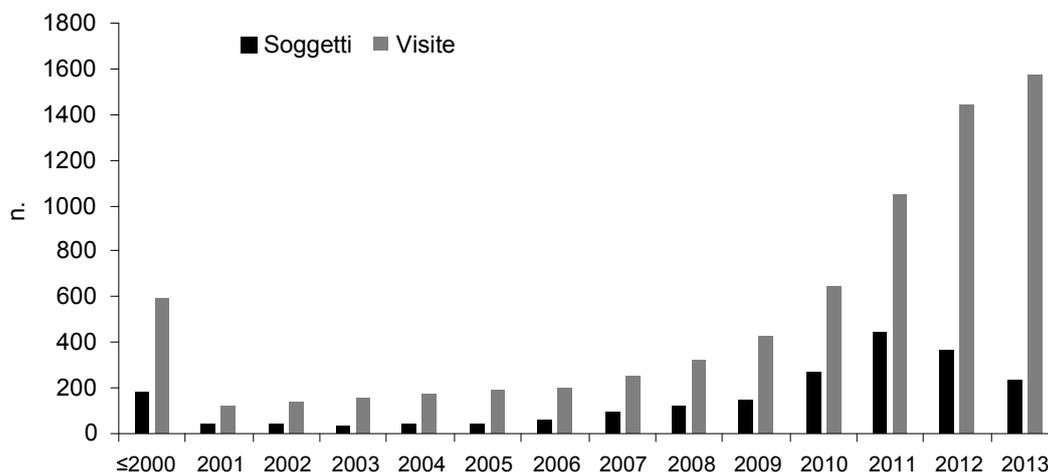
I dati sono stati gestiti, attraverso l'applicativo web del registro RNAOC, dal server dell'Istituto Superiore di Sanità e successivamente elaborati con l'impiego di funzioni dedicate di Access, Excel e del pacchetto statistico STATA.

L'estrazione dei dati contenuti nel database è prevista per il 31 dicembre e il 30 giugno di ogni anno: sui dati estratti si effettuano preliminari controlli di congruità e quindi si procede con le analisi utilizzando la metodologia statistica adeguata.

I dati presentati di seguito provengono dalle schede visita "spedite" a giugno 2014, su cui è stata effettuata l'estrazione dei valori dei campi e sono state approntate delle *query* per interrogare le tabelle (Access). I risultati sono stati poi elaborati con STATA.

### Soggetti e visite

Le segnalazioni di terapia con *recombinant* GH (rGH) inserite nel RNAOC web sin dalla sua attivazione presentano l'andamento espresso nella Figura 1, in cui sono riportati tutti i soggetti e le visite presenti nel database del registro web.



**Figura 1. Segnalazioni di terapia con GH pervenute al RNAOC web fino al 2013 e suddivise in base ai soggetti e alle visite effettuate**

Sono riportati singolarmente tutti gli anni dopo il 2000, mentre le segnalazioni riferite agli anni precedenti sono accorpate in un unico gruppo. I dati riferiti agli anni antecedenti l'attivazione del registro web provengono, perlopiù, dalle Regioni che hanno chiesto ai propri Centri di inserire anche cartelle cliniche storiche.

Il grafico evidenzia come nel tempo sia presente un aumento delle visite segnalate, mentre il numero dei soggetti in trattamento sembra stabile. Questo dato potrebbe indicare che vengono effettuate, o segnalate, le necessarie visite di follow-up, mentre il decremento del numero dei soggetti potrebbe indicare una maggiore attenzione alla normativa AIFA oppure una scarsa adesione al sistema di segnalazione.

A giugno 2014, il conteggio dell'intera popolazione delle segnalazioni alla scheda web del RNAOC, mostra 7984 visite spedite, di cui 7955 ritenute valide in quanto univoche, riferite a 2248 pazienti, di cui 2242 univoci, inserite da 66 UO.

Nella Tabella 3 sono riportati i dati suddivisi in base alla provenienza regionale.

**Tabella 3. Soggetti in trattamento e visite presenti nel database della scheda web (giugno 2014) in base alla Regione di segnalazione**

Regione/PA	Soggetti			Visite		
	inclusi	esclusi*	totale	incluse	escluse*	totale
Abruzzo	518	1	519	1767	3	1770
Basilicata	59	0	59	111	0	111
Calabria	28	0	28	28	0	28
Campania	2	0	2	2	0	2
Emilia	123	0	123	360	0	360
Friuli	14	0	14	60	0	60
Lazio	45	0	45	79	0	79
Liguria	155	0	155	157	0	157
Lombardia	107	0	107	446	7	453
Marche	276	0	276	524	3	527
Molise	10	0	10	55	0	55
Puglia	598	0	598	2933	1	2934
Sardegna	38	0	38	40	0	40
Sicilia	23	5	28	33	5	38
Toscana	57	0	57	150	0	150
Trento/Bolzano	0	0	0	0	0	0
Umbria	189	0	189	1210	10	1220
<b>Totale</b>	<b>2242</b>	<b>6</b>	<b>2248</b>	<b>7955</b>	<b>29</b>	<b>7984</b>

\* sono esclusi pazienti/visite segnalati più volte per rettifica dati

Come evidenziato nell'andamento nazionale, il flusso di segnalazioni in relazione al tempo evidenzia una stabilizzazione dei soggetti segnalati, con un lieve aumento delle visite, che potrebbe indicare che viene seguita la procedura di registrare i follow-up e le conseguenti prescrizioni di terapia con GH. Al contrario, l'aumento del numero degli accreditamenti dei centri alla piattaforma web non si associa ad aumento della segnalazione di soggetti in terapia (Tabelle 4 e 5).

Abbiamo anche analizzato l'entità della migrazione sanitaria dei pazienti, suddividendo i soggetti inseriti nel database, in base alla propria Regione di residenza e in base al centro clinico che segnala la prescrizione. I risultati evidenziano che i Centri clinici di alcune Regioni risultano particolarmente attrattivi, soprattutto nei confronti delle Regioni limitrofe (Tabella 6).

Tabella 4. Soggetti in trattamento per anno, o intervalli di anni, in base alle Regioni delle strutture

Regioni delle Strutture	Anni															Totale
	≤ 2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	≤ giugno 2014	
Abruzzo	0	4	0	0	7	9	13	22	38	57	77	68	88	89	46	518
Basilicata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	44	6	0	0	59
Calabria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	10	13	3	28
Campania	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
Emilia	0	1	0	0	2	1	1	4	9	8	23	32	34	8	0	123
Friuli	0	0	0	0	0	0	0	1	4	2	2	3	1	1	0	14
Lazio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	8	11	11	3	45
Liguria	39	9	9	3	6	6	10	19	11	8	15	14	4	2	0	155
Lombardia	0	3	0	1	2	0	1	4	7	4	20	46	12	3	4	107
Marche	0	1	1	0	2	1	4	5	9	21	33	59	42	58	40	276
Molise	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	3	2	2	0	10
Puglia	139	22	32	22	17	13	20	22	21	18	21	66	136	33	16	598
Sardegna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	21	5	4	1	38
Sicilia	0	0	0	0	0	1	2	1	0	3	11	4	1	0	0	23
Toscana	0	0	1	4	3	3	2	3	5	5	7	21	1	2	0	57
Trento / Bolzano	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Umbria	9	2	1	7	4	7	5	11	17	20	26	55	13	10	2	189
<b>Totale</b>	<b>187</b>	<b>42</b>	<b>44</b>	<b>37</b>	<b>43</b>	<b>41</b>	<b>58</b>	<b>92</b>	<b>123</b>	<b>146</b>	<b>267</b>	<b>445</b>	<b>366</b>	<b>236</b>	<b>115</b>	<b>2242</b>

Tabella 5. Visite per anno o intervalli di anni in base alle Regioni delle strutture cliniche

Regioni delle Strutture	Anni															Totale
	≤ 2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	
Abruzzo	0	4	0	0	7	11	16	28	58	113	157	193	384	546	250	1767
Basilicata	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	60	30	9	3	111
Calabria	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	10	13	3	28
Campania	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
Emilia	0	2	3	2	4	6	7	14	27	43	76	34	50	76	16	360
Friuli	0	0	0	0	0	0	0	1	8	11	11	19	5	5	0	60
Lazio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	21	26	12	3	79
Liguria	39	9	9	3	6	6	10	19	11	8	16	15	4	2	0	157
Lombardia	0	4	0	4	3	5	3	12	16	21	40	115	119	76	28	446
Marche	0	1	1	0	2	1	4	7	10	23	39	67	79	162	128	524
Molise	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4	1	9	15	19	4	55
Puglia	496	78	102	114	112	108	113	111	112	118	154	238	468	431	178	2933
Sardegna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	22	5	4	2	40
Sicilia	0	0	0	0	0	1	2	1	0	3	11	12	3	0	0	33
Toscana	0	0	1	4	4	5	4	6	10	9	14	44	28	20	1	150
Trento / Bolzano	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Umbria	58	20	20	32	40	47	44	57	67	75	95	201	217	195	42	1210
<b>Totale</b>	<b>593</b>	<b>118</b>	<b>136</b>	<b>159</b>	<b>178</b>	<b>190</b>	<b>203</b>	<b>256</b>	<b>322</b>	<b>428</b>	<b>650</b>	<b>1051</b>	<b>1443</b>	<b>1570</b>	<b>658</b>	<b>7955</b>

Tabella 6. Soggetti in trattamento suddivisi in base alla Regione di residenza del paziente e al centro prescrittore che segnala la prescrizione

Regioni delle Strutture	Regioni di Residenza																	Totale					
	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia-R.	Friuli-V.G.	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Molise	Piemonte	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Trento/Bolzano		Umbria	Veneto	No Info	Estero	
Abruzzo	362	2	3	2	0	0	24	1	0	26	37	0	53	0	2	1	0	2	0	3	0	0	518
Basilicata	0	29	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28	0	0	59
Calabria	0	0	23	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	28
Campania	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
Emilia	0	0	0	0	113	1	0	0	0	4	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	0	0	122
Friuli-V.G.	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	5	1	0	0	14
Lazio	8	0	0	0	0	0	34	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	45
Liguria	0	0	2	0	0	0	0	138	2	1	0	6	1	2	0	3	0	0	0	0	0	0	155
Lombardia	0	0	0	0	1	0	0	1	94	0	0	1	1	0	0	1	0	0	3	5	0	0	107
Marche	7	0	0	0	0	0	0	0	0	265	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	276
Molise	0	0	0	3	0	0	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
Puglia	1	10	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	548	0	0	0	0	0	0	32	0	0	598
Sardegna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	0	0	0	0	0	3	0	0	38
Sicilia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	23	0	0	0	0	0	0	0	23
Toscana	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	53	0	0	0	0	2	0	0	57
Trento/Bolzano	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Umbria	0	0	0	0	0	0	13	0	0	2	0	0	0	0	0	5	0	168	0	1	0	0	189
<b>Totale</b>	<b>378</b>	<b>41</b>	<b>36</b>	<b>10</b>	<b>114</b>	<b>8</b>	<b>78</b>	<b>140</b>	<b>96</b>	<b>299</b>	<b>40</b>	<b>7</b>	<b>608</b>	<b>37</b>	<b>26</b>	<b>63</b>	<b>0</b>	<b>170</b>	<b>8</b>	<b>82</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2242</b>

## Dati clinici

La piattaforma web prevede che per il soggetto che viene inserito nel database sia definita la “Fascia d’età”, selezionando tra “Bambino”, “Età di transizione” e “Adulto”, nella sezione anagrafica del paziente stesso. Questa definizione si è resa necessaria per poter inquadrare il soggetto nelle diagnosi, suddivise per età, previste dalla Nota AIFA 39. Non essendo possibile tracciare *cut-off* di età predefinite, abbiamo progettato che il clinico possa autonomamente definire la fascia di età riferita al paziente. È utile precisare che la fascia “Bambino” comprende l’età neonatale. L’analisi di questo campo mostra la netta prevalenza dei soggetti in trattamento inseriti nella fascia di età neonatale ed evolutiva, mentre il numero di soggetti in età adulta appare decisamente basso, considerando che i casi di deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency*, GHD) dell’età evolutiva dovrebbero continuare la terapia per tutto il corso della vita. Probabilmente questi numeri sono dovuti alla scarsa segnalazione al RNAOC da parte delle UO per adulti accreditate alla prescrizione (Tabella 7).

**Tabella 7. Soggetti distribuiti per fasce d’età e genere**

Fasce d’età	Maschi (%)	Femmine (%)	Totale (%)
Bambino (Età neonatale ed evolutiva)	1159 (59,6)	785 (40,4)	<b>1944 (86,7)</b>
Età di transizione	16 (51,6)	15 (48,4)	<b>31 (1,4)</b>
Adulto	153 (57,3)	114 (42,7)	<b>267 (20)</b>
<b>Totale</b>	<b>1328 (59,2)</b>	<b>914 (40,8)</b>	<b>2242</b>

L’analisi dei dati riferiti alla diagnosi per cui viene prescritta la terapia con rGH mostra che la maggioranza (86,7%) dei bambini presenta un deficit di GH, con una leggera prevalenza dei maschi, mentre gli adulti sono quasi equamente divisi tra ipofisectomia e ipopituitarismo (Tabella 8).

**Tabella 8. Confronto tra le Diagnosi segnalate nella Scheda Diagnosi e le fasce di età**

Diagnosi in base alla Nota AIFA 39		Diagnosi per fascia d’età					Totale
		Età Neonatale	Età Evolutiva	Età Transizione	Età Adulta	Fuori Nota	
Età Neonatale	Panipopituitarismo	9	0	0	0	0	<b>9</b>
Età Evolutiva	Deficit GH	0	1592	0	0	0	<b>1592</b>
	Turner	0	90	0	0	0	<b>90</b>
	IRC	0	3	0	0	0	<b>3</b>
	PWS	0	22	0	0	0	<b>22</b>
	SGA	0	118	0	0	0	<b>118</b>
Età Transizione	MutGenet	0	0	4	0	0	<b>1</b>
	Panipopituitarismo	0	0	5	0	0	<b>5</b>
	GH<6	0	0	2	0	0	<b>2</b>
Età Adulta	GH<19	0	0	7	0	0	<b>7</b>
	Ipopituitarismo	0	0	0	4	0	<b>152</b>
	Ipopituitarismo	0	0	0	113	0	<b>113</b>
Fuori Nota	Età evolutiva	0	0	0	0	34	<b>34</b>
	Età adulta	0	0	0	0	1	<b>1</b>
No Info		0	1	0	0	0	<b>92</b>
<b>Totale</b>		<b>9</b>	<b>1826</b>	<b>15</b>	<b>265</b>	<b>35</b>	<b>2242</b>

Dall'analisi delle diagnosi, emergono alcuni dati mancanti (92 *No Info*), che risalgono alle fasi di sperimentazione dell'applicativo web, in cui non erano presenti alcuni controlli, e che stiamo provvedendo a colmare attraverso il contatto diretto con i Centri prescrittori. Inoltre, una parte di questi dati deriva dai pazienti "storici", quando disposizioni al momento in vigore prevedevano diagnosi non presenti nella normativa attualmente in vigore.

Esaminando la congruità tra la diagnosi e la fascia d'età dichiarata che, come evidenziato in precedenza, deve essere dichiarata dal medico compilatore, si evince che i casi di non congruità sono pressoché nulli rispetto all'analisi del 2013 in cui si evidenziavano 8 casi di pazienti classificati come "età di transizione" in cui erano state effettuate diagnosi previste per l'età evolutiva e 1 "adulto" in cui la diagnosi era per l'età evolutiva. Questo risultato è dovuto alla segnalazione dell'incongruenza al Centro prescrittore che ha provveduto alle modifiche necessarie.

Riguardo alla terapia prescritta, la scheda "Terapia" consente di raccogliere i dati relativi alla prescrizione dei farmaci a base di GH, in termini di dose (mg/kg/die o settimana) e posologia (mg/die/vv settimana), consentendo, così, di ricavare la posologia prescritta in relazione alla diagnosi (Tabella 9 e 10).

**Tabella 9. Dose della terapia con rGH prescritta e relazione con la diagnosi**

Diagnosi in base alla Nota AIFA39	Dose (mg/kg/die)			Dose (mg/kg/sett)			Visite (n.)	
	mediana	5°	95°	mediana	5°	95°		
Età Neonatale	0,030	0,014	0,057	0,215	0,100	0,400	<b>15</b>	
Età Evolutiva	Deficit GH	0,030	0,020	0,045	0,200	0,134	0,275	<b>3970</b>
	Turner	0,040	0,015	0,051	0,268	0,128	0,350	<b>293</b>
	IRC	0,034	0,020	0,050	0,206	0,141	0,350	<b>6</b>
	PWS	0,025	0,012	0,039	0,176	0,049	0,270	<b>59</b>
	SGA	0,034	0,025	0,049	0,210	0,156	0,300	<b>238</b>
Età Transizione	Panipopituitarismo	0,006	0,006	0,010	0,043	0,028	0,070	<b>8</b>
	GH<6	0,005	0,005	0,025	0,150	0,033	0,150	<b>5</b>
	GH<19	0,006	0,002	0,033	0,121	0,044	0,198	<b>6</b>
Età Adulta	Ipoipofisectomia	0,003	0,001	0,008	0,020	0,011	0,064	<b>87</b>
	Ipopituitarismo	0,005	0,002	0,024	0,038	0,011	0,210	<b>88</b>
Fuori Nota	Età evolutiva	0,029	0,015	0,039	0,193	0,093	0,260	<b>78</b>
<i>No Info</i>		0,025	0,019	0,033	0,174	0,133	0,200	<b>6</b>

**Tabella 10. Posologia della terapia con rGH in relazione alla diagnosi**

Diagnosi in base alla Nota AIFA39	Posologia (mg/die)			Posologia (mg/sett)			Visite (n.)	
	mediana	5°	95°	mediana	5°	95°		
Età Neonatale	0,60	0,15	1,50	4,20	0,45	10,50	<b>15</b>	
Età Evolutiva	Deficit GH	1,00	0,45	1,87	6,66	2,94	11,90	<b>3970</b>
	Turner	1,19	0,32	2,60	7,20	2,24	17,50	<b>293</b>
	IRC	0,61	0,20	2,80	4,24	1,40	19,60	<b>6</b>
	PWS	0,61	0,20	2,00	4,20	0,70	14,00	<b>59</b>
	SGA	0,75	0,39	1,29	4,59	2,34	7,80	<b>238</b>
Età Transizione	Panipopituitarismo	0,51	0,50	0,70	3,54	2,10	4,83	<b>8</b>
	GH<6	0,30	0,30	0,96	2,10	2,10	5,76	<b>5</b>
	GH<19	0,35	0,15	2,04	2,00	0,90	12,24	<b>6</b>
Età Adulta	Ipoipofisectomia	0,20	0,15	0,60	1,40	0,72	4,20	<b>87</b>
	Ipopituitarismo	0,30	0,12	1,70	2,10	0,84	11,90	<b>88</b>
Fuori Nota	Età evolutiva	0,69	0,20	1,63	4,69	1050,00	10,50	<b>78</b>
<i>No Info</i>		1,00	0,50	1,80	6,93	3,50	12,60	<b>6</b>

In linea generale, si conferma l'adesione alle linee guida e/o ai dati presenti in letteratura.

Data la rilevanza delle informazioni sulla prescrizione, la scheda "Terapia" del registro web contiene campi obbligatori, come il nome del farmaco, la posologia e la frequenza di somministrazione settimanale ma anche una *utility* che, definita la "Dose" di riferimento che si ritiene opportuna in relazione alla diagnosi (in mg/kg/die o mg/kg/settimana), se è inserito il peso (sia direttamente nella scheda "Terapia" o nella scheda "Esame obiettivo"), calcola la posologia giornaliera, a cui va aggiunta l'indicazione dei giorni di somministrazione a settimana. Questa elaborazione è un suggerimento che il medico può confermare o correggere.

La Tabella 11 evidenzia i campi utilizzati nella compilazione della scheda "Terapia". I campi obbligatori "Posologia" e "Frequenza" sono stati inseriti in 2466 visite, mentre tutti i campi, cioè "Peso/Dose/Posologia/Frequenza" sono stati utilizzati in 4859 visite, su un totale di 7955. Sono presenti 50 schede senza informazioni e 9 visite senza la scheda "Terapia". In questi casi potrebbe trattarsi di segnalazioni di cessato trattamento o di richiesta di autorizzazione alle Commissioni, che consentono di proporre o meno una terapia.

**Tabella 11. Modalità di compilazione dei campi della scheda "Terapia" in relazione alla diagnosi**

Diagnosi in base alla Nota AIFA 39		Peso Dose Posologia Frequenza	Peso Posologia Frequenza	Dose Posologia Frequenza	Posologia Frequenza	No Terapia	No/Info	Totale
Età Neonatale	Panipopituitarismo	15	0	0	39	0	0	<b>54</b>
Età Evolutiva	Deficit GH	3970	359	6	1209	43	6	<b>5593</b>
	Sindrome diTurner	293	14	1	115	1	0	<b>424</b>
	IRC	6	16	0	0	0	0	<b>22</b>
	PWS	59	5	0	3	0	0	<b>67</b>
	SGA	238	20	0	64	2	3	<b>327</b>
Età Transizione	MutGen	0	0	0	8	0	0	<b>8</b>
	Panipopituitarismo	8	1	0	8	0	0	<b>17</b>
	GH<6	5	0	0	0	0	0	<b>5</b>
	GH<19	6	15	0	5	0	0	<b>26</b>
Età Adulta	Ipoifsectomia	87	73	2	376	2	0	<b>540</b>
	Ipopituitarismo	88	38	2	172	0	0	<b>300</b>
Fuori Nota	Età evolutiva	78	6	1	17		0	<b>104</b>
	Età adulta	0	1	0	0	0	0	<b>1</b>
No Info		6	3	8	450	0	0	<b>467</b>
<b>Totale</b>		<b>4859</b>	<b>551</b>	<b>20</b>	<b>2466</b>	<b>50</b>	<b>9</b>	<b>7955</b>

In linea generale l'analisi di questi campi ha evidenziato un buon grado di completezza delle informazioni, anche se è presente una certa disomogeneità nei campi compilati.

Le schede "Diagnosi" e "Terapia" consentono di analizzare dati di grande rilievo per il monitoraggio di questo trattamento e la loro compilazione accurata è utile sia per la sorveglianza epidemiologica che per evitare errori di prescrizione da parte del clinico. Ad esempio, l'inserimento della dose di riferimento consente al clinico di ottenere un calcolo della posologia e all'amministratore del sistema di verificare eventuali errori di compilazione, evidenziabili, ad esempio, da eventuali incongruenze tra la "dose" inserita e la "posologia" prescritta.

Per questo motivo invitiamo gli utenti a collaborare al massimo, inserendo il maggior numero possibile di informazioni, nell'interesse del paziente, in primo luogo, ma anche del medico stesso e del Sistema Sanitario nel suo insieme.

## Conclusioni

Le informazioni presenti nel database del RNAOC informatizzato sono in progressivo aumento e la loro analisi costituirà il ritorno delle informazioni a tutti gli utenti.

L'impegno alla diffusione dei dati avviene nel corso degli incontri organizzati dal registro, attraverso la pubblicazione del rapporto annuale nella serie *Rapporti ISTISAN* edita dall'Istituto Superiore di Sanità e con la newsletter quadrimestrale che il RNAOC invia agli accreditati al registro web (documenti disponibili nel sito del registro: <http://www.iss.it/rnoc/index.php>).

In linea generale le analisi effettuate dimostrano che le elaborazioni dei dati del RNAOC informatizzato consentono di effettuare la farmacovigilanza nazionale e di mettere a disposizione dati epidemiologici per le problematiche scientifiche di rilievo su questo tema.

Lo strumento informatizzato, infatti, consente sia controlli sull'inserimento delle informazioni che il monitoraggio del sistema di sorveglianza *in itinere*. Il RNAOC può interagire con l'unità segnalatrice, accertare la tipologia di errore e indicare le correzioni da apportare oppure, nel caso di visite spedite, consentirne la revisione.

In conclusione, il RNAOC si propone come uno strumento a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale, attraverso la sua attività di farmacovigilanza, diffusione e aggiornamento scientifico, con l'auspicio e l'impegno a fornire informazioni sempre più corrette e complete, anche attraverso la collaborazione di tutti i suoi utenti.

## Bibliografia

1. Italia. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario* n. 7 del 10 gennaio 2007.
2. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 22 settembre 2009. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.
3. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 26 novembre 2009 - Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento ordinario* n. 229 del 9 dicembre 2009.
4. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
5. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 19 giugno 2014. Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determina del 29 luglio 2010 (Determina n. 616/2014). *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5-luglio 2014.

## **CRITERI REGIONALI DI ACCREDITAMENTO DEI CENTRI PER LA PRESCRIZIONE DI TERAPIA A BASE DI ORMONE DELLA CRESCITA**

Elvira Agazio, Flavia Pricci

*Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (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 del Decreto Ministeriale (DM) del 29 novembre 1993 (1) che, all'art. 2, prevedeva che le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano dovessero comunicare al Ministero della Sanità - Direzione generale del servizio farmaceutico, entro e non oltre il 15 dicembre 1993, i nominativi dei Centri universitari e ospedalieri specializzati nel trattamento degli ipostaturalismi effettivamente operanti a livello territoriale e che i Centri dovessero risultare idonei a effettuare i controlli clinici, auxologici e di laboratorio per monitorare i trattamenti su base semestrale e in grado di trasmettere i dati ai registri regionali, nonché i relativi protocolli adottati.

Pertanto i requisiti minimi previsti dal provvedimento, affinché la struttura fosse abilitata alla prescrizione della terapia ormonale sostitutiva, erano costituiti da:

- abilitazione al trattamento degli ipostaturalismi;
- struttura universitaria e/o ospedaliera;
- operatività a livello territoriale nel trattamento degli ipostaturalismi;
- idoneità nel monitoraggio del trattamento attraverso controlli clinici, auxologici e di laboratorio;
- idoneità nel trasmettere i dati ai registri regionali, nonché i relativi protocolli adottati.

Con la circolare del 22 giugno 1994, n. 14 del Ministero della Sanità (2), "Disposizioni applicative del DM del 29 novembre 1993, concernente limitazioni all'uso di specialità medicinali a base di ormone somatotropo", venne pubblicato, nell'allegato 1, l'elenco delle strutture, appartenenti a 16 Regioni, specializzate nel trattamento con ormone somatotropo.

La normativa attualmente in vigore è la Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014 (3), che, oltre a definire le condizioni cliniche per cui è prevista la prescrizione di terapie a base di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo), prevede che il RNAOC sia strutturato sotto forma di registro informatizzato, al fine di ottenere una raccolta dati, da parte dei Centri prescrittori e/o Registri regionali, adeguata alle funzioni di farmacovigilanza, in termini di monitoraggio del trattamento, valutazione dell'appropriatezza delle prescrizioni e verifica dell'efficacia e della sicurezza del medicinale in questione, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Tali commissioni, composte da esperti nel settore amministrativo, farmaceutico e clinico svolgono attività di controllo e di valutazione sui numerosi aspetti relativi al trattamento con GH, compreso l'accreditamento e il monitoraggio dell'attività dei Centri prescrittori e l'individuazione e l'autorizzazione di Centri specialistici per la diagnosi e predisposizione del piano terapeutico.

Il Registro Nazionale è stato, quindi, informatizzato, attraverso la strutturazione di un database derivato da un applicativo web, progettato presso ISS, che consente la segnalazione online delle prescrizioni di terapia a base di GH, e dalla integrazione di database regionali, laddove le Regioni abbiano già in atto un sistema di raccolta dati. Tale applicativo prevede l'accreditamento sia dei Centri clinici che delle Commissioni Regionali sulla base delle comunicazioni ricevute dalle Regioni e dalle Province autonome aderenti al registro web. Per quanto riguarda l'accreditamento dei Centri, nel 2010 il RNAOC ha inviato la richiesta di adesione al registro web alle Regioni che, in 17, hanno comunicato l'elenco dei Centri autorizzati alla prescrizione di terapia a base di ormone somatotropo, con i relativi responsabili. I Centri (che sono rappresentati dalle strutture cliniche), insieme alle corrispondenti Unità Operative o UO (che corrispondono alle unità ambulatoriali) sono stati, quindi, accreditati, e il singolo utente collegato alla propria UO può accedere alla scheda online ed effettuare le procedure consentite dal proprio profilo.

Negli anni i Centri/UO accreditati al registro web sono stati aggiornati in base alle comunicazioni regionali, che sono conseguenti a decisioni delle autorità stesse o su proposta dalle Commissioni Regionali per il GH.

Per quanto riguarda le Regioni stesse o le Commissioni Regionali per il GH, il RNAOC prevede l'accreditamento con il profilo di "Esaminatore regionale" che consente di accedere al registro web come lettore. Questa procedura consente alle Regioni di verificare le attività dei Centri e degli utenti connessi e può essere utilizzata per le valutazioni connesse alla autorizzazione a prescrivere terapie a base di *recombinant* GH (rGH).

## Individuazione dei Centri prescrittori

Le Regioni si trovano quindi a dover individuare i centri da autorizzare alla prescrizione di farmaci a base di GH, attività in genere delegata alle Commissioni Regionali.

Il RNAOC ha ritenuto utile e opportuno effettuare una ricognizione dei criteri regionali utilizzati per la valutazione e l'individuazione dei Centri accreditati alla prescrizione di GH e, nei casi in cui le Regioni aderiscano all'applicativo web, di verificare la corrispondenza con i Centri/UO segnalati.

A tale scopo, sono stati analizzati i documenti a disposizione del RNAOC, in genere forniti dai referenti regionali o dalle Commissioni Regionali per il GH, effettuate ricerche su web e contattati i referenti regionali e gli uffici competenti.

La tipologia di documentazione regionale analizzata si è rilevata notevolmente eterogenea dal punto di vista normativo, trattandosi di determinazioni dirigenziali, decreti del Commissario *ad acta*, delibere delle giunte regionali, note regionali, circolari regionali, ecc., oltre ad essere riferita, in molti casi, ad argomenti generali e, quindi, non esaustiva della problematica specifica.

Dallo studio della documentazione è emerso che le Regioni hanno provveduto nel corso degli anni a individuare e ad aggiornare l'elenco delle strutture autorizzate e che la scelta e la revisione dei Centri è stata effettuata adottando criteri non omogenei tra le Regioni.

Pertanto, in base alla tipologia di criteri individuati, sono stati definiti tre gruppi in cui includere le decisioni regionali (Tabella 1).

**Tabella 1. Raggruppamenti delle Regioni/Province Autonome (PA) in base alla modalità di individuazione dei criteri**

Gruppo	Modalità di individuazione dei criteri	Regioni
I	Regioni che partendo dai criteri definiti dal DM (29/11/1993) hanno approfondito la specificità degli stessi e si sono orientate sulla operatività e sulle competenze clinico-diagnostiche e scientifiche delle strutture e sulla numerosità dei casi trattati.	Abruzzo, Marche, Puglia, Toscana
II	Regioni che si sono orientate sulle indicazioni generali per la formulazione della diagnosi e del piano terapeutico inerenti a farmaci di costo elevato in patologie severe.	Emilia Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Molise, Sicilia, Valle d'Aosta, Veneto
III	Regioni/PA che si sono orientate in linea generale ai requisiti minimi previsti dal DM (29/11/1993).	Basilicata, Bolzano, Calabria, Campania, Lazio, Lombardia, Piemonte, Sardegna, Umbria, Trento

Nella Tabella 2 sono riportati i riferimenti normativi regionali per l'individuazione dei criteri di autorizzazione e la normativa di individuazione dei Centri prescrittori nel rispetto dei criteri adottati.

**Tabella 2. Normativa delle Regioni/Province Autonome (PA) di identificazione dei criteri per l'autorizzazione e di individuazione dei Centri prescrittori nel rispetto dei criteri adottati**

Regione/PA	Normativa di identificazione dei criteri	Normativa di individuazione dei Centri prescrittori nel rispetto dei criteri adottati
Abruzzo	Decreto n. 41/2011 (21/10/2011), BUR n. 68 (11/11/2011).	DG 8/148 (11/9/2012) Deliberazione Commissariale n. 76/2011
Basilicata	Circolare della Regione Basilicata Prot 200782/72AE (2/11/2010).	DD n. 72 AE.2010/D563 (21/7/2010)
Bolzano	Non sono stati stabiliti specifici criteri e modalità	
Calabria	Non sono stati stabiliti specifici criteri e modalità	DD n. 15622 (27/10/2008) DG n. 12420 (4/10/2011) Supplemento straordinario n. 4, Parte I e II (15/11/2011) al BUR n. 20 (2/11/2011)
Campania	DGRC n. 4633 (8/08/1995)	DGR n. 2246 (21/12/2007) BUR n.3 (21/1/2008)
Emilia Romagna	Nota prot. 48157/BAS (24/11/1998) Circolare regionale n. 13 (13/7/1999). Nota prot. 17467/BAS (20/4/1999) DGR n. 1540 (6/11/2006) DGR n. 781/2011 (9/6/2011)	Determinazione n. 16231 (6/12/2013)
Friuli-Venezia Giulia	Nota n.7137 (31/12/1998)	DRG n. 754 (2010)
Lazio	Determinazione G12190 (29/8/2014) BUR n.72 (9/9/2014)	Determinazione G12190 (29/8/2014) BUR n.72 (9/9/2014)

segue

continua

<b>Regione/PA</b>	<b>Normativa di identificazione dei criteri</b>	<b>Normativa di individuazione dei Centri prescrittori nel rispetto dei criteri adottati</b>
Liguria	Deliberazione n. 459 (18/4/2014)	DD n. 1297 (5/7/1999) e successive modifiche
Lombardia	Non sono stati stabiliti specifici criteri e modalità	Determinazione H1.2007.0003600. (24/1/2007)
Marche	DGR n. 563 (12/5/2014) (solo per età evolutiva)	GR n. 11566/ARS/ASF/ P (24/11/2014)
Molise	DD n. 2 (18/2/2015)	DD n. 2 (18/2/2015)
Piemonte	DGR n. 317-30999 (1/8/1989)	DGR n. 317-30999 (1/8/1989) DGR (12/11/2002) DGR n. 14-5609 (2/4/2007)
Puglia	DD n. 165 (24/5/2010)	DD n. 208 (2/9/2011)
Sardegna	Non sono stati stabiliti specifici criteri e modalità	Direttiva R.S.A. Prot. n. 41602/5 (17/11/2004), Direttiva RSA Prot. n. 2701/3 (20/1/2006), Direttiva RSA Prot. n. 17642/3 (26/7/2007) e successive modifiche e integrazioni
Sicilia	Decreto n. 1912 (26/7/2010) DA n. 0804711 (3/5/2011)	DA n. 01766/11 (21/9/2011) Decreto n. 2129 (18/12/2014)
Toscana	Giunta Regionale-Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatelyzza. Prot. n. AOOGR/123691/Q.090.45.10 Deb. (15/5/2014)	Deliberazione n. 712 (25/8/2014)
Trento	Individuati in base all'organizzazione che prevede un ambulatorio di endocrinologia dedicato ai bambini e agli adulti	Determinazione del Dirigente n. 225 (19/11/2004)
Umbria	DGR n. 3930 (30/5/1989)	DGR n. 3930 (30/5/1989) e n. 4093 (15/7/1998) DD n. 5633 (25/6/2003) e successive modifiche e integrazioni
Valle d'Aosta	Provvedimento dirigenziale n. 2858 (28/7/2014).	Provvedimento dirigenziale n. 2858 (28/7/2014).
Veneto	DGR n. 641 (7/5/2013) BUR n. 45 (28/5/2013)	DGR n. 641 (7/5/2013), BUR n. 45 (28/5/2013) DGR n.754 (14/5/2015), BUR n.52 (26/5/2015)

Nella Tabella 3 sono riportati, per Regione, il numero dei Centri e delle UO corrispondenti accreditati al RNAOC, il numero dei Centri accreditati dalle Regioni sulla base della normativa regionale attuale di individuazione degli stessi, e la corrispondenza tra i Centri/UO abilitati al RNAOC e quelli individuati dalle Regioni in base alla normativa vigente nel rispetto dei criteri adottati o alla normativa di individuazione.

**Tabella 3. Centri/UE accreditate al web RNAOC e Centri autorizzati alla prescrizione di terapia a base di ormone somatotropo suddivisi per Regioni/Province Autonome (PA)**

Regione/PA	Accreditati al web RNAOC		UE accreditate dalle Regioni sulla base della normativa regionale in vigore (n.)	Corrispondenza tra RNAOC e normativa regionale
	Centri (n.)	UE (n.)		
Abruzzo	5	7	4 (per età evolutiva)	Sì
Basilicata	7	8	8	Sì
Bolzano	1	1	1	Sì
Calabria	9	14	14	Sì
Campania	2	2	10	Non aderisce al RNAOC
Emilia Romagna	17	25	25	Sì
Friuli-Venezia Giulia	5	7	7	Sì
Lazio	12	20	11 Centri e 15 UE	No*
Liguria	4	5	5	Sì
Lombardia	28	38	38	Sì
Marche	10	13	11 (per l'età evolutiva)	Sì
Molise	3	6	6	Sì
Piemonte	0	0	13	Non aderisce al RNAOC
Puglia	16	22	23	No
Sardegna	6	7	7	Sì
Sicilia	9	10	10	Sì
Toscana	23	45	17	No
Trento	1	1	2	No
Umbria	4	5	5	Sì
Valle d'Aosta	1	1	1	Sì
Veneto	0	0	13	Non aderisce al RNAOC
<b>Totale</b>	<b>163</b>	<b>237</b>	<b>235</b>	

\* attività di registrazione al RNAOC terminata nel 2012

## Criteri e modalità di individuazione dei Centri prescrittori del GH e Centri/UE segnalati al RNAOC

Come detto, le situazioni regionali in relazione alle decisioni relative ai criteri e alle modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori sono state riportate a tre gruppi.

### Gruppo I

Nel gruppo I sono le Regioni che, partendo dai criteri definiti dal DM 1993 (1), hanno approfondito la specificità degli stessi e si sono orientate sulla operatività e sulle competenze clinico-diagnostiche e scientifiche delle strutture e sulla numerosità dei casi trattati (Abruzzo, Marche, Toscana, Puglia). Le Regioni Abruzzo, Marche e Toscana hanno definito i criteri e le modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori, sulla base dei criteri utilizzati dalla *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) (<http://www.eurospe.org/>) per l'accREDITAMENTO dei Centri prescrittori.

## Regione Abruzzo

Con la Delibera Giunta Regionale DGR n. 708 del 15 febbraio 1990 “Individuazione dei Centri di Riferimento regionali per la cura dei deficit della crescita mediante ormone somatotropo. Istituzione di un registro regionale per il monitoraggio pazienti affetti da nanismo ipofisario”, la Giunta Regionale individuava i Centri regionali di riferimento per la diagnosi e cura dei difetti staturali secondo le disposizioni date dal Ministero della Sanità.

Con il Decreto del Commissario *ad acta* n. 41 del 21 ottobre 2011 (allegato 2) (4), la Regione ha poi approvato i requisiti minimi per l’individuazione dei Centri prescrittori di farmaci di cui alla Nota AIFA 39 a favore dei soli pazienti in età evolutiva, elaborati sulla base dei criteri utilizzati dalla ESPE.

I requisiti necessari su cui si basa l’individuazione dei Centri prescrittori sono rappresentati da tre gruppi di criteri che devono essere soddisfatti nel triennio precedente la valutazione e sono inerenti la capacità assistenziale, la ricerca scientifica e la didattica. Per ogni gruppo di criteri, sono individuati i criteri specifici e specificata la percentuale di quanto incidono nell’individuazione del centro il gruppo di criteri e ogni singolo criterio (Riquadro 1).

### Riquadro 1

#### Regione ABRUZZO

#### Requisiti minimi per l’individuazione dei Centri prescrittori di GH per l’età evolutiva

(Allegato 2 del Decreto del Commissario *ad acta* n. 41 del 21 ottobre 2011)

##### 1. Criteri di assistenza (incide per il 60%)

- Numero medio di almeno 10 nuove diagnosi/anno ovvero 30 nuove diagnosi nel triennio precedente (12%)
- Numero minimo di 30 pazienti in terapia negli ultimi tre anni (12%)
- Personale medico e paramedico qualificato (formazione documentata) (12%)
- Un Servizio di Auxe-Endocrinologia dotato di tutta la strumentazione necessaria per effettuare valutazioni cliniche (bilancia e statimetro di Harpenden) e laboratoristiche (dosaggi di GH, IGF1, IGFBP-3) (12%)
- Un laboratorio di riferimento per dosaggi ormonali (certificato ISO 9001) (12%)

##### 2. Criteri di ricerca scientifica (incide per il 20%)

- Pubblicazioni su riviste indicizzate su Medline relative all’argomento (almeno una negli ultimi tre anni) (6,67%)
- Partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali (nel triennio precedente) (6,67%)
- Studi in corso sull’argomento (6,67%)

##### 3. Criteri di didattica (incide per il 20%)

- Organizzazione di convegni o corsi di formazione destinati a personale medico, tecnico e infermieristico su temi specifici di endocrinologia

**Deve essere soddisfatto almeno l’80% dei criteri.**

Sulla base di tali criteri, la Regione ha disposto una check-list per l’individuazione dei Centri prescrittori di GH in età evolutiva. Il documento, riportante le informazioni richieste, deve essere firmato dal responsabile del centro e dal direttore sanitario e inviato alla direzione politiche sanitarie per essere analizzato e valutato. In seguito, con la DG8/148 dell’11 settembre 2012 (5), sono stati autorizzati 4 Centri prescrittori per l’età evolutiva in possesso dei requisiti minimi e confermati i 3 Centri per l’età adulta individuati dalla Deliberazione Commissariale n. 76/2011.

Per quanto riguarda l’accreditamento alla piattaforma web del RNAOC, per la Regione Abruzzo sono stati accreditati 5 Centri con 7 UO, che, per l’età evolutiva, corrispondono ai Centri individuati dalla DG8/148 dell’11 settembre 2012.

## Regione Marche

La Regione Marche, con DGR n. 563 del 12 maggio 2014 (6), ha definito i criteri e le modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori per l'età evolutiva, sulla base dei criteri utilizzati dalla ESPE e predisposto una check-list da compilare da parte dei Centri.

I requisiti necessari per la Regione Marche, su cui si basa l'individuazione dei Centri prescrittori, sono rappresentati da quattro gruppi di criteri (criteri di assistenza, di ricerca scientifica, di didattica e di formazione). La valutazione viene effettuata per il primo gruppo sui requisiti posseduti dal centro nel quadriennio precedente mentre per gli altri gruppi l'analisi è effettuata sui dieci anni precedenti. Per ogni gruppo, vengono individuati i criteri specifici e specificato quanto incidono, in termini di punti, nell'individuazione del centro il gruppo e i singoli criteri. I criteri individuati per l'assistenza e la ricerca scientifica sono fondamentalmente gli stessi di quelli identificati dalla Regione Abruzzo, mentre per la didattica i criteri si riferiscono al solo personale medico e per la formazione vengono valutati il numero di partecipazioni a corsi di formazione come discenti sia dei medici sia del personale infermieristico.

Nella Delibera non viene specificato il punteggio minimo che deve essere raggiunto dal Centro al fine dell'individuazione.

Sulla base dei criteri individuati, è stata predisposta la *check-list*, che viene compilata dai Centri, consentendo così, alla Commissione Regionale per il GH di proporre l'aggiornamento dei Centri autorizzati alla diagnosi e alla prescrizione dell'ormone somatotropo al Coordinamento degli Enti. Nel Riquadro 2 sono riportati i requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori di GH in età evolutiva (6).

### Riquadro 2

#### Regione MARCHE

#### Requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori di GH per l'età evolutiva

(Allegato A della Deliberazione della Giunta Regionale n. 563 del 12 maggio 2014)

##### 1. Criteri di assistenza (massimo 65 punti)

- Numero diagnosi nel quadriennio 2010 -2013 (massimo 15 punti)
- Numero di pazienti in terapia nel quadriennio 2010- 2013 (massimo 20 punti)
- Numero personale medico dedicato (massimo 10 punti)
- Numero personale infermieristico dedicato (massimo 10 punti)
- Strumentazione a disposizione (massimo 10 punti)

##### 2. Criteri di ricerca scientifica (massimo 10)

- Numero di pubblicazioni su riviste indicizzate su Medline relative all'argomento nel periodo 2004-2013) (massimo 7,5 punti)
- Numero di partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali nel periodo 2004-2013 (massimo 2,5 punti)

##### 3. Criteri di didattica (massimo 10 punti)

- Numero di partecipazione a corsi come docenti nel periodo 2004-2013 (riferiti esclusivamente al personale medico)

##### 4. Criteri di formazione (massimo 15 punti)

- Numero di partecipazioni a corsi di formazione come discenti nel periodo 2004-2013 riferiti al personale medico (massimo 10 punti)
- Numero di partecipazioni a corsi di formazione come discenti nel periodo 2004-2013 riferiti al personale infermieristico (massimo 5 punti)

Successivamente alla individuazione dei criteri, la Commissione GH ha effettuato una valutazione dei centri e, con Documento della giunta regionale N. 11566/ARS/ASF/P del

24/11//2014 (7), ha confermato i centri per l'età evolutiva precedentemente autorizzati con il Decreto del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria n. 58 del 22/11/2013 (8).

Per la Regione Marche sono stati accreditati all'utilizzo della piattaforma web 10 centri con 13 UO che corrispondono per le 11 UO dell'età evolutiva a quelle individuati nel documento suddetto.

## Regione Toscana

La Commissione Regionale GH ha definito i criteri e le modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori per l'età evolutiva e per l'età adulta sulla base dei criteri utilizzati dalla ESPE, descritti nel documento Giunta Regionale - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatezza (9).

I requisiti necessari su cui si basa l'individuazione dei Centri prescrittori sono rappresentati da tre gruppi di criteri specifici per l'età evolutiva e per l'età adulta, che devono essere soddisfatti nel triennio precedente la valutazione. I criteri riguardano la capacità assistenziale, la ricerca scientifica e la didattica e, per ogni gruppo, vengono individuati i criteri specifici e la percentuale di impatto nell'individuazione del centro.

Per l'età evolutiva, i criteri di assistenza presi in considerazione sono simili a quelli della Regione Abruzzo e riguardano il numero di diagnosi e di pazienti in terapia; la competenza professionale del personale sanitario; la dotazione strumentale e di laboratorio del servizio di Auxo-Endocrinologia per effettuare le valutazioni cliniche; l'assegnazione di un laboratorio di riferimento con certificazione ISO (*International Organization for Standardization*) per i dosaggi ormonali; la disponibilità nell'azienda di strutture per studi di *imaging*. Per i criteri di ricerca scientifica sono valutate le pubblicazioni su riviste indicizzate e la partecipazione a studi clinici sperimentali e per i criteri di didattica l'organizzazione di corsi e convegni sull'argomento destinati a personale medico e infermieristico.

Nel Riquadro 3 sono riportati i requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori di GH in età evolutiva per la Regione Toscana (9).

### Riquadro 3

#### Regione TOSCANA

#### Requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori di GH per l'età evolutiva

(Prot. n. AOOGR/123691/Q.090.45.10 del 15 maggio 2014)

##### 1. Criteri di assistenza

- Numero medio di almeno 8 nuove diagnosi/anno
- Numero minimo di 24 pazienti in terapia negli ultimi tre anni
- Personale medico e infermieristico qualificato (formazione documentata)
- Servizio di Auxo-Endocrinologia dotato di tutta la strumentazione necessaria per effettuare valutazioni cliniche (bilancia e statimetro di Harpenden) e struttura adeguata per l'esecuzione di test funzionali
- Un laboratorio di riferimento per dosaggi ormonali (GH, IGF1, IGFBP3, altri ormoni ipofisari)
- Disponibilità nell'azienda di strutture per studi di *imaging* (indispensabile RM)

##### 2. Criteri di ricerca scientifica

- Pubblicazioni su riviste indicizzate su Medline relative all'argomento (almeno una negli ultimi tre anni)
- Partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali (nel triennio precedente)

##### 3. Criteri didattico-formativi

- Organizzazione di convegni o corsi di formazione destinati a personale medico, tecnico e infermieristico su temi specifici di endocrinologia

Per l'età adulta, i criteri sono gli stessi di quelli dell'età evolutiva ad eccezione dei criteri riguardanti l'assistenza che non includono il numero di diagnosi e di pazienti in terapia, sostituiti dalla valutazione dell'attività del centro, che deve essere costante e continuativa e svolta da medici specialisti in endocrinologia (Riquadro 4).

#### **Riquadro 4**

##### **Regione TOSCANA**

##### **Requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori di GH per età adulta**

(Prot. n. AOOGR/123691/Q.090.45.10 del 15 maggio 2014)

##### **1. Criteri di assistenza**

- Centri con attività ambulatoriale endocrinologica costante e continuativa svolta da medici specialisti in Endocrinologia
- Personale medico e infermieristico qualificato (formazione documentata)
- Un Servizio di Endocrinologia dotato di tutta la strumentazione necessaria per effettuare valutazioni cliniche e struttura adeguata per l'esecuzione di test funzionali
- Un laboratorio di riferimento per dosaggi ormonali (GH, IGF1, altri ormoni ipofisari)
- Disponibilità nell'azienda di strutture per studi di *imaging* (indispensabile RM)

##### **2. Criteri di ricerca scientifica**

- Pubblicazioni su riviste indicizzate su Medline relative all'argomento (almeno una negli ultimi tre anni)
- Partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali (nel triennio precedente) (5%)

##### **3. Criteri didattico-formativi**

- Organizzazione di convegni o corsi di formazione destinati a personale medico, tecnico e infermieristico su temi specifici di endocrinologia

Con Deliberazione n 712 del 25 agosto 2014 (10), successivamente all'individuazione dei requisiti minimi, la Regione Toscana ha autorizzato alla prescrizione dell'ormone somatotropo 10 Centri con 17 UO.

Sulla base della prima comunicazione ricevuta dalla Regione Toscana nel 2010, al web RNAOC risultano attualmente accreditati 23 Centri con 45 UO, che saranno, quindi, aggiornati al recepimento della comunicazione formale da parte della Regione stessa.

#### **Regione Puglia**

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita, con Determinazione Dirigenziale n. 165 del 24 maggio 2010 (11), ha individuato i criteri di autorizzazione dei Centri prescrittori del GH.

La Commissione ha stabilito che tutti i Centri devono essere inseriti in una Unità Operativa Complessa di Presidio Ospedaliero, dotato di specifico laboratorio per analisi ormonali relative alla patologia del deficit di GH.

I Centri per l'età evolutiva devono essere inseriti in una Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e/o Pediatria, con la presenza di uno specialista, e il Centro deve avere documentata attività clinica nell'ultimo quinquennio, con almeno 15 pazienti in età pediatrica-adolescenziale in trattamento.

I Centri per adulti devono essere inseriti in una Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e/o Medicina Interna, in presenza di uno specialista e il Centro deve avere documentata attività clinica nell'ultimo quinquennio, con almeno 10 pazienti in trattamento.

La Commissione ha ritenuto ottimale individuare almeno un centro di riferimento per tipologia (bambini/adulti) per ogni provincia e, nel caso ciò non fosse stato possibile, si è riservata l'opportunità di derogare al criterio del numero minimo dei pazienti in trattamento, al fine di garantire una omogenea distribuzione dei pazienti su tutto il territorio regionale.

Successivamente alla definizione dei criteri, sono pervenute alla Regione Puglia numerose domande per l'ottenimento del riconoscimento come nuovo Centro prescrittore dell'ormone somatotropo e per confermare i Centri già prescrittori dello stesso.

La Commissione con Determina Dirigenziale n. 308 del 2 settembre 2011 (12) ha individuato come Centri autorizzati alla prescrizione 19 UO e provvisoriamente ha concesso l'autorizzazione ad altre 4 UO, per un totale di 23 UO.

Per la Regione Puglia sono stati accreditati all'utilizzo della piattaforma web 16 Centri con 22 UO e sono gli stessi di quelli individuati con la suddetta Determina Dirigenziale ad esclusione di uno non comunicato al RNAOC.

## **Gruppo II**

Le Regioni che si sono orientate sulle indicazioni generali per la formulazione della diagnosi e del piano terapeutico inerenti a farmaci di costo elevato in patologie severe sono rappresentate da Emilia Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Liguria, Molise, Sicilia, Valle d'Aosta, Veneto.

### **Regione Emilia Romagna**

L'individuazione dei Centri prescrittori nella Regione Emilia Romagna ha seguito negli anni le indicazioni generali per la formulazione della diagnosi e del piano terapeutico inerenti a farmaci di costo elevato in patologie severe. Con la Circolare Regionale n. 13 del 13 luglio del 1999 (13) e successive modifiche, sono state individuate le aree cliniche di riferimento per la prescrizione dei farmaci suddetti, autorizzando e successivamente aggiornando l'elenco dei Centri prescrittori e definendone compiti e responsabilità.

Con Nota prot. 48157/BAS del 24 novembre 1998 sono state impartite le prime indicazioni cui le Aziende sanitarie erano tenute ad attenersi per proporre alla Regione l'elenco dei Centri ritenuti idonei e con la successiva Nota prot. 17467/BAS del 20 aprile 1999 sono stati precisati i criteri di indirizzo per l'individuazione dei Centri specializzati.

Per quanto riguarda la limitazione delle sedi era stato predisposto che:

- al fine di assicurare la minore variabilità possibile nell'individuazione e nell'applicazione dei criteri prescrittivi dei farmaci di interesse, è opportuno che, in tutti quei casi nei quali ciò non determini situazione di ridotta accessibilità da parte degli assistiti, i Centri di Riferimento siano individuati, per ciascun territorio di Azienda USL, in numero inferiore o coincidente alle aree cliniche contenute nelle singole note;
- le Aziende Ospedaliere dovevano concordare con l'Azienda USL di riferimento territoriale i punti ove esiste la funzione specialistica deputata, al fine di contenere il numero delle sedi;
- il Centro di Riferimento deve essere una struttura pubblica o privata accreditata.

Per quanto riguarda la responsabilità del centro si specificava che:

- al Centro di riferimento è riconosciuta la responsabilità in ordine all'appropriatezza della prescrizione nonché l'attività di monitoraggio dei farmaci, avvalendosi dei Servizi farmaceutici per i supporti tecnici necessari.

Con la Determinazione AIFA 2 novembre 2010 di "Riclassificazione del regime di rimborsabilità-PHT", nella quale era stato indicato che "le prescrizioni dei Centri ospedalieri dei medicinali non necessitano di ulteriori specifiche se non quelle stabilite da ciascuna Regione

nell'ambito della propria competenza", la Regione Emilia Romagna con DGR 781/2011 nell'allegato 2 (14), a completamento del sistema di governo di scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, adottato con DGR n.1540 del 6 novembre 2006 (15), ha ridefinito i criteri per l'individuazione dei Centri autorizzati alla diagnosi del piano terapeutico e alla prescrizione a carico del servizio sanitario nazionale, tra cui i Centri per la prescrizione della somatotropina, criteri che sono stati costruiti partendo dai principi contenuti nella circolare regionale 13/96 e condivisi con le Aziende sanitarie.

I Centri vengono identificati come strutture pubbliche segnalate dalle Aziende sanitarie, caratterizzate dalla presenza di adeguate competenze, documentata esperienza e da una congrua numerosità dei casi trattati:

- di numero inferiore o coincidente alle aree cliniche individuate dalla Regione, attraverso il contributo della Commissione Regionale del Farmaco (CRF), secondo i criteri riportati nella premessa della DGR, in tutti quei casi in cui ciò non determini situazione di ridotta accessibilità da parte degli assistiti, al fine di assicurare la minore variabilità possibile nell'applicazione dei criteri prescrittivi dei farmaci di interesse;
- in accordo tra Azienda ospedaliera e Azienda USL di riferimento territoriale, nel caso in cui una delle due Aziende sia sprovvista della funzione specialistica appropriata per il trattamento della specifica patologia;
- distinguendo tra:
  - *Centri di riferimento*, generalmente unità operative operanti in strutture pubbliche, specificamente dedicate, con personale medico e infermieristico numericamente adeguato e dedicato a tempo pieno, ambienti riservati, strumentazione idonea alla completa diagnosi;
  - *Centri delegati*, generalmente ambulatori che esplicano attività durante un adeguato numero di giorni alla settimana, con possibilità di collaborazione e condivisione dell'attrezzatura con i Centri di riferimento, al fine di agevolare l'accesso e la fruibilità delle prescrizioni sul territorio in ragione delle peculiarità aziendali. Nel caso in cui le strutture pubbliche sia insufficienti ad assicurare l'accesso e la fruibilità delle prescrizioni possono essere individuati come Centri delegati anche le strutture private accreditate.

I Centri in base all'allegato 4 della DGR n. 1540 del 2006, sono chiamati a svolgere compiti specifici per assicurare la diagnosi, l'attività di monitoraggio dei parametri clinici, biochimici e degli effetti collaterali e la predisposizione del Piano terapeutico, secondo i principi di appropriatezza e buon uso dei farmaci contenuti nei riferimenti prescrittivi nazionali e nel Prontuario terapeutico regionale.

La Giunta Regionale con il REG PG n. 211406 del 12 settembre 2008 (16) "Revisione elenco strutture sanitarie autorizzate al rilascio di piani terapeutici per l'ormone della crescita (Nota AIFA n. 39)" ha comunicato che la Commissione Regionale per il GH ha definito i seguenti criteri per l'individuazione di alcune strutture in oggetto al documento, di seguito elencati:

- a) presenza di uno specialista in endocrinologia o di unità operative semplici o complesse di endocrinologia nei Centri per l'adulto;
- b) presenza di uno specialista in pediatria ed endocrinologia, con documentata esperienza in endocrinologia dell'età evolutiva, nei Centri pediatrici;
- c) presenza di un centro pediatrico in ciascuna provincia e di almeno un centro per l'adulto in ciascuna area vasta;
- d) numerosità dei pazienti presi in carico (almeno 6-10 pazienti per l'adulto e 12-15 pazienti nei Centri pediatrici);
- e) presenza ove possibile, nello stesso centro, sia del pediatra sia dell'endocrinologo.

Con la Determinazione n. 16231 del 6 dicembre 2013 (17) è stato pubblicato l'elenco aggiornato dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci con piano terapeutico in base ai requisiti previsti con DGR 781/2011 (14) che è andato a sostituire gli elenchi precedentemente approvati, individuando 17 Centri e 25 UO per la prescrizione dell'ormone somatotropo, che coincidono con i Centri e le UO accreditati alla piattaforma web per le segnalazioni di prescrizione dell'ormone somatotropo al RNAOC.

### **Regione Friuli-Venezia Giulia**

La circolare del Ministero della Sanità n.14 del 22 giugno 1994 (2) ha pubblicato l'elenco delle strutture autorizzate alla prescrizione dell'ormone GH, individuando tre strutture autorizzate alla prescrizione delle suddette specialità, e, con nota n.7137 del 31 dicembre 1998 (18), l'Agenzia Regionale della Sanità ha definito l'elenco dei Centri che potevano formulare la diagnosi e il piano terapeutico.

Successivamente l'elenco delle strutture è stato aggiornato da parte della Direzione centrale salute, integrazione sociosanitaria e politiche sociali, sulla base di nuove disposizioni da parte del Ministero della Salute ovvero da specifiche esigenze assistenziali rilevate sul territorio regionale al fine di valutare l'effettiva attività dei Centri Regionali. Nella ricognizione effettuata nel 2010 era emerso che solo 7 UO tra quelle individuate a livello regionale avevano effettuato diagnosi e redatto piani terapeutici nel corso del 2008 e del primo semestre 2009, relativamente alle indicazioni previste dalla Nota 39, confermandone con DRG n. 754 del 21 aprile 2010 (19) l'autorizzazione alla prescrizione. Tale DRG ha, inoltre, precisato che eventuali ulteriori nuovi Centri potranno essere individuati previa presentazione di specifica richiesta da parte degli enti del Servizio Sanitario Regionale (SSR), corredata da documentazione che comprovi le specifiche necessità assistenziali nonché le competenze necessarie.

I Centri accreditati alla piattaforma web del RNAOC sono 5, con 7 UO, e coincidono con quelli individuati dalla DRG n. 754 del 2010.

### **Regione Liguria**

Il referente per la tematica del GH della Regione Liguria ha comunicato che, con Deliberazione n. 459 del 18 aprile 2014 (20) "Criteri per l'individuazione dei Centri di Riferimento di cui all'art. 2, comma 1, lett. s bis) della L.R. 7 dicembre 2006, n. 41 "Riordino del Servizio Sanitario Regionale", la Regione ha individuato i requisiti che una struttura deve possedere e mantenere nel tempo per essere individuata quale "Centro di riferimento regionale" che sono di seguito riportati:

- presenza delle competenze professionali specialistiche, con elevata qualificazione, per la diagnosi, la cura e il follow-up della patologia in oggetto;
- presenza di tecnologie adeguate e aggiornate;
- rilevanza dell'entità e della tipologia della casistica trattata nell'ultimo triennio, integrata, se possibile, da eventuale follow-up sugli esiti, rispetto all'entità della casistica di riferimento a livello regionale e, se del caso, nazionale, che dimostri il grado di attrazione nei confronti dei pazienti regionali o nazionali o comunque nell'ambito dell'area ottimale di riferimento;
- capacità di riduzione della mobilità passiva e capacità di attrazione da fuori Regione per la casistica in oggetto;
- curriculum vitae del responsabile della struttura specialistica che documenti attività clinico-scientifica nell'ambito della patologia di riferimento;
- partecipazione ai processi riguardanti l'autorizzazione e l'accreditamento;

- presentazione di protocolli/procedure relativi alla presa in carico del paziente dei quali la struttura intende avvalersi nella sua qualità di “Centro di riferimento regionale o di area ottimale (Polo)” con particolare riferimento alla attivazione dei rapporti con i soggetti coinvolti nel percorso dei pazienti MMG (medici di medicina generale), Distretto territoriale competente, Asl, ecc. e alle iniziative formative/informative previste, comprensive degli obiettivi per l’ulteriore sviluppo dell’attività clinico-scientifica e per il miglioramento della qualità del servizio reso;
- presentazione di un modello di valutazione della propria attività attraverso indicatori specifici, da sottoporre annualmente all’Agenzia Regionale Sanitaria (ARS).

La Regione, inoltre, riporta che con prossimo provvedimento procederà ad aggiornare i Centri prescrittori.

Per la Regione Liguria sono stati accreditati all’utilizzo della piattaforma web 4 Centri con 5 UO, che corrispondono a quelli individuati dalla Regione con Decreto Dirigenziale n. 1297 del 5 luglio 1999 (21) e successive modifiche e integrazioni.

### **Regione Molise**

Dai contatti intercorsi con la Regione è emerso che non sono stati stabiliti specifici criteri e modalità per la valutazione e l’individuazione dei Centri prescrittori. Nella Determinazione Dirigenziale n. 2 del 18/02/2015 (22) (Determinazioni Dirigenziali n. 18/14, n. 21/14 e n. 22/14. Revisione rete Centri prescrittori), il Direttore del Servizio, ha recepito la proposta della *Commissione consultiva per l’attività dei Centri prescrittori* di revisione della rete dei Centri, formulata sulla base delle istanze dell’Azienda Sanitaria Regionale (ASReM), delle determinazioni assunte dall’AIFA nella specifica materia e del volume dell’attività esercitata e della congruità prescrittiva. Sono stati, quindi, aggiornati gli allegati A delle suddette Determinazioni dirigenziali e approvati gli allegati A1, A2, A3 recanti rispettivamente, A1 “Note AIFA con Piano Terapeutici (PT) - Centri prescrittori”, A2 “Farmaci PHT con PT - Farmaci con PT - Centri prescrittori ASReM”, A3 “Farmaci H e A (ex OSP 2) con PT - Centri prescrittori ASReM”, che sostituiscono i precedenti.

La Determinazione Dirigenziale n. 2 del 18 febbraio 2015, in allegato A1 “Note AIFA con PT - Centri prescrittori”, riferendosi alla determinazione n. 18 del 7 ottobre 2014, recante “Determinazione dirigenziale n. 17/2013. Farmaci sottoposti a limitazioni AIFA che prevedono prescrizione su diagnosi e piano terapeutico. Revisione rete Centri prescrittori”; individua ed effettua la revisione dei Centri prescrittori del GH confermando quelli individuati con precedente determina.

Per la Regione Molise sono stati accreditati all’utilizzo della piattaforma web 3 Centri e 6 UO che corrispondono a quelli individuati dalla Determinazione Dirigenziale n. 2 del 18 febbraio 2015.

### **Regione Sicilia**

La Regione Sicilia, con il decreto n. 1912 del 26 luglio 2010 (23), ha approvato i criteri per l’individuazione e/o l’autorizzazione al mantenimento dei Centri prescrittori dei farmaci H, e, con il Decreto Assessoriale (DA) n. 0804711 del 3 maggio 2011 (24), ha definito la rete regionale dei Centri prescrittori, alla luce del nuovo assetto organizzativo definito dalla legge del riordino del SSR e dei criteri definiti dal decreto n. 1912 del 26 luglio 2010.

I criteri di massima, individuati con decreto n. 1912 del 26 luglio 2010 e ai quali l’Assessorato fino ad ora si attiene per la individuazione/conferma dei Centri abilitati alla prescrizione dei medicinali H RRL (medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa vendibili al pubblico su prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti) ed H RNRL

(medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa da rinnovare volta per volta vendibili al pubblico su prescrizione di Centri ospedalieri o di specialisti), insistenti nelle strutture di ricovero pubbliche e private accreditate della Regione siciliana, sono elencati di seguito:

- a) identificazione di un centro per provincia ad eccezione delle aree metropolitane, per le quali è possibile prevedere anche 2 Centri;
- b) inserimento del Centro prescrittore all'interno di una unità operativa e deve rispondere ai seguenti requisiti:
  - documentata attività della unità operativa nella diagnosi e cura della/e patologia/e trattate con il farmaco, sia in regime di ricovero ordinario e/o di *day hospital* che in regime ambulatoriale;
  - documentata qualità dei servizi erogati in termini di gestione clinica e organizzazione nonché attività di monitoraggio (follow-up, controllo semestrale numero schede chiuse);
  - presenza in organico di almeno due medici in possesso di comprovata esperienza clinica, attestata dal curriculum vitae, a cui sia possibile attribuire la funzione di referente;
  - documentata possibilità nella struttura di ricovero di effettuare indagini di laboratorio, di diagnostica strumentale e di *imaging* necessarie alla valutazione del paziente per l'ammissione alla terapia nonché al periodico follow-up;
  - presenza nella struttura di ricovero dell'unità operativa di farmacia, o della figura del farmacista, per la verifica dell'appropriatezza prescrittiva, relativo monitoraggio e implementazione dei *flussi F ed H* laddove norme regionali e/o nazionali lo prevedano;
  - possibilità di disporre di spazi dedicati a tale attività assistenziale;
  - documentata attività di ricerca clinica relativa alla/e patologie trattate;
  - numerosità della casistica di pazienti in trattamento per le singole patologie per le quali si richiede l'autorizzazione alla prescrizione del farmaco.

Per i Centri di nuova istituzione dovranno essere presentati i dati epidemiologici comprovanti la necessità di istituzione di nuovi Centri, tenuto conto dei dati epidemiologici.

Successivamente, con il DA n 01766/11 del 21 settembre 2011 (25) e il Decreto n. 2129 del 18 dicembre 2014 (26) sono stati aggiornati l'elenco dei clinici prescrittori dei farmaci a base di ormone della crescita e individuati 9 Centri e 10 UO rispondenti ai criteri, che corrispondono alle strutture accreditate presso la piattaforma web del RNAOC.

## **Valle d'Aosta**

Il provvedimento dirigenziale n. 2858 del 28 luglio 2014 (27) della Regione Autonoma Valle d'Aosta, contenente l'elenco aggiornato dei medicinali, subordina l'acquisizione del farmaco a carico dell'SSR, alla formulazione di un piano terapeutico e all'individuazione dei Centri prescrittori, ai sensi della Legge 8 agosto 1996, n. 425.

Dai contatti intercorsi con la Regione è emerso che non sono stati stabiliti specifici criteri e modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori in quanto, in considerazione della particolare situazione della Valle d'Aosta, in cui il territorio di competenza dell'unica Azienda USL (con un unico ospedale regionale) coincide con quello della Regione, è stata individuata come Centro prescrittore la struttura di Diabetologia ed Endocrinologia, accorpata alla Struttura Complessa (SC) di Medicina interna, che costituisce l'unica struttura dell'Azienda con le competenze necessarie per il trattamento di tale patologia. Per tali motivazioni l'individuazione di specifici criteri da parte della Regione è stato ritenuto non necessario.

Il centro è stato accreditato alla segnalazione della prescrizione dell'ormone somatotropo al RNAOC.

### **Regione Veneto**

La Regione Veneto ha effettuato, con DGR n. 641 del 7 maggio 2013, *Bollettino Regionale Veneto* (BUR) n. 45 del 28 maggio 2013 (28), la revisione dei Centri autorizzati alla prescrizione della somatotropina, concludendo che:

- nel caso di Centri per pazienti pediatrici non sono stati confermati Centri già autorizzati che al momento dell'indagine abbiano dichiarato di non avere pazienti con piano terapeutico attivo e non sono stati autorizzati nuovi Centri;
- nel caso di Centri per adulti sono stati confermati solo i Centri che hanno dimostrato di possedere una casistica di almeno 10 pazienti con piano terapeutico attivo e di avere all'interno del proprio organico almeno uno specialista endocrinologo. Anche in questo caso non sono stati autorizzati nuovi Centri;
- le aziende con più Centri prescrittori sono state invitate a ridurre il numero dei Centri o riorganizzare l'attività in un unico Centro prescrittore.

Con DGR n. 754 del 14 maggio 2015, BUR n.52 del 26 maggio 2015 (29), nell'allegato A, ha confermato i 13 Centri prescrittori precedentemente individuati con DGR n. 641 del 7 maggio 2013, BUR n. 45 del 28 maggio 2013.

Riguardo all'accredimento alla piattaforma web del RNAOC, la Regione Veneto ha attivo un proprio registro locale e pertanto nessun UO/Centro risulta accreditato al RNAOC, mentre è stata attivato l'accredimento per "Esaminatore regionale".

### **Gruppo III**

Le Regioni e Province Autonome che, si sono orientate in linea generale ai requisiti minimi previsti dal DM del 29 novembre 1993 (1) sono Basilicata, Bolzano, Calabria, Campania, Lazio, Lombardia, Piemonte, Sardegna, Umbria, Trento.

### **Regione Basilicata**

Dai contatti intercorsi con la Regione è emerso che, per l'individuazione dei Centri la Regione ha stabilito i criteri seguendo il testo integrale del DM del 29 novembre 1993 (1) e della nota AIFA del 4 gennaio 2007 e successive modifiche, stabilito dalla Circolare della Regione Basilicata Prot. 200782/72AE del 2 novembre 2010 (30). La Regione ha confermato i Centri precedentemente individuati con DD n. 72 AE.2010/D563 del 21 luglio 2010 (31) che coincidono con i 7 Centri e 8 UO accreditati alla piattaforma web del RNAOC.

### **Provincia Autonoma di Bolzano**

Per la Provincia Autonoma di Bolzano è stato accreditato all'utilizzo della piattaforma web 1 UO/Centro autorizzato alla prescrizione dell'ormone somatotropo.

La Provincia ha riconosciuto legalmente oltre 30 anni fa un solo Centro sulla base della abilità dimostrata, per il quale è stato richiesto l'accredimento all'utilizzo della piattaforma web.

## Regione Calabria

Dai contatti intercorsi con la Regione è emerso che non sono stati stabiliti criteri e modalità specifici per l'individuazione dei Centri prescrittori.

Per la Regione Calabria sono stati accreditati all'utilizzo della piattaforma web 9 Centri e 14 UO che corrispondono a quelli individuati dal DD n. 15622 del 27 ottobre 2008 (32) e dal DDG n. 12420 del 4 ottobre 2011 (33).

## Regione Campania

Con DGRC n. 4633 dell'8 agosto 1995 (34), la Regione Campania ha individuato quale criterio di idoneità dei Centri abilitati alla prescrizione della somatotropina, di cui all'articolo 2 del DM del 29 novembre 1993, la loro collocazione all'interno di Aziende Ospedaliere di rilievo nazionale e policlinici Universitari, specializzati nel trattamento degli ipostaturalismi ed effettivamente operante a livello territoriale.

Con la medesima Delibera, la Giunta Regionale, si riservava di concedere ulteriori autorizzazioni a Aziende Ospedaliere di rilievo nazionale, che intendevano candidarsi alla prescrizione dell'ormone somatotropo, previa effettuazione di attività da svolgersi con il tutoraggio di Centro già abilitato, per la durata di un anno e previa intesa con l'assessorato regionale alla Sanità.

Con DGR n. 2246 del 21 dicembre 2007 BURC n.3 del 21 gennaio 2008 (35) sono stati individuati 9 Centri e 10 UO autorizzati alla prescrizione dell'ormone somatotropo.

La Regione Campania non aderisce alla piattaforma web del RNAOC, anche se risultano accreditati 2 UO/Centri che hanno aderito alla fase di avvio sperimentale del registro.

## Regione Lazio

Per la Regione Lazio, la Commissione Regionale, con Determinazione n. G12190 del 29 agosto 2014 "Trattamento con ormone somatotropo (GH): linee di indirizzo e aggiornamento dell'elenco delle strutture autorizzate" (36), ha provveduto all'aggiornamento dei Centri autorizzati al trattamento e alla prescrizione dei farmaci, definendo i requisiti che le strutture devono possedere di cui al DM del 29 novembre 1993 (1), e precisamente:

- Unità Operativa di Endocrinologia o Pediatria;
- ambulatorio dove effettuare i test farmacologici di stimolo GH;
- laboratorio di biochimica clinica per analisi con metodica RIA (*Radio Immuno Assay*) o IRMA (*Immuno Radiometer Assay*);
- radiologia per accertamenti radiografici e RMN (Risonanza Magnetica Nucleare);
- numero minimo di trenta pazienti in trattamento con GH (per i Centri di nuova istituzione).

La Commissione ha inoltre provveduto all'aggiornamento dei Centri autorizzati al trattamento in base ai requisiti sopraindicati, individuando 11 Centri e 15 UO.

Nella fase di avvio della piattaforma web del RNAOC la Regione Lazio ha aderito, comunicando 12 Centri e 20 UO autorizzati alla prescrizione dell'ormone somatotropo, i quali hanno inviato le segnalazioni di terapia fino a luglio 2012, da quando la Regione Lazio ha attivato un progetto di monitoraggio dei piani terapeutici online (sistema *Webcare*). Il sistema permette al medico del Centro prescrittore di segnalare il paziente su una piattaforma elettronica che automaticamente informa la farmacia erogante l'ormone GH e calcola la modalità di erogazione, indicando la dose mensile ritirabile dal paziente. La prescrizione del piano online è vincolante per il rimborso da parte del Servizio Sanitario Regionale.

I Centri e le UO che sono stati accreditati alla segnalazione della prescrizione dell'ormone somatotropo al RNAOC, precedentemente all'attivazione del sistema *Webcare* da parte della

Regione, non sono gli stessi di quelli individuati con Determinazione 29 agosto 2014, n. G12190.

### **Regione Lombardia**

Dai contatti intercorsi con la Regione è emerso che non sono stati stabiliti specifici criteri e modalità per l'individuazione dei Centri prescrittori e i Centri autorizzati alla prescrizione sono stati individuati sulla base della specifica competenza delle UO nel rispetto delle condizioni di prescrizione disposte dall'AIFA.

Per la Regione Lombardia sono stati accreditati all'utilizzo della piattaforma web 28 Centri con 38 UO che corrispondono a quelli individuati dalla Determinazione del 24 gennaio 2007 H1.2007.0003600 (37) e successive modifiche e integrazioni.

### **Regione Piemonte**

La Regione Piemonte ha una Commissione Regionale attiva da oltre 10 anni che coordina un registro regionale informatizzato e le attività valutative e autorizzative connesse alla gestione della Nota 39 dell'AIFA. I Centri autorizzati alla prescrizione della terapia con GH in Piemonte sono 13 e sono stati individuati coerentemente con gli indirizzi ministeriali del decreto del 29 novembre 1993 (1) adottati in merito, già con il DGR n. 317-30999 del 1 agosto del 1989 (38) e con le successive integrazioni e DGR del 12 novembre 2002 (39) e DGR n. 14-5609 del 2 aprile del 2007 (40).

Per i motivi suddetti, non sono accreditati Centri/UO della Regione Piemonte alla piattaforma web del RNAOC.

### **Regione Sardegna**

Dai contatti intercorsi con la Regione è emerso che non sono stati stabiliti specifici criteri e modalità per l'individuazione dei Centri prescrittori seguendo il del DM del 29 novembre 1993 (1).

Per la Regione Sardegna sono stati accreditati all'utilizzo della piattaforma web 6 Centri con 7 UO, che corrispondono a quelli individuati dalla Direttiva RSA Prot. n. 41602/5 del 19 novembre 2004 (41), R.S.A. Prot. 2701/3 del 20/01/2006 (42), Direttiva RSA Prot. n. 17642/3 del 26 luglio 2007 (43) e successive modifiche e integrazioni.

### **Provincia Autonoma di Trento**

Dai contatti intercorsi con la Provincia è emerso che sono stati individuati un Centro con due UO in base all'organizzazione provinciale che prevede un ambulatorio di endocrinologia dedicato ai bambini e agli adulti. Per la Provincia Autonoma di Trento al RNAOC sono stati accreditati il Centro e 1 delle 2 UO individuate con Determinazione del Dirigente n. 225 del 19 Novembre 2004 (44). L'aggiornamento al RNAOC sarà effettuata al recepimento della comunicazione formale da parte della Provincia stessa.

### **Regione Umbria**

Dai contatti intercorsi con la Regione è emerso che non sono stati stabiliti criteri e modalità specifici per l'individuazione dei Centri prescrittori, confermando i Centri individuati con la DGR n. 3930 del 30 maggio 1989 (45), la DGR n. 4093 del 15 luglio 1998 (46), e la DD n. 5633 del 25 giugno 2003 (47) e successive modifiche e integrazioni, che coincidono con i 4 Centri e le 5 UO accreditati alla piattaforma web.

## Bibliografia

1. 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 del 11 dicembre 1993.
2. Italia. Ministero della Sanità. Circolare 22 giugno 1994, n. 14. Disposizioni applicative del Decreto Ministeriale 29 novembre 1993, concernente limitazioni all'uso di specialità medicinali a base di ormone somatotropo. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 165 del 16 luglio 1994.
3. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39 cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
4. Regione Abruzzo. Commissario *ad acta*. Decreto n. 41/2011 del 21 ottobre 2011, Disposizioni inerenti la prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla Nota AIFA 39 a favore di pazienti in età evolutiva. Requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori. *Bollettino Ufficiale della Regione Abruzzo Anno XLII* n. 68 del 11 novembre 2011 p.148.
5. Regione Abruzzo. Determina Servizio assistenza Farmaceutica e Trasfusionale *DG8/148* del 11.9.2012: Centri ormone somatotropo. Decreto n. 41/2011 del 21 ottobre 2011: Disposizioni inerenti la prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla Nota AIFA 39 a favore di pazienti in età evolutiva. Individuazione dei Centri prescrittori.
6. Regione Marche. DGR n 563 del 12 maggio 2014. Disposizioni relative alla prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) e definizione dei criteri e delle modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori per l'età evolutiva. Disponibile all'indirizzo: [http://www.cersas.it/fpdb/DGR0563\\_14.pdf](http://www.cersas.it/fpdb/DGR0563_14.pdf); ultima consultazione 10/04/15.
7. Regione Marche. DGR. Documento della Giunta Regionale Regione Marche N. 11566/ARS/ASF/P del 24/11/2014. Trasmissione proposta di aggiornamento Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone somatotropo GH.
8. Regione Marche. DGR Decreto del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria n. 58 del 22/11/2013. Individuazione dei centri autorizzati alla diagnosi, a rilascio del piano terapeutico e dei centri autorizzati alla prescrizione di specifici principi attivi. Definizione del modello regionale per la redazione del piano terapeutico.
9. Regione Toscana. Giunta Regionale - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatezza. Prot. n. AOOGR/123691/Q.090.45.10 del 15 maggio 2014. Individuazione Centri Nota AIFA 39.
10. Regione Toscana. Deliberazione n. 712, 25 agosto 2014. Individuazione dei Centri di Riferimento Regionali abilitati alla prescrizione dell'ormone somatotropo GH di cui alla Nota AIFA 39. *Bollettino Ufficiale della Regione Toscana* n. 35 del 3 settembre 2014.
11. Regione Puglia. Determinazione Dirigenziale Puglia n. 165 del 24 maggio 2010: Criteri di individuazione dei Centri di prescrizione dell'ormone Somatotropo (GH).
12. Regione Puglia. Determinazione del Dirigente Servizio Programmazione Assistenza Territoriale Prevenzione. n. 308 del 2 settembre 2011. Approvazione dei nuovi Centri alla prescrizione dell'ormone somatotropo GH. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 138, 08 settembre 2011.
13. Regione Emilia Romagna. Circolare n. 13, 13 luglio 1999. Provvedimento CUF 7 agosto 1998 e successive modificazioni ed integrazioni. Individuazione dei Centri che possono formulare la diagnosi ed il piano terapeutico inerenti a farmaci di costo elevato in patologie severe (Elenco dei Centri di riferimento aggiornato a settembre 1999).
14. Regione Emilia Romagna. DGR 781/2011. Centri della Regione Emilia Romagna autorizzati alla diagnosi, al rilascio del piano terapeutico e alla prescrizione a carico del servizio sanitario Nazionale.
15. Regione Emilia Romagna. DGR n. 1540 del 6 novembre 2006. Proposta di atto deliberativo della Giunta Regionale. COD. Documento AFR/06/33686. Organizzazione del sistema preposto alla

sceita dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia Romagna.

16. Regione Emilia Romagna. REG PG n. 211406 del 12/09/2008. Revisione elenco strutture sanitarie autorizzate al rilascio di piani terapeutici per l'ormone della crescita (Nota AIFA n.39).
17. Regione Emilia Romagna. Determinazione n. 16231 del 06 dicembre 2013. Aggiornamento a novembre 2013 delle "Aree cliniche di pertinenza per la prescrizione di farmaci con piano terapeutico" e dell'elenco dei "Centri Regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci con piano terapeutico" con sostituzione integrale dei precedenti elenchi approvati.
18. Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia. Nota n. 7137 del 31 dicembre 1998.
19. Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia. DGR n. 754 del 21 aprile 2010. Individuazione dei Centri per la prescrizione dell'ormone somatotropo ai sensi della determina AIFA del 26.11.2009. *Bollettino Ufficiale della Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia* del 5 maggio 2010.
20. Regione Liguria. Deliberazione n. 459 del 18 aprile 2014. Criteri per l'individuazione dei Centri di Riferimento di cui all'art. 2, comma 1, lett. s bis) della L.R n. 41 del 7 dicembre 2006. "Riordino del Servizio Sanitario Regionale". Atti di Giunta. Data di pubblicazione su web 29/04/2014. Disponibile all'indirizzo: <http://iterg.regione.liguria.it/Documenti.asp?comando=Ricerca&AnnoProc=2014&NumProc=1961&Emanante>; ultima consultazione 9/7/2015.
21. Regione Liguria. DGR. n 1297 del 5 luglio 1999. Modifica Decreto n. 596 del 1 aprile 1999. Centri abilitati a prescrizione e rilascio piano terapeutico farmaci contrassegnati di cui al provvedimento M.S. 7 del 7 agosto 1998 e successive modifiche ed integrazioni.
22. Regione Molise. Direzione Generale per la salute. Servizio programmazione e assistenza farmaceutica. Determinazione Dirigenziale n.2, 18 del febbraio 2015. Oggetto: Determinazioni dirigenziali n. 18/14, N. 21/14 e n. 22/14. Revisione rete Centri prescrittori. *Bollettino Ufficiale della Regione Molise* n. 5 del 28 febbraio 2015. Parte Prima.
23. Regione Sicilia. Decreto n. 1912 del 26 luglio 2010. Criteri per l'individuazione e/o l'autorizzazione al mantenimento dei Centri prescrittori dei farmaci H. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* PARTE I n. 38 del 27 agosto 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g10-38/g10-38.pdf>; ultima consultazione 9/7/2015.
24. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale n. 0804711 del 03 maggio 2011. Rete Regionale dei Centri prescrittori *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana*. Parte I n. 42 del 7 ottobre 2011. Pag 45. Disponibile all'indirizzo: <http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g11-42/g11-42.pdf>. 7-10-2011; ultima consultazione 9/07/2015.
25. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale n. 01766/11, 21 settembre 2011. Modifica del decreto 3 maggio 2011, concernente rete regionale dei Centri prescrittori. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana*. Parte I n. 42, del 7 ottobre 2011. Pag 48. Disponibile all'indirizzo: <http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g11-42/g11-42.pdf>; ultima consultazione 9/07/2015.
26. Regione Sicilia. Decreto n. 2129 del 18 dicembre 2014. Aggiornamento dell'elenco dei clinici prescrittori dei farmaci a base di ormone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Sicilia* Parte I n. 3, 16 gennaio 2015. pag 20. Disponibile all'indirizzo: <http://www.gurs.regione.sicilia.it/Gazzette/g15-03/g15-03.pdf>; ultima consultazione 9/07/2015.
27. Regione Autonoma Valle d'Aosta. Provvedimento Dirigenziale n. 2858 del 28 luglio 2014. Approvazione dell'elenco aggiornato dei medicinali per i quali l'acquisizione a carico del servizio sanitario regionale è subordinata alla formulazione di un piano terapeutico con individuazione dei Centri prescrittori ai sensi della Legge n. 425 del 8 agosto 1996.
28. Regione Veneto. DGR. n. 641 del 7 maggio 2013. Elenco dei Centri prescrittori per l'impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione del Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo. *Bollettino Ufficiale della Regione Veneto* n. 45 del 28 maggio 2013.

29. Regione Veneto. DGR n. 754, del 14 maggio 2015. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico ed approvazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci con PT. *Bollettino Ufficiale della Regione Veneto* n. 52 del 26 maggio 2015.
30. Regione Basilicata. Circolare della Regione Basilicata Prot n. 200782/72AE, del 02 novembre 2010. Percorso terapeutico deficit GH in Regione Basilicata.
31. Regione Basilicata. D.D. n. 72 AE.2010/D563 del 21 luglio 2010.
32. Regione Calabria. Decreto Dirigenziale n 15622 del 27 ottobre 2008. “Aggiornamento Centri per formulazione diagnosi e stesura piani terapeutici per la prescrizione di farmaci soggetti a note limitative” anno 2008.
33. Regione Calabria. Con DDG n. 12420, 4 ottobre 2011. Integrazione decreto n. 15622 del 27 ottobre 2008 avente ad oggetto «Aggiornamento centri per formulazione diagnosi e stesura piani terapeutici per la prescrizione di farmaci soggetti a note limitative» – Anno 2008. 15-11-2011 Supplemento straordinario n. 4 al *Bollettino Ufficiale della Regione Calabria - Parti I e II -* n. 20 del 2 novembre 2011. Pag 42045
34. Regione Campania. DGRC n. 4633 dell'8 agosto 1995. *Bollettino Ufficiale della Regione Campania* n. 24 del 29 aprile 1996.
35. Regione Campania. Giunta Regionale. Seduta del 21 dicembre 2007. Deliberazione n. 2246. Area Generale di Coordinamento n. 20. Assistenza Sanitaria Rete Regionale Centri prescrittori. Determinazione AIFA 4 gennaio 2007 e successive- DGRC n. 1641, 18 novembre 2005. Modifiche e Integrazioni. *Bollettino Ufficiale della Regione Campania* n. 3 del 21 gennaio 2008.
36. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione n. G12190 del 29 agosto 2014. Trattamento con ormone somatotropo (GH): linee di indirizzo ed aggiornamento dell'elenco delle strutture autorizzate. *Bollettino Ufficiale della Regione Lazio* n.72 del 9 settembre 2014.
37. Regione Lombardia. Determinazione del 24 gennaio 2007. H1.2007.0003600 . Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci - Determinazione AIFA del 4 gennaio 2007.
38. Regione Piemonte. DGR n. 317-30999 del 1 agosto 1989.
39. Regione Piemonte. DGR del 12 novembre 2002.
40. Regione Piemonte. Deliberazione della Giunta Regionale n. 14-5609 del 2 aprile 2007. Inserimento della S.O.C. di Pediatria dell'Ospedale Civile di Asti tra i Centri Universitari ed Ospedalieri specializzati nel trattamento dei soggetti affetti da nanismo ipofisario e deficit dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla DGR n. 317-30999 del 1 agosto 1989. BUR n. 17 del 26 aprile 2007.
41. Regione Sardegna. Direttiva R.S.A. Prot. n. 41602/5 del 17 novembre 2004. Determinazione del Direttore Generale dell'AIFA del 29 Ottobre 2004: Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF. Aggiornamento dell'elenco dei Centri di riferimento regionali abilitati al rilascio del piano terapeutico.
42. Regione Sardegna. Direttiva R.S.A. Prot. n. 2701/3 del 20 gennaio 2006. Aggiornamento dell'elenco regionale dei Centri di riferimento abilitati al rilascio del Piano Terapeutico.
43. Regione Sardegna. Direttiva R.S.A. Prot. n. 17642/3 del 26 luglio 2007. Determinazione AIFA del 4 gennaio 2007 “Le note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci” e successive modifiche. Aggiornamento dell'elenco regionale dei Centri di riferimento abilitati al rilascio del Piano Terapeutico.
44. Provincia Autonoma di Trento. Determinazione del Dirigente n. 225 del 19 novembre 2004.
45. Regione Umbria. DGR n. 3930 del 30 maggio 1989.
46. Regione Umbria. DGR n. 4093 del 15 luglio 1998.
47. Regione Umbria. Determinazione Dirigenziale n. 5633 del 25 giugno 2003.

## **CORSO DI FORMAZIONE A DISTANZA SULL'UTILIZZO DELLA PIATTAFORMA WEB DEL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA**

Daniela Rotondi (a), Marika Villa (a), Flavia Pricci (a), Donatella Barbina (b), Debora Guerrera (b),  
Alfonso Mazzaccara (b)

(a) *Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

(b) *Ufficio Relazioni Esterne, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Dal 2004 l'Ufficio Relazioni Esterne (URE) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è impegnato nella progettazione ed erogazione di corsi di Formazione A Distanza (FAD) per i professionisti della salute del Servizio Sanitario Nazionale e dal 2014 l'ISS è provider nazionale standard per l'Educazione Continua in Medicina (ECM). La formazione a distanza è l'insieme delle attività didattiche svolte all'interno di un progetto educativo che prevede la non compresenza di docenti e discenti nello stesso luogo, e, nella sua storia, si è evoluta in tre fasi: prima la didattica per corrispondenza postale (FAD di I generazione), poi attraverso le tecnologie audiovisive (FAD di II generazione) e, dalla fine degli anni '80, la formazione online (FAD di III generazione) che utilizza le tecnologie informatiche e richiede all'allievo solo un personal computer connesso ad Internet. Negli ultimi anni la FAD sta assumendo un sempre maggior rilievo nella richiesta di aggiornamento proveniente dal mondo scientifico, grazie sia all'aumentata richiesta legata alla necessità di aggiornamento scientifico, che all'ampliamento della qualità e quantità dell'offerta formativa e alla sua flessibilità di utilizzo.

Sulla base di queste considerazioni anche l'ISS ha avviato un programma di FAD che si ispira ai principi del *Problem-Based Learning* (PBL) che pone il partecipante al centro del processo formativo. Negli anni, per ogni nuovo corso, il metodo è riadattato e diversificato in funzione della tipologia del progetto formativo, sempre mantenendo l'orientamento *student-centred* che caratterizza il PBL. I corsi sono erogati tramite la piattaforma EDUISS Formazione a Distanza dell'ISS (<http://www.eduiss.it>).

Questa specifica attività di formazione è stata applicata alla necessità di fornire uno strumento interattivo per introdurre all'uso della scheda web per le segnalazioni delle prescrizioni di terapia a base di ormone della crescita predisposta dal gruppo di lavoro del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC).

La compilazione di un modulo su web richiede, infatti, sia informazioni teoriche che simulazioni pratiche, che consentano una visione completa delle attività richieste. Abbiamo, quindi, organizzato un gruppo di lavoro interdipartimentale che ha elaborato contenuti e modalità del corso FAD specificatamente dedicato agli utenti accreditati alla piattaforma web del RNAOC.

Il corso FAD è disponibile sulla piattaforma EDUISS all'indirizzo <http://www.eduiss.it/enrol/index.php?id=146>, ed è stato attivato il 16 novembre 2014 nella sua prima edizione, con il titolo "Utilizzo della piattaforma web per le segnalazioni di trattamento con l'ormone della crescita al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita". Come detto, il corso è organizzato dal RNAOC e dall'URE dell'ISS.

Anche in questo progetto formativo lo sforzo è stato quello di impiegare un metodo didattico attivo, stimolando i partecipanti a confrontarsi con dei casi realistici e a compilare delle esercitazioni pratiche sull'utilizzo della piattaforma web. Il corso è stato progettato in modo da

far interagire ogni singolo partecipante con un tutor, il quale è deputato a stimolare i partecipanti al completamento delle attività del corso e, soprattutto, a fornire un feedback formativo sulle esercitazioni svolte. Un altro aspetto importante, considerato in fase di progettazione, riguarda l'analisi dei risultati, che, grazie al confronto tra la *baseline* degli errori di compilazione precedenti la fruizione del corso e i dati ricavati a sei mesi dalla sua conclusione, permetterà di valutare l'effettivo impatto del corso sulla pratica lavorativa.

L'obiettivo del corso è quello di fornire le indicazioni per una compilazione corretta e completa della scheda web di segnalazione delle prescrizioni di farmaci a base di ormone della crescita. La scheda web è alla base del registro informatizzato, attivo presso l'ISS su indicazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Il corso si propone di illustrare in dettaglio l'applicativo web, in modo da facilitarne la comprensione e l'uso, con lo scopo ultimo di rendere più semplice e snello il lavoro degli operatori sanitari coinvolti, favorendo, così, l'adempimento alla normativa vigente (2).

Il corso è accreditato presso il Ministero della Salute, è gratuito e fornisce 24 crediti ECM per tutte le professioni sanitarie. Come già detto, l'iscrizione è riservata agli utenti già accreditati alla piattaforma web del RNAOC, in quanto le esercitazioni prevedono l'inserimento di un paziente proposto come caso clinico e, quindi, necessitano dell'accesso al registro online.

Nel dettaglio, il corso è strutturato in 3 moduli che si basano su interazioni tra partecipanti e tutor, esercitazioni pratiche e simulazioni:

- Il *primo modulo* è rivolto a fornire gli aggiornamenti sul recente aggiornamento della Nota AIFA 39 (2), evidenziandone le differenze con la normativa precedente, e a descrivere le funzionalità del registro nazionale informatizzato e del suo applicativo web.
- Il *secondo modulo* è finalizzato alla descrizione delle modalità di accesso al registro informatizzato, dei profili di autorizzazione e delle credenziali per l'accesso, fornendo quindi le indicazioni per accedere alla piattaforma web e creare un paziente nell'applicativo web del RNAOC come oggetto dell'esercitazione.
- Il *terzo modulo* si propone di fornire le indicazioni per inserire, in modo corretto e completo, i dati clinici dei pazienti in trattamento con ormone GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo) e di segnalare la prescrizione di terapia a base di GH, prevedendo anche una seconda esercitazione.

I risultati finora ottenuti tramite i questionari indicano un elevato gradimento del corso da parte dei partecipanti, sia sulle dimensioni tecnico-metodologiche sia su quelle contenutistiche.

L'obiettivo finale del corso è di mettere a disposizione degli utenti gli strumenti necessari per l'uso dell'applicativo web, facilitando la compilazione. In questo modo si tende a ottenere un incremento dell'adesione e utilizzazione della piattaforma web del RNAOC insieme a una ottimizzazione del flusso di dati forniti dai clinici.

Ciò consentirà di applicare la normativa vigente in materia di prescrizione dell'ormone GH, che incarica l'ISS della sorveglianza epidemiologica nazionale su questo trattamento, attraverso la facilitazione dell'uso routinario dell'applicativo web. Una efficace sorveglianza richiede, infatti, una raccolta dati corrispondenti alla realtà prescrittiva e completa delle informazioni necessarie in termini di appropriatezza e sicurezza.

## Bibliografia

1. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.

## REGIONE ABRUZZO

Giovanni Farello  
*Clinica Pediatrica Università di Chieti, Chieti*

Nel corso del 2014 nella Regione Abruzzo è stato completato l'inserimento di tutti i pazienti in terapia con GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita) nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), affidato all'Istituto Superiore di Sanità. A tale risultato si è potuti giungere grazie a una serie di disposizioni, suggerite dalla Commissione Regione Abruzzo per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza della terapia con ormone della crescita, ed emanate dal Servizio Farmaceutico Regionale, che hanno precisato quanto segue:

- i Servizi Farmaceutici Ospedalieri deputati all'erogazione dei farmaci di cui Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1) potranno dispensare i predetti farmaci solo se le proposte di trattamento relative alle nuove diagnosi e/o alle prosecuzioni di cura sono provviste del codice rilasciato dal RNAOC;
- le schede di diagnosi (predisposte dalla Commissione dal 2011) sono vincolanti per la prescrizione dei farmaci di cui alla Nota AIFA 39.

Nel corso del 2014 sono state richieste 16 autorizzazioni fuori Nota AIFA 39 alla Commissione Regionale da parte dei Centri prescrittori della Regione Abruzzo.

In data 20 agosto 2014, il decreto del Commissario *ad acta* n. 95 (2) ha rinnovato la Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita, come comunicato al RNAOC in data 8 ottobre 2014, che ha proseguito la propria attività attraverso riunioni telematiche nelle quali è stata valutata la congruità e l'appropriatezza della terapia con ormone della crescita nei soli pazienti "fuori Nota AIFA 39".

### Bibliografia

1. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
2. Regione Abruzzo. Decreto del Commissario *ad acta* n. 95/2014 del 20 agosto 2014 p. 53. *Bollettino Regionale Regione Abruzzo* n. 100 Speciale, 12/9/2014. Disponibile all'indirizzo: [http://bura.regione.abruzzo.it/2014/Speciale\\_100\\_12\\_09.PDF](http://bura.regione.abruzzo.it/2014/Speciale_100_12_09.PDF); ultima consultazione 15/7/2015.

## REGIONE BASILICATA

Antonella Angione

Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Basilicata, Potenza

La Commissione Regionale per il monitoraggio d'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo (GH, *Growth Hormone* o ormone della crescita) della Regione Basilicata, istituita con DGR n. 2297/2009 (1), i cui membri sono stati nominati con DD n. 72 AE.2010/D.00591 del 4 agosto 2010 e con DD n. 72 AE.2012/D.00049 del 27 febbraio 2012 (2, 3), nell'anno 2014 ha continuato a svolgere tutte le attività poste in essere negli anni precedenti.

Le attività svolte dalla Commissione Regionale sono state quelle di:

- promuovere la compilazione del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC);
- valutare l'appropriatezza prescrittiva ai sensi della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (4);
- autorizzare l'uso dell'ormone della crescita nei casi di bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA, *Small for Gestional Age*);
- autorizzare l'uso dell'ormone della crescita in pazienti, che pur in assenza di deficit ormonale, ricorrano le caratteristiche clinico auxologiche del punto 1 della Nota AIFA 39 (4);
- monitorare tutti i pazienti trattati con ormone della crescita, con particolare riferimento agli eventuali eventi avversi;
- analizzare le informazioni dei pazienti trattati, utilizzando dati di Prescrizione Farmaceutica, il RNAOC, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, secondo una logica di integrazione degli archivi, nel rispetto delle norme di tutela della privacy, per una attenta e specifica valutazione clinica/epidemiologica/farmacologica;
- predisporre periodici report;
- individuare e aggiornare i Centri Regionali abilitati alla formulazione di Diagnosi e Piani Terapeutici per la prescrizione dell'ormone della crescita, ai sensi della Nota AIFA 39 (4) (DD n. 72 AE.2010/D563 del 21 luglio 2010) (5);
- attivare il RNAOC;
- modificare il modulo di Piano Terapeutico, con inserimento dei dati auxologici dei pazienti e dei dati dei test di stimolo effettuati (6);
- elaborare un modulo per la richiesta di autorizzazione da inviare alla Commissione stessa per il trattamento di pazienti affetti da SGA o comunque senza deficit dimostrato dai test di stimolo di deficit secretorio di ormone somatotropo.

La novità dell'anno 2014 è stata quella di promuovere giornate di aggiornamento professionale, formative/informative, sulla specificità della terapia GH: appropriatezza terapeutica e aderenza alla terapia, rivolte a tutti i componenti della Commissione Regionale per poter in tal modo programmare nuove mirate azioni sanitarie e aggiornare quelle ormai divenute obsolete.

### Bibliografia

1. Regione Basilicata. DGR n. 2297/2009: Istituzione Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo, ai sensi della Nota AIFA 39 - Determina AIFA del 4/1/2007.

2. Regione Basilicata. DD n. 72AE.2010/D.00591 del 4/8/2010: “Nomina componenti Commissione Regionale” DGR n. 2297/2009”.
3. Regione Basilicata. DD n. 72AE.2012/D.00049 del 27/2/2012: Determina Dirigenziale n. 72AE.2010/ D.00591 del 04/08/2010 - “Sostituzione componente Commissione Regionale”.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n.7 del 10 gennaio 2007.
5. Regione Basilicata. DD n.72 AE.2010/D.563 del 21/7/2010: “Elenco dei Centri Regionali abilitati alla formulazione di Diagnosi e Piani Terapeutici per la prescrizione del GH, ai sensi della Nota AIFA 39”.
6. Regione Basilicata. Circolare n. 200782/72AE del 2/11/2010: “Percorso Terapeutico deficit GH in Regione Basilicata”.

## REGIONE CALABRIA

Giuseppe Raiola (a), Giuseppe Romano (b), Maria Concetta Galati (c), Massimo Barreca (c),  
Valentina Talarico (d)

(a) *Unità Operativa Complessa di Pediatria, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro*

(b) *Unità Operativa Complessa, Azienda Sanitaria Provinciale, Catanzaro*

(c) *Unità Operativa Complessa di Ematologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio",  
Catanzaro*

(d) *Università Magna Graecia, Catanzaro*

Con Delibera della Giunta Regionale n. 845 del 16 dicembre 2009 (1) è stato approvato il Piano di Rientro cui la Regione Calabria è a tutt'oggi sottoposta.

Nel 2014 non sono state apportate modifiche relativamente ai componenti della Commissione Regionale per il GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita) e al numero dei Centri prescrittori.

La Commissione GH della Regione Calabria ha avviato il monitoraggio e la sorveglianza epidemiologica sull'utilizzo del GH attraverso il registro informatizzato e inviando i dati all'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Su questo punto è importante ribadire come una particolare attenzione sia stata dedicata al raccordo del Registro del Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) con il Registro delle Malattie Rare al fine di raccogliere e analizzare ulteriori informazioni per descrivere i percorsi diagnostici e assistenziali, l'appropriatezza delle prestazioni, l'impatto della malattia in termini di mortalità, morbosità, costi e consumo di risorse.

Con Delibera della Giunta Regionale n. 407 del 10 ottobre 2014 (2) la Regione Calabria si è dotata di una struttura per la farmacovigilanza e il monitoraggio sul consumo dei farmaci; in tale ambito la Commissione ha predisposto delle nuove linee guida per il corretto utilizzo dell'ormone della crescita.

Nel 2015 la Regione Calabria ha rivisto il Prontuario Farmaceutico prestando particolare attenzione ai farmaci con nota.

Per la richiesta di convocazione della Commissione tutti i Centri Regionali hanno utilizzato due schede inserite sul sito <http://www.regione.calabria.it/sanita/>, nel dettaglio per:

- richiesta di trattamento a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per soggetti SGA (*Small for Gestational Age*) o affetti da Bassa Statura con normale secrezione di GH residenti nella Regione Calabria;
- follow-up per soggetti aventi bassa statura e normale secrezione di GH trattati a carico dell'SSN.

Nel 2014 la popolazione residente in Calabria è di 1.980.533 unità: di questi 1.014.316 sono femmine e 966.217 sono maschi (Tabella 1). La popolazione residente di età compresa tra 0 e 25 anni, quindi maggiormente suscettibile di eventuale terapia con ormone somatotropo, è rappresentata da circa il 25% del totale.

Nella Tabella 2 è invece riportata la situazione relativa ai pazienti sottoposti a terapia con GH divisi per provincia: la percentuale più alta di pazienti trattati è residente nella provincia di Cosenza (che da sola ha circa un milione di abitanti), seguita da Reggio Calabria.

**Tabella 1. Popolazione residente in Calabria nel 2014 per classi di età**

<b>Abitanti</b>	<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>	<b>Totale</b>	<b>%</b>
meno di 1 anno	8.368	8.033	16.401	0,82
da 1 a 4 anni	36.046	33.930	69.976	3,53
da 5 a 14 anni	97.137	91.928	189.065	9,54
da 15 a 24 anni	116.885	111.719	228.604	11,45
da 25 a 44 anni	269.630	272.007	541.637	27,34
da 45 a 64 anni	264.839	277.610	542.449	27,38
da 65 a 74 anni	91.876	99.083	190.959	9,64
oltre 75 anni	81.436	120.006	201.442	10,17
<b>Totale</b>	<b>966.217</b>	<b>1.014.316</b>	<b>1.980.533</b>	<b>100</b>

**Tabella 2. Pazienti sottoposti a terapia con GH nel 2014, per province della Regione Calabria**

<b>Provincia</b>	<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>	<b>Totale</b>
Cosenza	73	99	172
Catanzaro	44	54	98
Reggio Calabria	54	71	125
Crotone	20	26	46
Vibo Valentia	20	23	43
<b>Totale</b>	<b>211</b>	<b>273</b>	<b>484</b>

Nell'anno 2014 l'incidenza dei pazienti trattati con GH è di 1 su 4.092, mentre nel 2013 l'incidenza era di 1 su 3.878. Non è attualmente disponibile il dato dei piani terapeutici rilasciati a pazienti residenti in Calabria e seguiti in altre Regioni. È differente l'incidenza tra maschi e femmine: per i primi si attesta su 1 su 4.579 mentre per le femmine il valore è di 1 su 3.715.

I Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone somatotropo dalla Regione Calabria sono riportati in Tabella 3.

**Tabella 3. Centri prescrittori Regione Calabria**

<b>Centro prescrittore</b>	<b>Struttura</b>	<b>Città</b>
Centro Sanitario Auxoendocrinologia	Università della Calabria	Arcavacata di Rende
Divisione di Pediatria - Reparto di Ematologia	Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio"	Catanzaro
Cattedra di Endocrinologia - Servizio Autonomo di Endocrinologia	Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio"	Catanzaro
UO Pediatria Universitaria	Policlinico Universitario Mater Domini	Catanzaro
Università Magna Graecia	Presso Azienda ospedaliera "Pugliese Ciaccio"	Catanzaro
SOC di Pediatria	Ospedale di Locri-ASP di Reggio Calabria	Locri
Pediatria	Ospedali Riuniti	Reggio Calabria
Ambulatorio Auxologia	Asp di Crotone	Crotone
Endocrinologia	Ospedale San Giovanni di Dio - Asp di Crotone	Crotone
Endocrinologia	Azienda Ospedaliera "Annunziata"	Cosenza
Divisione Pediatrica	Azienda Ospedaliera "Annunziata"	Cosenza
UO Pediatria	P.O. di Castrovillari - Viale del Lavoro	Castrovillari

La Commissione GH della Calabria sta inoltre lavorando per integrare i dati provenienti da altre fonti informative non ultimo quello del fascicolo sanitario. In tal modo la gestione della “storia” medica del soggetto sottoposto a terapia GH attraverso un fascicolo sanitario visionabile e integrabile dal Centro prescrittore permetterà di seguire la storia clinica e il follow-up dei pazienti nel corso degli anni.

Questo progetto d’integrazione informativa è stato inserito nel Programma Operativo 2013-2015 di cui al decreto del Commissario *ad acta* al Piano di rientro n. 14 del 2 aprile 2015.

## **Bibliografia**

1. Regione Calabria. Delibera n. 845 del 16.12.2009 “Piano di rientro del Servizio Sanitario Regionale della Calabria. Approvazione di documento sostitutivo di quello approvato con DGR n. 752/2009. Autorizzazione alla stipula dell’accordo ex art. 1, comma 180, L. 311/2004”. Disponibile all’indirizzo: [http://www.regione.calabria.it/sanita/allegati/n.\\_845\\_del\\_16.12.2009.pdf](http://www.regione.calabria.it/sanita/allegati/n._845_del_16.12.2009.pdf); ultima consultazione 11/05/2015.
2. Regione Calabria. Delibera n. 407 del 10/10/2014. Disponibile all’indirizzo: [http://www.regione.calabria.it/personale/allegati/trasparenza/organigramma/anno\\_2014/dgr\\_n\\_407\\_d\\_el\\_10\\_ottobre\\_2014.pdf](http://www.regione.calabria.it/personale/allegati/trasparenza/organigramma/anno_2014/dgr_n_407_d_el_10_ottobre_2014.pdf); ultima consultazione 16/07/2015.

## REGIONE EMILIA ROMAGNA

Ilaria Mazzetti (a), Marco Bensa (b), Sergio Bernasconi (c), Vincenzo De Sanctis (d),  
 Maurizio Nizzoli (b), Cristina Puggioli (e), Vincenzo Rochira (f), Stefano Zucchini (e)  
 (a) *Direzione Generale Sanitaria e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna, Bologna*  
 (b) *Azienda Unità Sanitaria Locale Emilia Romagna, Cesena*  
 (c) *Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma*  
 (d) *Specialista in Pediatria ed Endocrinologia, Ferrara*  
 (e) *Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Bologna*  
 (f) *Azienda USL, Modena*

La Commissione Regionale per il GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita), è attualmente composta da due funzionari regionali e otto professionisti afferenti alle Aziende Sanitarie della Regione (specialisti in pediatria, specialisti in endocrinologia, farmacisti). I compiti affidati alla Commissione sono quelli previsti dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ovvero la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH l'autorizzazione al trattamento con GH nei casi indicati dalla Nota AIFA 39, nonché compiti a supporto di altre attività della Regione quali, fino ad ora, la definizione dei criteri per l'individuazione dei centri autorizzati al rilascio dei piani terapeutici e il contributo scientifico per la stesura di documenti di confronto sui prodotti in commercio a base di somatotropina. La Commissione si riunisce ogni 2/3 mesi.

### Attività valutativa

Annualmente sono valutati i dati di prevalenza del trattamento con GH, analizzando le differenze presenti nelle diverse province della Regione, e i dati di spesa e consumo per ormone della crescita, anche in relazione agli esiti delle gare regionali per l'acquisto del farmaco. Nel 2014 i pazienti trattati con GH sono stati 1107 rispetto a una popolazione residente di 4.452.782, 789 pazienti in età evolutiva (0-18 anni) e 318 pazienti in età adulta; la prevalenza di trattamento è risultata in decremento per entrambe le fasce di età (Tabella 1).

**Tabella 1. Pazienti trattati con GH in Regione Emilia Romagna. Anno 2014**

Fasce di età	Numero pazienti	Popolazione residente	Prevalenza *1000 abitanti
Età evolutiva (0-18 anni)	789	712.298	1,1
Adulto (> 18 anni)	318	3.740.484	0,09

La spesa per la terapia con GH è stata di 5 milioni di euro, con una flessione del 3% rispetto al precedente anno ma più consistente se si considera un lasso di tempo più lungo (-33% rispetto al 2010), e ha rappresentato lo 0,4% della spesa farmaceutica regionale complessiva. L'uso del farmaco biosimilare, dopo la gara regionale, è lentamente aumentato: nel 2014 è risultato il prodotto più prescritto nei nuovi pazienti entrati in trattamento di età <18 anni, arrivando a coprire un quinto dei consumi complessivi di GH registrati a livello regionale. Sono stati invitati

agli incontri della Commissione regionale i referenti di alcuni Centri prescrittori per approfondire le caratteristiche della casistica in carico ai singoli centri e confrontare i protocolli diagnostico-terapeutici adottati.

## Attività autorizzativa

Le richieste di trattamento su autorizzazione della Commissione Regionale pervengono su una modulistica predisposta *ad hoc* dalla Commissione stessa, in modo da raccogliere tutte le informazioni ritenute necessarie per la valutazione dei casi. Analogamente, sono state definite schede di follow-up che il Centro prescrittore invia ogni 6 mesi alla Commissione per monitorare, mediante i principali parametri clinico-auxologici, i risultati ottenuti con la terapia e consentire le valutazioni sulla prosecuzione del trattamento. Questa documentazione è consultabile in un'apposita pagina del portale regionale (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/118-moduli-somatropina-2013/view>).

Nelle Tabelle 2 e 3 sono riportati alcuni dati statistici relativi all'attività autorizzativa svolta nel 2014.

**Tabella 2. Attività autorizzativa svolta dalla Commissione Regionale GH della Regione Emilia Romagna. Anno 2014**

Diagnosi		Genere		Età		Pareri		Totale (n.)
SGA* n. (%)	BSI n. (%)	Maschi n. (%)	Femmine n. (%)	SGA (mediana)	BSI (mediana)	positivi n. (%)	negativi n. (%)	
3 (27%)	8 (73%)	6 (55%)	5 (45%)	4,07	11,9	4 (36%)	7 (64%)	11

\*Small for Gestational Age, fino al 5 luglio 2014

**Tabella 3. Schede follow-up esaminate dalla Commissione Regione Emilia Romagna. Anno 2014**

Schede follow-up esaminate dalla Commissione	n. (%)
Proseguimento terapia	21 (91%)
Interruzione terapia	2 (9%)
<b>Totale</b>	<b>23</b>

I principali criteri di riferimento seguiti per autorizzare l'inizio del trattamento con GH sono i parametri auxologici riportati nella Nota AIFA 39, mentre quelli per valutare l'efficacia della terapia e quindi la sua prosecuzione sono stati individuati dalla letteratura specifica, come riportato nella documentazione della Commissione consultabile dal portale regionale. Tuttavia, la valutazione dei follow-up tiene pure conto di alcuni indici metabolici che, se alterati, determinano anche essi la necessità di sospendere il trattamento prima del raggiungimento della statura finale, come nei due casi esaminati nel 2014 indicati in tabella.

## REGIONE FRIULI-VENEZIA GIULIA

Franco Grimaldi (a), Francesca Tosolini (b), Erica Zimarelli (b)

(a) *Struttura Operativa Complessa di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - Nutrizione Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine*

(b) *Direzione centrale della salute, integrazione sociosanitaria, politiche sociali e famiglia, area servizi assistenza primaria, Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia, Trieste*

A fine 2013 si è riunito per la prima volta il gruppo di lavoro istituito per: “Nota 39 e prescrizione GH (*Growth Hormone* o ormone somatotropo)” in attesa dell’attivazione della Commissione Regionale per il GH, al quale hanno partecipato i referenti di 3 Centri pediatrici e 3 Centri di Endocrinologia dell’adulto.

I Centri sono stati individuati con apposita Deliberazione giunta DGR n. 754 del 21 aprile 2010 (1). Nel corso del 2014 è stata approvata una riforma complessiva del Servizio Sanitario Regionale (LR n. 17/2014) che è entrata in vigore dal 1 gennaio 2015. In funzione di detta riforma la Commissione GH è in corso di revisione e sarà formalmente istituita nel corso delle prossime settimane.

Ai centri è stata ribadita la necessità di prescrivere nel rispetto della Nota 39 dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (2), nonché di registrare tutti i dati come da indicazione dell’Istituto Superiore di Sanità.

In data 16 aprile 2015 è stato firmato il decreto di approvazione della Commissione GH della Regione Friuli-Venezia Giulia (3).

### Bibliografia

1. Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia. Individuazione dei Centri per la prescrizione dell’ormone somatotropo ai sensi della determina Aifa del 26.11.2009. *Bollettino Ufficiale della Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia* 5 maggio 2010. DGR n. 754, 21 aprile 2010.
2. Italia. Determinazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
3. Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia. Istituzione della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell’appropriatezza del trattamento con l’ormone della crescita. Decreto n. 15/SPS, 16 aprile 2015.

## REGIONE LAZIO

Valeria Desiderio

*Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria Politica del Farmaco, Regione Lazio, Roma*

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH o *Growth Hormone*), istituita nel Lazio con determinazione n. B04195 del 24 settembre 2013, ha provveduto alla stesura di un documento recante "Linee di indirizzo al trattamento con ormone somatotropo", recepito con determinazione n. G12190 del 29 agosto 2014 (1), nel quale oltre a indicazioni di appropriatezza d'uso e alla casistica trattata nella Regione, è stata fornita anche una valutazione economica delle risorse.

Al fine di fornire specifiche indicazioni in merito a una maggior appropriatezza prescrittiva è stata pertanto effettuata una valutazione che tiene conto del prezzo di cessione delle singole specialità medicinali contenenti ormone somatotropo (prezzo al milligrammo) e gli eventuali scarti derivanti dall'uso di uno specifico prodotto.

Dall'analisi delle prescrizioni online, confrontando gli anni 2012 e 2013, emerge una netta diminuzione in termini di confezioni e di spesa.

Questo risultato positivo conseguito nel Lazio è stato reso possibile grazie ai vari interventi che sono stati intrapresi, quali l'inserimento dei piani terapeutici in un sistema online, gli accordi di rinegoziazione dei prezzi di acquisto con l'industria e in ultimo la distribuzione per conto attuata.

Ciò ribadisce l'importanza di un monitoraggio che permetta una valutazione sia in termini di appropriatezza d'uso che in termini di razionalizzazione della spesa.

## Centri autorizzati

Come previsto dalla normativa vigente, nella Regione Lazio la prescrizione dell'ormone somatotropo a carico del Sistema Sanitario Nazionale avviene esclusivamente su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati e pertanto la Commissione Regionale ha provveduto all'aggiornamento dei centri autorizzati al trattamento e alla prescrizione dei farmaci, definendo i requisiti che le strutture devono possedere, di seguito indicati:

- Unità Operativa di Endocrinologia o Pediatria;
- ambulatorio dove effettuare i test farmacologici di stimolo GH;
- laboratorio di biochimica clinica per analisi con metodica RIA o IRMA;
- radiologia per accertamenti radiografici e Risonanza Magnetica Nucleare (RMN);
- numero minimo di trenta pazienti in trattamento con GH (per i centri di nuova istituzione).

## Descrizione dell'attività autorizzativa

In accordo con quanto stabilito dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), la Commissione Regionale effettua un monitoraggio dell'attività dei Centri prescrittori valutando

l'appropriatezza prescrittiva nelle indicazioni previste dalla Nota AIFA 39 con particolare attenzione alle caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento, alla dose di ormone utilizzata, agli eventuali eventi avversi e procedendo eventualmente a una rivalutazione della rete dei Centri prescrittori.

Valuta, inoltre, le richieste di autorizzazione alla prescrizione per usi *off-label*.

## **Bibliografia**

1. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione n. G12190, 29 agosto 2014. Trattamento con ormone somatotropo (GH): linee di indirizzo ed aggiornamento dell'elenco delle strutture autorizzate. *BURL - Bollettino Ufficiale Regione Lazio* n. 72, 9/9/2014.

## REGIONE LOMBARDIA

Gedeone Baraldo, Ida Fortino, Alberto Strada  
Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia, Milano

La Commissione si è insediata in data 25 novembre 2010, a seguito di Istituzione con Decreto del Direttore Generale Sanità Regione Lombardia n. 10.319 del 13 ottobre 2010 e come successivamente rinnovata annualmente con i DDG Sanità n. 1.619 del 23 febbraio 2011 e n. 2090 del 13 febbraio 2012, e i DDG Salute n. 5094 del 13 giugno 2013, n. 549 del 30 gennaio 2014 e n. 12688 del 24 dicembre 2014 (1).

### Finalità della Commissione

Le finalità della Commissione sono:

1. definire le modalità di autorizzazione per:
  - a. il trattamento con rGH (*recombinant GH*) in soggetti SGA (*Small for Gestational Age*) in età pediatrica per 2 anni e la prosecuzione del trattamento dopo 2 anni di terapia, a seguito di verifica dei risultati clinici ottenuti nel periodo di trattamento (le autorizzazioni non sono più necessarie a partire dal 6 luglio 2014, a seguito dell'aggiornamento della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA);
  - b. il trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita), in soggetti in età evolutiva con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I della nota e con normale secrezione di GH;
2. collaborare con l'Istituto Superiore di Sanità in relazione al monitoraggio e alla sorveglianza epidemiologica mediante il Registro informatizzato dell'ormone della crescita (RNAOC);
3. raccordare il Registro informatizzato dell'Ormone della crescita con il Registro delle Malattie Rare;
4. predisporre nuove Linee Guida per il corretto utilizzo dell'Ormone della crescita.

### Premesse per il funzionamento della Commissione

Nel corso dei lavori preparatori è emersa da subito la necessità di definire Protocolli Operativi al fine di rendere agevoli le sedute della futura Commissione, vincolando gli Specialisti richiedenti all'utilizzo, per le Istanze, dei Modelli predefiniti.

Si è imposta pertanto la definizione dei due Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA) riguardanti la valutazione al trattamento dei casi SGA (2-7) e dei casi cosiddetti "Fuori Nota (FN) 39": bambini con bassa statura armonica, non sindromica e secrezione di GH nella norma (FN) (6-8).

Contestualmente sono stati predisposti i Modelli per la richiesta di Terapia e del Monitoraggio per i pazienti eletti (allegato 1: PDTA per pazienti SGA; allegato 2: PDTA per pazienti fuori nota; allegato 3: Moduli di richiesta alla Commissione e monitoraggio). Nel corso

del 2015 si prevede la definizione dei PDTA riguardanti il trattamento con ormone GH per i pazienti con sindrome di Noonan o Noonan-like e per pazienti con altre sindromi.

## **Regolamento operativo**

Il numero minimo di componenti per la validità degli incontri della Commissione è di 10 componenti.

La Commissione decide a maggioranza dei componenti presenti ai singoli incontri (il componente con funzioni di segreteria, avendo una competenza esclusivamente amministrativa, non vota); in caso di parità prevale la decisione del Presidente; il componente che appartiene alla Struttura sanitaria che propone il caso da esaminare non vota per quel caso.

È opportuno prevedere la risposta entro trenta giorni dal ricevimento della richiesta.

Poiché l'applicativo per l'inserimento dei Piani Terapeutici nel Sistema Informativo Socio Sanitario (SISS) della Rete Regionale non è attualmente pronto (il sistema Malattie Rare migrerà integralmente nel SISS), si concorda, nelle more dell'attivazione del suddetto applicativo, di utilizzare il Piano Terapeutico cartaceo, anche in considerazione del modesto numero di pazienti che si ipotizza potranno richiedere l'intervento della Commissione Regionale (circa 50 pz. all'anno).

La Commissione decide i casi Fuori Nota in base ai parametri definiti nel PDTA. L'Amministrazione Regionale trasmetterà i PDTA e i Modelli alle Strutture interessate affinché siano a conoscenza delle modalità definite per presentare i casi alla Commissione Regionale.

I casi che pervengono all'esame della Commissione vengono identificati con il numero progressivo di arrivo e l'anno.

I modelli di richiesta dovranno obbligatoriamente precisare che il medico proponente si assume la responsabilità della veridicità di quanto sottoscritto, ed è stato tenuto in stretta osservanza il PDTA.

L'autorizzazione ha validità un anno dalla data di inizio terapia. Successivamente il medico dovrà presentare richiesta di proseguimento della terapia, che, se verrà accettata dalla Commissione, avrà durata massima di due anni, che può essere ridotta in base alla valutazione della Commissione stessa.

Inoltre, la richiesta di un'eventuale prosecuzione del trattamento con GH dopo il termine dovrà pervenire alla Commissione due mesi prima della scadenza prevista per il trattamento stesso (per garantire la continuità della cura).

La sottomissione di un caso alla Commissione richiede:

- formalizzazione con nota sottoscritta, redatta su carta intestata dell'Ospedale, indirizzata alla Commissione c/o la DG Sanità, alla quale andrà allegata la scheda del paziente sottoscritta dal medico prescrittore, corredata della copia della curva di crescita;
- trasmissione via posta alla Commissione Regionale presso la DG Sanità, oppure via fax al n. 02.3936097 o altrimenti tramite posta certificata (le istanze pervenute solo via e-mail non possono essere protocollate).

Successivamente l'Amministrazione provvederà a comunicare formalmente alle Strutture istanti la valutazione della Commissione.

Si ritiene che i casi in corso di trattamento, già validati da altre Commissioni di Regioni limitrofe, non debbano interrompere il trattamento fino alla tempestiva valutazione della Commissione Regionale competente.

Si sottolinea l'importanza del monitoraggio dei casi per i quali si approva la terapia.

La Segreteria della Commissione provvederà a trasmettere via e-mail a tutti i Componenti, in formato pdf per consentire ai componenti lo studio dei casi.

I casi verranno comunque discussi e valutati durante le sedute della Commissione.

## Dati

Nel corso del 2014 si sono svolte complessivamente 10 sedute. Nelle prime 5 sedute sono stati valutati anche pazienti SGA. Sono state presentate 54 richieste di trattamento, di cui 14 SGA, e ne sono state autorizzate 40 (10 SGA). Sono state valutate 22 proposte di rinnovo trattamento, di cui 21 autorizzate al proseguimento della terapia.

## Bibliografia

1. Regione Lombardia. Rinnovo ed aggiornamento della Commissione regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone somatotropo. (GH). DDG n. 12688 del 24.12.2014. Disponibile all'indirizzo: [http://www.sanita.regione.lombardia.it/shared/ccurl/496/681/nomina\\_commissione\\_gh\\_2015.pdf](http://www.sanita.regione.lombardia.it/shared/ccurl/496/681/nomina_commissione_gh_2015.pdf); ultima consultazione 24/07/15.
2. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics* 2009;124(3):e519-31.
3. Phillip M, Lebenthal Y, Lebl J, Zuckerman-Levin N, Korpai-Szczyrska M, Marques JS, Steensberg A, Jons K, Kappelgaard AM, Ibanez L. European Norditropin SGA Study Group. European multicentre study in children born small for gestational age with persistent short stature: comparison of continuous and discontinuous growth hormone treatment regimens. *Horm Res* 2009;71(1):52-9.
4. Gagliardi L, et al. Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale. *Riv Ital Pediatr* 1999;25:159-69.
5. Bertino E, Spada E, Occhi L, Coscia A, Giuliani F, Gagliardi L, Gilli G, Bona G, Fabris C, De Curtis M, Milani S. Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2010 51:353-61.
6. Cacciari E, Milani S, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006;29(7):581-93.
7. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51(3):170-9.
8. Sartorio A, Buckler JMH, Marazzi N. *Crescere nel mondo 2011: una raccolta di carte di crescita*. [CD-Rom]. Milano: Energy Communications srl; 2011.

## REGIONE MARCHE

Stefano Sagratella

Posizione Funzionale Assistenza Farmaceutica, Agenzia Sanitaria Regione Marche, Fabriano

La Giunta della Regione Marche ha emanato la Deliberazione n. 563 del 12 maggio 2014 (1) avente per oggetto “Disposizioni relative alla prescrizione dell’ormone somatotropo (GH) e definizione dei criteri e delle modalità per la valutazione e l’individuazione dei Centri prescrittori per l’età evolutiva”.

La suddetta Deliberazione:

- a. individua i criteri e le modalità per la valutazione e l’individuazione dei Centri prescrittori dell’ormone somatotropo nell’età evolutiva;
- b. fissa le modalità di prescrizione dell’ormone somatotropo, al fine di rendere uniforme su tutto il territorio regionale la diagnosi e la modalità prescrittiva con onere a carico del SSR (Servizio Sanitario Regionale) dell’ormone somatotropo:
  - individua, quale laboratorio unico regionale per la valutazione delle diagnosi inerenti la prescrizione per il trattamento con l’ormone somatotropo, il Laboratorio Analisi dell’Azienda Ospedaliero Universitaria “Ospedali Riuniti di Ancona”;
  - prescrive, ai Centri prescrittori autorizzati, l’inserimento di tutti i pazienti in trattamento con l’ormone somatotropo nel registro predisposto dall’Istituto Superiore di Sanità definito come “Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita” (RNAOC);
  - stabilisce che la prescrizione dell’ormone somatotropo, con onere a carico dell’SSR, è autorizzata solo sulla base del piano terapeutico emesso in seguito alla registrazione dei pazienti su RNAOC.

Sempre la Giunta della Regione Marche, con l’approvazione della Deliberazione n. 974 del 7 agosto 2014 (2) ha emanato disposizioni in cui si chiede di privilegiare, nel paziente *naïve* l’impiego del biosimilare. Qualora il Medico prescrittore non ritenga di poter utilizzare, nel paziente *naïve* il farmaco biologico originatore o biosimilare a minor costo terapia è tenuto, contestualmente alla prescrizione, a produrre alla Direzione Sanitaria una relazione dalla quale si evincano le motivazioni della scelta, secondo il modello Allegato B (Figura 1).

Per quanto riguarda la composizione della Commissione Regionale, nulla è variato rispetto al 2013.

## Descrizione dell’attività valutativa

L’attività della Commissione è stata prevalentemente improntata alla valutazione/esame della documentazione pervenuta dai vari Centri ai sensi della Deliberazione n. 563 del 12 maggio 2014 (1). Al termine delle attività sopra indicate, è stata predisposta una relazione dal titolo “Valutazione dei Centri prescrittori dell’ormone somatotropo”.

Sempre nel corso del 2014 è stato predisposto quanto di seguito indicato:

- a. documento informativo/esplicativo destinato ai Centri prescrittori sul testo della nuova Nota 39 dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
- b. rapporto regionale sui consumi di ormone somatotropo.



**REGIONE MARCHE**  
GIUNTA REGIONALE

seduta del <b>7 AGO 2014</b>
delibera <b>974</b>

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

ALLEGATO B

**SCHEDA DI PRESCRIZIONE FARMACO BIOLOGICO ORIGINATOR / BIOSIMILARE  
A MAGGIORE COSTO**

<b>Centro prescrittore</b>	_____
<b>Medico prescrittore</b>	_____
<b>Mail</b>	_____ <b>Telefono</b> _____

<b>Cognome e Nome paziente</b>	_____
<b>Codice fiscale paziente</b>	_____
<b>Data nascita</b>	_____ <b>Luogo nascita</b> _____
<b>Mail</b>	_____ <b>Telefono</b> _____

<b>Diagnosi</b>	_____ _____ _____
<b>Farmaco biologico originator o biosimilare a maggiore costo prescritto</b>	_____ _____
<b>MOTIVARE la prescrizione di un farmaco biologico originator o biosimilare a maggiore costo prescritto</b>	_____ _____ _____
<b>Durata trattamento</b>	_____
<b>Prima prescrizione</b>	<input type="checkbox"/> <b>Prosecuzione terapia</b> <input type="checkbox"/>

<b>Data prescrizione</b>	_____
<b>Firma, timbro, codice fiscale del medico prescrittore</b>	

Figura 1. Regione MARCHE: scheda di prescrizione del farmaco biologico originator/biosimilare a maggior costo

## Descrizione dell'attività autorizzativa

Nel corso del 2014 e fino all'approvazione della nuova Nota AIFA 39, nel complesso sono stati autorizzati:

- n. 3 soggetti con diagnosi di SGA;
- n. 3 soggetti con diagnosi di bassa statura idiopatica.

## Bibliografia

1. Regione Marche. Deliberazione n. 563 del 12-05-2014. Disposizioni relative alla prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) e definizione dei criteri e delle modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori per l'età evolutiva. Disponibile all'indirizzo: [http://www.cer-sas.it/fpdb/DGR0563\\_14.pdf](http://www.cer-sas.it/fpdb/DGR0563_14.pdf); ultima consultazione 10/04/15.
2. Regione Marche. Deliberazione n. 974 del 07-08-2014. Disposizioni relative alla promozione dell'appropriatezza e della razionalizzazione d'uso dei farmaci e dei dispositivi medici e del relativo monitoraggio. Disponibile all'indirizzo: [http://www.norme.marche.it/Delibere/2014/DGR0974\\_14.pdf](http://www.norme.marche.it/Delibere/2014/DGR0974_14.pdf); ultima consultazione 10/04/15.

## REGIONE MOLISE

Maurizio Gasperi (a), Annamaria Macchiaroli (b)

(a) Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università del Molise, Campobasso

(b) Unità Operativa Endocrinologia Pediatrica, Azienda Sanitaria Regionale del Molise, Ospedale Cardarelli, Campobasso

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica dell'ormone somatotropo (*Growth Hormone*, GH o ormone della crescita), costituita con Deliberazione di Giunta Regionale n. 448 del 7 maggio 2007, ha proseguito nel corso dell'anno 2014 l'attività di monitoraggio delle prescrizioni, nel territorio regionale. La Commissione è composta da rappresentanze dell'Assessorato alla Sanità, del Servizio Farmaceutico territoriale dell'Azienda Sanitaria Regione Molise (ASREM), delle Unità Operative di Pediatria e di Endocrinologia Pediatrica ASREM e della Cattedra di Endocrinologia dell'Università del Molise. Nel corso del 2014 sono state avanzate 3 richieste di autorizzazione alla prescrizione in deroga (2 casi di SGA, *Small for Gestational Age*) e 1 caso di GHD (*Growth Hormone Deficiency*) con risposta a uno dei due test al limite).

Nel territorio regionale è presente una unica ASREM e n. 4 Unità Operative di farmaceutica territoriale, preposte all'accoglimento dei piani terapeutici provenienti dai diversi centri di prescrizione operanti sul territorio. Il numero dei Centri prescrittori è sempre 3 di cui due a Campobasso, ospedale "Cardarelli" e Poliambulatorio ASREM, mentre il terzo è collocato presso l'ambulatorio di endocrinologia dell'IRCCS Neuromed a Pozzilli (Isernia). Di questi Centri uno solo (Endocrinologia Pediatrica ASREM) è realmente attivo, responsabile della quasi totalità delle prescrizioni effettuate in Molise. Da alcuni mesi sta lavorando alla realizzazione della propria tesi di laurea una studentessa dell'Università del Molise, che ha quasi del tutto compilato le schede da inserire nel Registro web degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) dell'Istituto Superiore di Sanità.

A partire da gennaio 2012 è comunque in uso in Regione un sistema di trasmissione telematica dei dati contenuti nei piani terapeutici (PT) al fine della costituzione di una Banca Dati. Utilizzando tale sistema e paragonando i dati rilevati nell'anno precedente con un mezzo più artigianale è stato possibile effettuare alcune osservazioni.

Per poter confrontare anche i dati dell'anno in corso, tenendo comunque presente che i PT sono nella maggior parte dei casi semestrali, abbiamo utilizzato i dati relativi agli assistiti nel primo semestre di 2011, 2012, 2013 e 2014 (Tabella 1), che mostrano un lieve recupero rispetto al 2013, che era stato caratterizzato invece da un netto calo.

Non ci sono state variazioni per quanto riguarda il sesso (63, 62, 59 e 59% di maschi) né per quanto riguarda la percentuale di soggetti in età evolutiva (87, 85, 89 e 83%), rispettivamente nel 2011, 2012, 2013 e 2014. È diventata ancora più evidente la tendenza all'effettuazione delle prescrizioni in Regione (Tabella 1).

**Tabella 1. Prescrizioni di terapia con rGH in Regione Molise**

Gennaio-giugno	Numero assistiti	Piani Terapeutici redatti n. (%)
2011	100	28 (28)
2012	110	44 (40)
2013	79	45 (57)
2014	84	63 (75)

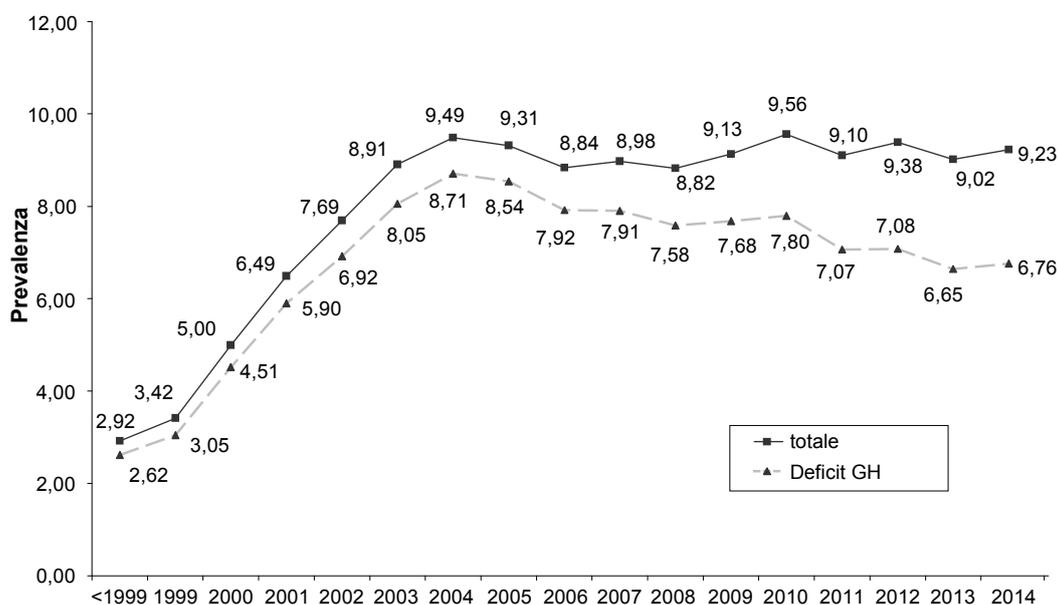
La maggior parte dei PT redatti fuori Regione provenivano dall'Abruzzo (42%) e, in quota progressivamente minore, da Lazio, Emilia-Romagna, Puglia, Campania e Toscana.  
Le diverse specialità farmaceutiche sono distribuite in maniera pressoché equa.

## REGIONE PIEMONTE

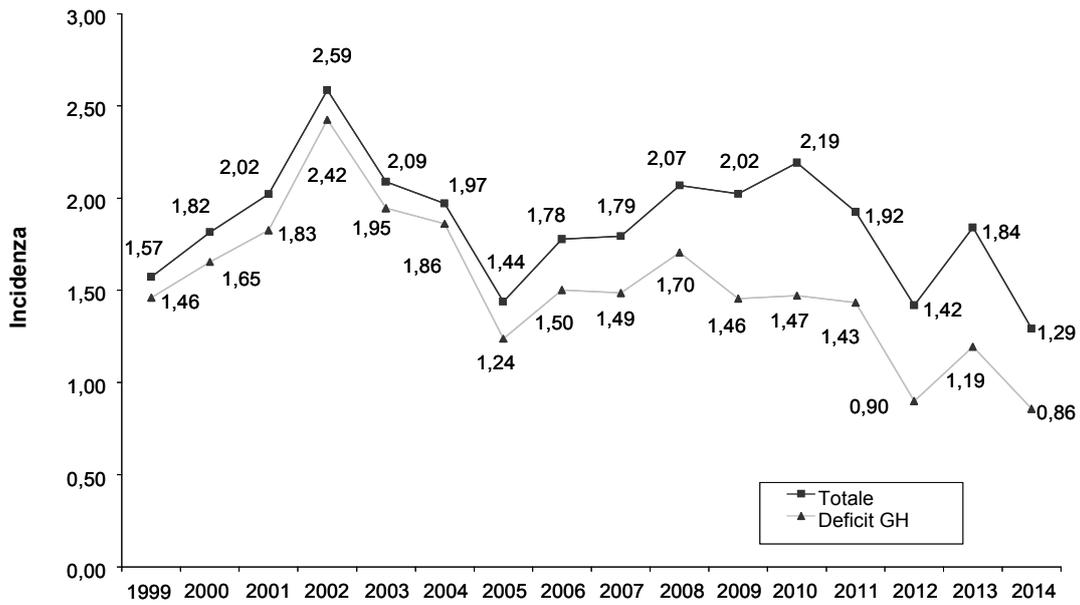
Franco Cavallo (a), Aldo Ravaglia (b), Alberto Borraccino (a), Giuseppe Migliaretti (c)  
 (a) Dipartimento di Sanità Pubblica e Scienze Pediatriche, Università di Torino, Torino  
 (b) Regione Piemonte, Settore Farmaceutico, Torino  
 (c) Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, Torino

Nel 2014 sono proseguite le attività dei gruppi di lavoro organizzati a supporto della Commissione, come definito nella Delibera del 12 febbraio 2012 (Det. 97, Cod. Dir. DB2000, Leg. 9). In questi mesi il Gruppo “Registro GH” (*Growth Hormone* o ormone somatotropo) ha continuato il lavoro di controllo e monitoraggio dei dati inseriti nel Registro GH da parte dei Centri prescrittori. Negli ultimi mesi dell’anno il gruppo di lavoro ha rivisto la struttura del Report periodico, riorganizzandolo e integrandolo con nuove informazioni e grafici, al fine di renderlo più completo ed esaustivo. Il nuovo documento presenta anche un dettaglio sui pazienti diagnosticati Fuori Regione e un approfondimento sulla distribuzione per Azienda Sanitaria Locale (ASL) di residenza dei pazienti trattati con GH in Piemonte.

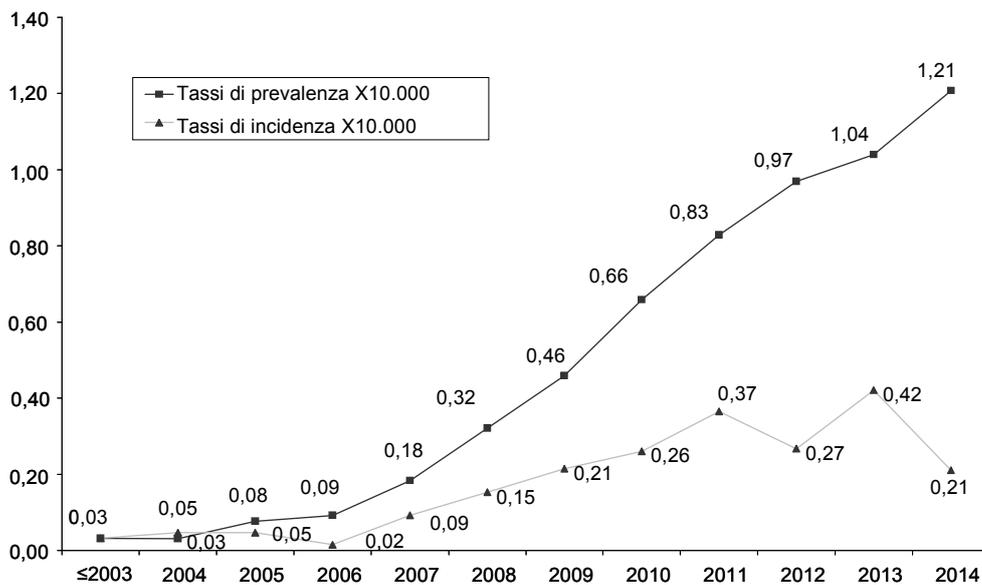
Le analisi descrittive e la stima dei tassi di incidenza e prevalenza, aggiornati al 2014, confermano una tendenza sempre più marcata a una stabilità dei pazienti in terapia ogni anno in Piemonte, pur evidenziando un aumento della prevalenza dei casi in trattamento “approvati dalla Commissione” (Figure 1-3).



**Figura 1. Regione Piemonte: stima tassi di prevalenza (x10.000), totale delle diagnosi e diagnosi di deficit GH**



**Figura 2. Regione Piemonte: stima tassi di incidenza (x10.000), totale delle diagnosi e diagnosi di deficit GH**



**Figura 3. Regione Piemonte: stima tassi di prevalenza e incidenza (x10.000), pazienti "Approvati dalla Commissione"**

Durante l'anno 2014 è continuata la collaborazione tra il Gruppo Area Pediatrica e il Gruppo Registro GH, che ha permesso di approfondire in particolare gli aspetti relativi alla valutazione dell'efficacia terapeutica sui pazienti in terapia con GH su approvazione della Commissione

Regionale. L'attenzione è stata per ora posta sui pazienti con diagnosi di Bassa Statura Idiopatica (BSI). Il lavoro intende fornire una valutazione descrittiva dell'efficacia presunta della terapia con ormone somatotropo nella cura dei pazienti con diagnosi di BSI presenti nel Registro GH, sulla base degli indicatori di efficacia valutati e approvati dalla Commissione stessa basati sui valori delle SDS (*Standard Deviation Score*) di altezza e velocità di crescita.

Nel corso del 2015 verrà proseguito questo lavoro con l'obiettivo di fornire dati sempre più affidabili sulla valutazione di efficacia del GH in corso di terapia.

## REGIONE PUGLIA

Maria Cristina Carbonara

Ufficio Politiche del Farmaco ed Emergenza - Urgenza, Regione Puglia, Bari

La Regione Puglia, con Deliberazione della Giunta Regionale Puglia del 28 dicembre 2009 n. 2625 (1), ha istituito la Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento dell'ormone della crescita (GH, *Growth Hormone* o ormone somatotropo) che risulta formata da: Dr. Pietro Leoci, farmacista Responsabile A.P. Ufficio Politiche del Farmaco; Prof. Luciano Cavallo, specialista endocrinologo dell'età evolutiva; Prof. Francesco Giorgino, specialista endocrinologo dell'adulto; Dr. Nicola Tota, specialista endocrinologo; Dr.ssa Caterina Montinari, farmacista dirigente Servizio Farmaceutico Territoriale Azienda Sanitaria Locale (ASL) LE; Dr.ssa Maria Cristina Carbonara, farmacista funzionaria Regione Puglia come Segreteria di Commissione.

I Centri di riferimento attualmente riconosciuti, secondo i criteri previsti dalla Determina dirigenziale n. 165 del 24 maggio 2010 (2) sono 23, distribuiti su tutto il territorio regionale e di questi 14 sono Centri di Pediatria.

Nell'anno 2014, la Commissione ha approvato 27 autorizzazioni alla prescrizione su 36 pareri richiesti, di queste 22 erano riferite ai bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA, *Small for Gestational Age*) e solo 16 erano prescrizioni di proseguimento terapeutico.

Dopo la pubblicazione della ultima versione della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 19 giugno 2014 (3), la Commissione esprime il proprio parere esclusivamente per la autorizzazione del somatormone in prescrizione *off-label* nei pazienti con normale secrezione del somatormone e marcato deficit staturale, come previsto da tale nota.

Nella Regione Puglia le prescrizioni devono essere effettuate, al fine del rimborso in regime di Servizio Sanitario Nazionale, utilizzando il sistema informatico regionale EDOTTO. La prescrizione dell'ormone somatotropo nel sistema EDOTTO prevede l'inserimento del ID del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone Somatotropo (RNAOC), pena la non prescrivibilità. Il sistema informatico rappresenta un aiuto al lavoro della Commissione e al monitoraggio dei Centri prescrittori.

L'introduzione dei farmaci biotecnologici biosimilari ha avuto notevole impatto anche nel trattamento delle patologie che richiedono il trattamento con l'ormone somatotropo. La Regione Puglia, con la Deliberazione di Giunta regionale n. 216/2014, ha inteso disciplinare l'accesso a tali farmaci che possono rappresentare una risorsa per un'efficace sostenibilità economica del Sistema Sanitario e che, pertanto, in base a tale Delibera, devono essere privilegiati nelle nuove prescrizioni. La Commissione sta elaborando l'elenco delle situazioni che esentano il Medico prescrittore da tale prescrizione privilegiata.

### Bibliografia

1. Regione Puglia. DGR n. 2625 del 28 dicembre 2009: Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita GH e realizzazione registro regionale dell'ormone somatotropo". Disponibile all'indirizzo: <http://www.regione.puglia.it/index.php?page=burp&opz=getfile&file=8.htm&anno=xli&num=15>; ultima consultazione 25/05/2015.

2. Regione Puglia. Determinazione Dirigenziale Puglia n. 165, 24 maggio 2010: Criteri di individuazione dei Centri di prescrizione dell'ormone Somatotropo (GH).
3. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.

## REGIONE SARDEGNA

Donatella Garau (a), Gabriella Sirigu (a), Sandro Loche (b)

(a) Servizio della medicina di base, specialistica, materno infantile, residenziale, riabilitativa e dell'assistenza farmaceutica, Assessorato Igiene Sanità ed Assistenza Sociale, Regione Sardegna, Cagliari

(b) Struttura Semplice Dipartimentale di Endocrinologia Pediatrica Ospedale Microcitemico, ASL, Cagliari

La Commissione Regionale prevista dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per il monitoraggio del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, GH o *Growth Hormone*) è stata istituita nella Regione Sardegna nel 2008 con Determinazione n. 375 del 11 giugno 2008 (1) e successivamente modificata con Determinazione n. 185 del 17 Febbraio 2012 e n. 228 del 21 marzo 2013. La Commissione attuale è composta da specialisti endocrinologi (Dott. Sandro Loche, Endocrinologia Pediatrica della ASL 8 Cagliari e Dott. Mario Palermo, Endocrinologia della ASL 1 Sassari), dal Coordinatore del Settore Assistenza farmaceutica Area Farmaco Clinica (Dott.ssa Donatella Garau) e da un Farmacista Aziendale (Dott.ssa Luisa Alberti ASL di Lanusei). In Sardegna, attualmente, sono stati autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita 6 centri: quattro per l'età pediatrica e due per l'età adulta.

La Commissione si riunisce tutte le volte che arriva una richiesta per un paziente che necessita di autorizzazione al trattamento, secondo i criteri previsti dalla Nota AIFA 39 (2), o di autorizzazione alla prosecuzione del trattamento. I medici che inoltrano la richiesta devono fornire tutte le informazioni necessarie alla corretta valutazione del caso da parte della commissione.

La richiesta deve contenere le seguenti informazioni:

- nome e cognome;
- data e luogo di nascita;
- etnia (se non caucasica o in caso di adozione);
- statura di entrambi i genitori;
- peso e lunghezza alla nascita;
- peso e statura al momento dell'ultima visita (in cm e in *Standard Deviation Score*, SDS);
- velocità di crescita (se disponibile in cm e SDS);
- età ossea;
- risposta del GH agli stimoli farmacologici (picco);
- IGF-I;
- IGFBP3 (se disponibile);
- TSH;
- fT4;
- cariotipo (se femmina);
- risultato dei test per la celiachia;
- eventuali altri esami eseguiti e utili per un inquadramento del caso.

Dal 2008 la Commissione ha esaminato 70 richieste di autorizzazione al trattamento (comprese le richieste di prosecuzione della terapia), ha autorizzato il trattamento per 52 pazienti e non ha autorizzato il trattamento in due pazienti in quanto questi non presentavano caratteristiche cliniche e biochimiche tali da ritenere appropriato ed efficace il trattamento con ormone della crescita secondo le evidenze scientifiche attualmente disponibili.

L'autorizzazione al trattamento viene concessa per 12 o 24 mesi a seconda dei casi (es: età del paziente). A scadenza dell'autorizzazione per la prosecuzione del trattamento il medico curante deve riproporre istanza alla Commissione, che in base ai risultati ottenuti con il trattamento autorizzerà la prosecuzione o non autorizzerà motivando la decisione assunta.

Da giugno 2008 a dicembre 2014 è stato autorizzato il trattamento con somatropina per 8 bambini con grave ipoevolutismo con normale secrezione di GH, 1 bambino con bassa statura da deficit di GH, 1 bambino con delezione del gene SHOX (*Short stature Homeobox-containing*) e 39 bambini nati piccoli per età gestazionale (SGA, *Small for Gestational Age*).

La spesa per ormone della crescita in Sardegna è una delle più basse d'Italia, frutto in gran parte dell'elevato livello di appropriatezza diagnostica.

La Commissione è attivamente impegnata nella implementazione dell'uso del Registro per il monitoraggio delle prescrizioni di ormone della crescita (RNAOC) ed è in fase di elaborazione un programma che consenta un più stretto controllo attraverso un monitoraggio costante delle prescrizioni per indicazione. È inoltre in fase di studio l'ipotesi di una ridefinizione dei centri autorizzati alla prescrizione.

## Bibliografia

1. Regione Sardegna. Determinazione n. 375 del 11 giugno 2008. Costituzione della Commissione Regionale prevista dalla Nota AIFA 39 "Ormone della crescita" (somatropina). Disponibile all'indirizzo: [https://www.regione.sardegna.it/documenti/1\\_5\\_20080613130455.pdf](https://www.regione.sardegna.it/documenti/1_5_20080613130455.pdf); ultima consultazione 25/05/2015.
2. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.

## REGIONE SICILIA

Claudia La Cavera, Daniela C. Vitale, Claudia Minore  
*Centro Regionale di Farmacovigilanza, Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica,  
Assessorato alla Salute della Regione Siciliana, Palermo*

Con Decreto Assessoriale (DA) n. 1090 del 9 luglio 2014 (1) è stata effettuata la modifica della composizione della Commissione Regionale dell'ormone della crescita sostituendo il Dr. Paolo Porcelli con il Dr. Piernicola Garofalo ed è stata ampliata e modificata la segreteria tecnica alla luce della nuova organizzazione del Centro Regionale di Farmacovigilanza.

Al fine di pianificare le attività della Commissione e a seguito della modifica della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (GU n. 154 del 5 luglio 2014), è stato organizzato un incontro con i Centri prescrittori durante il quale sono stati mostrati anche i dati di consumo e di sicurezza in Sicilia relativi alle specialità medicinali, originatori e biosimilari, contenenti ormone somatotropo.

### Attività valutativa

La Regione Sicilia ha mantenuto i 10 Centri precedentemente identificati per la diagnosi e la prescrizione dei Piani Terapeutici (PT). Con DDG 2199/2014, al fine di consentire le necessarie verifiche sulle prescrizioni, è stato aggiornato l'elenco dei clinici prescrittori dei farmaci a base di ormone della crescita per favorire un'immediata identificazione del prescrittore da parte delle Aziende Sanitarie Provinciali (ASP) agevolando al contempo i controlli sull'appropriatezza delle prescrizioni o su eventuali frodi.

In riferimento alle modalità di presentazione delle istanze da sottoporre alla valutazione della Commissione Regionale, sono stati mantenuti i due modelli di PT, precedentemente adottati, per la prima prescrizione o per la prosecuzione del trattamento.

### Attività autorizzativa

La valutazione delle istanze avviene tempestivamente, garantendo il rilascio di un parere in tempi molto ridotti. In particolare, nell'anno 2014 sono state autorizzate n. 20 richieste di trattamento con ormone della crescita per SGA (*Small for Gestational Age*), n. 4 per Sindrome di Noonan e solamente n. 3 richieste, dopo opportuna valutazione della Commissione Regionale, hanno ricevuto parere non favorevole. A seguito di quanto previsto dalla nuova Nota AIFA 39, il numero di istanze da valutare si è notevolmente ridotto rispetto agli anni precedenti.

Con DA dell'8 gennaio 2014, mediante il quale è stato approvato l'Accordo per la Distribuzione per Conto (DPC) dei farmaci inclusi nel PHT, è stata modificata la modalità di distribuzione dei suddetti farmaci dalla forma diretta alla DPC.

## **Bibliografia**

1. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale n. 1090 del 9 luglio 2014. Decreto modifica Commissione Regionale dell'Ormone Somatotropo. Disponibile all'indirizzo: [http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR\\_PORTALE/PIR\\_LaStrutturaRegionale/PIR\\_AssessoratoSalute/PIR\\_Decreti/PIR\\_Decreti2014/PIR\\_Provvedimentiorganiindirizzopolitico/Decreto%201090%20del%209-7-2014%20Modifica%20della%20Commissione%20Orm.pdf](http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Decreti/PIR_Decreti2014/PIR_Provvedimentiorganiindirizzopolitico/Decreto%201090%20del%209-7-2014%20Modifica%20della%20Commissione%20Orm.pdf); ultima consultazione 25/05/2015.

## REGIONE TOSCANA

Giuseppe Saggese

*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Settore Scientifico disciplinare, Pediatria Generale e Specialistica, Università di Pisa, Pisa*

La Commissione Regionale preposta alla valutazione e autorizzazione della terapia nonché della sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, o ormone somatotropo) è stata istituita con Delibera della Giunta Regionale della Toscana (GRT) n. 1246 del 19 dicembre 2005 (1) a seguito della determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 29 ottobre 2004 (2) di revisione delle note della Commissione Unica del Farmaco (CUF), come previsto dalla Nota AIFA 39 (3).

Le attività della Commissione comprendono:

- il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH;
- la valutazione di richieste di autorizzazione al trattamento con GH in casi non conformi ai requisiti della Nota AIFA 39;
- la collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato per il monitoraggio del trattamento con ormone della crescita (Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, RNAOC). In questo ambito l'ISS ha il compito di redigere annualmente un rapporto da inviare all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori alla Sanità delle Regioni e Province Autonome.

La Commissione si riunisce con cadenza bimestrale.

Nel 2014 i componenti della Commissione sono stati:

- Prof. Giuseppe Saggese, Ordinario presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Settore Scientifico disciplinare Pediatria Generale e Specialistica, Pisa;
- Prof. Salvatore Seminara, Dipartimento di Scienze della Salute Università degli Studi di Firenze, Responsabile Sezione Auxo-Endocrinologia Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) Meyer, Firenze;
- Dr.ssa Rosella Nassi, Direttore Unità Operativa Complessa (UOC) Medicina Interna Valtiberina, Direttore Facente Funzioni, UOC Endocrinologia, USL 8, Arezzo;
- Dr.ssa Maria Laura De Feo, Direttore Unità Operativa Semplice Dipartimentale (UOSD) Diabetologia-Endocrinologia, Azienda USL 11, Empoli;
- Dr. Daniele Barbato, Responsabile Sezione Autonoma Aziendale Endocrinologia, Unità Sanitaria Locale (USL) 6, Livorno;
- Dr. Renato Scarinci, Clinica Pediatrica, UOS Citogenetica. Prenatale, AOU Siena.

In base alla Adozione n. 3108 del 22 luglio 2014, la Commissione Regionale per il GH ha lo scopo di:

- occuparsi del trattamento con GH in soggetti in età evolutiva con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I della nota e con normale secrezione di GH;
- collaborare con l'Istituto Superiore di Sanità in relazione al monitoraggio e alla sorveglianza epidemiologica mediante il registro informatizzato RNAOC;
- raccogliere il RNAOC con il Registro delle malattie Rare;
- predisporre nuove linee guida per il corretto utilizzo dell'ormone della crescita.

## Attività autorizzativa

Nel 2014 sono state autorizzate 18 richieste di trattamento, le cui specifiche sono riportate in Tabella 1.

**Tabella 1. Autorizzazione al trattamento con ormone della crescita in casi non conformi ai requisiti della Nota AIFA 39 in Regione Toscana nell'anno 2014**

Tipologia di bassa statura	n.
SGA (gennaio-luglio 2014)	3
Grave auxopatia	12
Grave auxopatia e sindrome genetica	1
Grave auxopatia e spurt puberale	1
GH resistenza	1

## Attività valutativa

In base al Decreto Ministeriale del 29 novembre 1993, pubblicato sulla *Gazzetta Ufficiale* n. 290 del 11 dicembre 1993 (4), recante disposizioni volte a limitare l'impiego di specialità medicinali a base di ormone somatotropo e successive modifiche, la Commissione Regionale è deputata alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo, al fine di garantire l'appropriatezza prescrittiva dello stesso. In occasione della seduta del 25 agosto 2014 (5), la Commissione Regionale ha elaborato i requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori sulla base dei criteri individuati dalla *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE).

In base a tali indicazioni, i requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori di GH in età evolutiva richiedono che i Centri Universitari e Ospedalieri abilitati alla prescrizione di terapia con GH soddisfino i seguenti criteri:

1) *Criteri di assistenza*

- numero medio di almeno 8 nuove diagnosi/anno
- numero minimo di 24 pazienti in terapia negli ultimi tre anni
- personale medico e infermieristico qualificato (formazione documentata)
- servizio di Auxo-Endocrinologia dotato di tutta la strumentazione necessaria per effettuare valutazioni cliniche (bilancia e statimetro di Harpenden) e struttura adeguata per l'esecuzione di test funzionali
- un laboratorio di riferimento per dosaggi ormonali (GH, IGF1, IGFBP3, altri ormoni ipofisari)
- disponibilità nell'azienda di strutture per studi di imaging (indispensabile RM)

2) *Criteri di ricerca scientifica*

- pubblicazioni su riviste indicizzate su Medline relative all'argomento (almeno una negli ultimi tre anni)
- partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali (nel triennio precedente)

3) *Criteri didattico-formativi*

- organizzazione di convegni o corsi di formazione destinati a personale medico, tecnico e infermieristico su temi specifici di endocrinologia

I requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori di GH in età adulta richiedono che i Centri Universitari e Ospedalieri abilitati alla prescrizione di terapia con GH nell'adulto soddisfino i seguenti criteri:

1) *Criteri di assistenza*

- centri con attività ambulatoriale endocrinologica costante e continuativa svolta da medici specialisti in Endocrinologia
- personale medico e infermieristico qualificato (formazione documentata)
- un Servizio di Endocrinologia dotato di tutta la strumentazione necessaria per effettuare valutazioni cliniche e struttura adeguata per l'esecuzione di test funzionali
- un laboratorio di riferimento per dosaggi ormonali (GH, IGF1, altri ormoni ipofisari)
- disponibilità nell'azienda di strutture per studi di *imaging* (indispensabile RM)

2) *Criteri di ricerca scientifica*

- pubblicazioni su riviste indicizzate su Medline relative all'argomento (almeno una negli ultimi tre anni)
- partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali (nel triennio precedente) (5%)

3) *Criteri didattico-formativi*

- organizzazione di convegni o corsi di formazione destinati a personale medico, tecnico e infermieristico su temi specifici di endocrinologia.

## **Centri abilitati alla prescrizione di GH in Toscana**

In seguito a tali definizioni, sono stati individuati i seguenti centri (5, 6):

- USL 1 Massa Carrara: UO Pediatria (età evolutiva);
- USL 2 Lucca: SC Pediatria (età evolutiva);
- USL 6 Livorno: Sezione di Endocrinologia (età evolutiva), Sezione di Endocrinologia (età adulta);
- USL 7 Siena: UO Endocrinologia Pediatrica Stabilimento ospedaliero di Nottola (Montepulciano) (età evolutiva);
- USL 8 Arezzo: Centro Auxologico presso UO Endocrinologia (età evolutiva), UO Endocrinologica (età adulta);
- USL 11 Empoli: UOC Pediatria - Servizio di Endocrinologia Pediatrica (età evolutiva), UOSD Diabetologia-Endocrinologia (età adulta);
- AOU Pisana: UO Pediatria 1 (età evolutiva), UO Endocrinologia 1 (età adulta), UO Endocrinologia 2 (età adulta);
- AOU Senese: UOC Pediatria 1 (età evolutiva), UOC Endocrinologia 1 (età adulta);
- AOU Careggi: SOD Endocrinologia (età evolutiva), SOD Endocrinologia (età adulta);
- AOU Meyer: SOD di Auxo-endocrinologia (età evolutiva).

## **Piano terapeutico e richieste di autorizzazione**

La Delibera n. 712 del 25 agosto 2014 (5) predispone il piano terapeutico per la prescrizione di GH in cui sono riportate le informazioni necessarie (Figura 1).

La Commissione Regionale ha anche definito la modulistica necessaria per le richieste di autorizzazione al trattamento nei casi non previsti alla Nota AIFA 39 in età pediatrica (Figura 2) e adulta (Figura 3).



**Alla Commissione Regionale Toscana Preposta alla Sorveglianza  
Epidemiologica e al Monitoraggio dell'Appropriatezza del Trattamento con GH**

**Richiesta di autorizzazione all'inizio di terapia con GH biosintetico  
(età pediatrica)**

Data della richiesta	
Struttura richiedente	
Indirizzo	
Tel/fax	
e-mail	
Nome del paziente (iniziali di cognome nome)	
Data di nascita	Età
Motivo della richiesta	
Data della visita	
Note anamnestiche	
<i>Familiarità per bassa statura</i>	
<i>Familiarità per altre patologie</i>	
<i>Dati relativi al periodo prenatale</i>	
<i>Dati relativi alla nascita</i>	Parto                      Settimana                      Lunghezza cm Peso kg                      Altro
<i>Altezza bersaglio</i>	
<i>Altre patologie</i>	
Esame obiettivo	Stadio puberale
<i>Età ossea</i>	Data
Dati Auxologici VC – velocità di crescita (almeno 2 misurazioni a 6 mesi di distanza; ev allegare Grafico)	Data Altezza (cm)                      SDS Peso (kg)                      BMI                      %                      SDS VC (cm/anno)                      SDS Vedi grafico allegato
Esami ematochimici basali	
<i>IGF -1</i>	(v.n.                      ) metodo utilizzato
<i>Altro</i>	
Test di stimolo per GH	Data: ..... Test: ..... Gh ng/ml: tempo 0' ..... picco .....

	Data: ..... Test: ..... GH ng/ml: tempo 0' ..... picco ..... metodo utilizzato (v.n. ....)
<i>Altri test</i>	Data
Indagini genetiche	
<i>Altri esami strumentali</i>	
Allegato	

**Figura 2. Regione TOSCANA: modulo per la richiesta di autorizzazione al trattamento con GH biosintetico in casi non rispondenti ai criteri previsti dalla Nota AIFA 39 (età pediatrica)**



3. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
4. 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 dell'11 dicembre 1993.
5. Regione Toscana. Deliberazione n. 712 del 25/08/2014. "Individuazione dei Centri di Riferimento Regionali abilitati alla prescrizione dell'ormone somatotropo GH di cui alla nota AIFA 39". *Bollettino Ufficiale Regione Toscana (BURT)* n. 35 del 3/09/2014. Disponibile all'indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/documents/10180/11910340/PARTE+II+n.+35+del+03.09.2014.pdf/73db1122-e99a-4f55-9e09-986af8175b6e>; ultima consultazione 30/04/2015.
6. Regione Toscana. Deliberazione n. 949 del 3/11/2014. Bollettino Ufficiale Regione Toscana (BURT) n. 45 Parte Seconda del 12/11/2014: "Strutture specialistiche e specialisti autorizzati alla diagnosi, al rilascio del piano terapeutico e alla prescrizione a carico del SSR. Aggiornamento alla Delibera GRT n. 777 del 2009". Disponibile all'indirizzo: <http://www.regione.toscana.it/documents/10180/12052465/PARTE+II+n.+45+del+12.11.2014.pdf/1bd7faeb-3ee1-4723-a56c-26c32852c1db>; ultima consultazione 30/04/2015.

## PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Riccardo Roni (a), Andrea Polverino (a), Vittoria Cauvin (b), Maria Enrica Cecchini (c)

(a) Servizio farmaceutico Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) di Trento, Trento

(b) Unità Operativa di pediatria, Ospedale S. Chiara di Trento, Trento

(c) Unità Operativa di medicina, Ospedale S. Chiara di Trento, Trento

La Commissione è stata istituita dalla Provincia Autonoma (PA) di Trento con Delibera di Giunta n. 101 del 3 febbraio 2014 e risulta così composta:

- Dott. Riccardo Roni, direttore del Servizio farmaceutico con funzioni di coordinatore;
- Dott.ssa Vittoria Cauvin, dirigente medico Unità Operativa (UO) Pediatria, Ospedale S. Chiara di Trento per gli utilizzi di GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo) in ambito pediatrico;
- Dott.ssa Enrica Cecchini, dirigente medico UO Medicina, Ospedale S. Chiara di Trento per gli utilizzi di GH negli adulti.

### Attività valutativa

Nel 2014 la neo costituita Commissione si è insediata e quindi riunita più volte per valutare l'appropriatezza del trattamento con GH dei cittadini della PA di Trento, in base ai Piani terapeutici pervenuti al Servizio farmaceutico sia dai Centri prescrittori provinciali che extra-provinciali.

Si tratta di poco più di 130 soggetti, il 30% circa dei quali è seguito da centri extra-provinciali (soprattutto della PA di Bolzano), per ragioni di contiguità territoriale.

Dal punto di vista epidemiologico, prevalgono i soggetti con deficit di GH nell'età evolutiva (80% del totale). Si segnalano un caso di SGA (*Small for Gestational Age*), 4 casi di sindrome di Turner, 3 casi di Prader Willi, due casi ciascuno di sindrome di Noonan e di Leri Weill. Per quanto riguarda l'età adulta, si segnalano 10 casi in trattamento per ipopituitarismo. Non è pervenuta alla Commissione nessuna richiesta di autorizzazione per utilizzi di GH extra Nota AIFA 39 o *off-label*.

Il 40% circa dei pazienti risulta in trattamento con GH biosimilare. L'erogazione di somatropina può avvenire sia da parte delle strutture ospedaliere, dopo visita ambulatoriale, che tramite la distribuzione per conto.

### Proposte per il miglioramento dell'appropriatezza

La Commissione ha predisposto e validato un *template* di Piano terapeutico (Figura 1a e b) da utilizzare da parte dei due centri autorizzati alla prescrizione sul territorio provinciale: UO di Pediatria e UO di Medicina interna dell'Ospedale S. Chiara di Trento. Il *template* riporta tutte le indicazioni rimborsate del GH e si ritiene possa essere un utile strumento per analizzare la composizione della popolazione trattata dal punto di vista epidemiologico e per valutare l'appropriatezza di trattamento.

### PIANO TERAPEUTICO SOMATROPINA (NOTA AIFA 39)

Ospedale \_\_\_\_\_ Unità operativa \_\_\_\_\_ Medico \_\_\_\_\_ prescrittore

\_\_\_\_\_ Paziente (nome e cognome) \_\_\_\_\_

Data di nascita \_\_\_\_\_ Sesso M  F

Codice fiscale \_\_\_\_\_ ASL residenza \_\_\_\_\_

Medico curante \_\_\_\_\_ Specialità medicinale \_\_\_\_\_

Posologia \_\_\_\_\_

Prima prescrizione  Prosecuzione

#### CONDIZIONI PER LA PRESCRIZIONE A CARICO DEL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

(Barrare una delle condizioni cliniche sotto riportate)

##### ETÀ < 2 ANNI

In presenza di un'anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo o/e della neuroipofisi dimostrata con la RMI (Risonanza Magnetica Ipofisaria) con decelerazione della velocità di crescita o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia

##### ETÀ EVOLUTIVA

###### BASSA STATURA DA DEFICIT DI GH IN PRESENZA DI

Parametri clinico auxologici (Barrare una delle seguenti condizioni)

- statura  $\leq -3DS$
- statura  $\leq -2DS$  e velocità di crescita/anno  $< -1DS$  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  $> 2$  anni
- statura inferiore a -1,5DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno  $\leq -2DS$  o  $\leq -1,5DS$  dopo 2 anni consecutivi
- velocità di crescita/anno  $\leq -2DS$  o  $\leq -1,5DS$  dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita
- malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisarie dimostrate a livello neuro radiologico

**Figura 1a. PA TRENTO: Piano Tearapeutico Somatropina 2014 (Nota AIFA 39). Pagina 1**

In associazione ai seguenti parametri di laboratorio (Barrare una delle seguenti condizioni)

- risposta di GH < 8µg/L a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti
- risposta di GH < 20µg/L se il test impiegato è GHRH + arginina
- SINDROME DI TURNER CITOGENETICAMENTE DIMOSTRATA
- DEFICIT STATURALE NELL'INSUFFICIENZA RENALE CRONICA
- SOGGETTI AFFETTI DA SINDROME DI PRADER WILLI, GENETICAMENTE DIMOSTRATA
- SOGGETTI CON ALTERATA FUNZIONE DEL GENE SHOX, GENETICAMENTE DIMOSTRATA
- BAMBINI NATI PICCOLI PER L'ETÀ GESTAZIONALE (SGA - SMALL FOR GESTATIONAL AGE)

**ETÀ DI TRANSIZIONE**

- DEFICIT DI GH CAUSATO DA MUTAZIONE GENETICA DOCUMENTATA
- PANIPOPITUITARISMO CONGENITO O ACQUISITO ORGANICO, INCLUSA LA SINDROME DI PRADER WILLI
- SOGGETTO CON ALTRI DEFICIT DI GH, in presenza dei seguenti valori dopo almeno 1 mese di sospensione trattamento sostitutivo (Barrare una delle seguenti condizioni)
  - risposta di GH < 6µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT)
  - risposta di GH < 19µg/L dopo test farmacologico con GHRH + arginina

**ETÀ ADULTA**

- IPOPOPITUITARISMO POST IPOFISECTOMIA TOTALE O PARZIALE(CHIRURGICA,DA RADIAZIONI)
- IPOPOPITUITARISMO 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
- PAZIENTI CON DEFICIT CONGENITO DI GH DA CAUSA GENETICA DIMOSTRATA

in associazione ai seguenti parametri di laboratorio (Barrare una delle seguenti condizioni)

- picco di GH dopo test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) < 3µg/L o dopo test GHRH + arginina < 9µg/L in soggetti con BMI < 29,9Kg/m<sup>2</sup>
- con picco di GH dopo GHRH + arginina < 4µg/L in soggetti con BMI > 30Kg/m<sup>2</sup>

**Data**

**Timbro e firma**

<b>Prescrizioni</b>			
(solo per farmaci distribuiti direttamente dalle Farmacie Ospedaliere)			
Data	Firma del medico	Quantità consegnata (n. confezioni)	Firma del farmacista

Da inviare al medico curante e al S. farmaceutico, via Degasperi 79, Trento - [servizio.farmaceutico@apss.tn.it](mailto:servizio.farmaceutico@apss.tn.it)

**Figura 1b. PA TRENTO: Piano Tearapeutico Somatropina 2014 (Nota AIFA 39). Pagina 2**

## REGIONE UMBRIA

Daniela Galeazzi (a), Mariangela Rossi (b)

(a) *Commissione Endocrinologia Pediatrica RETE Materno Infantile e per l'età evolutiva (M.E.I.E)*  
*Ospedale di Narni, Umbria*

(b) *Sezione Assistenza Farmaceutica e Integrativa, Regione Umbria, Perugia*

La popolazione in Umbria al gennaio 2014 conta 896.742 residenti (+1,2%) di cui 7.227 nuovi nati (-1,8% circa dell'anno precedente). Rimangono invariate le aziende sanitarie: due Unità Sanitarie Locali, due Aziende Ospedaliere (Perugia e Terni) e i 5 centri di prescrizione per il GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo) (1).

Nel corso del 2014 la Commissione Regionale GH non ha modificato le figure di riferimento, sebbene vi sia stato un turn over di alcune Componenti per raggiunto trattamento di quiescenza. Attualmente sono rappresentati gli Specialisti prescrittori appartenenti ai 5 centri autorizzati della Regione (quattro nelle Aziende Ospedaliere di Terni e Perugia e un centro nella Unità Sanitaria Locale 2), il Coordinatore della Endocrinologia pediatrica regionale della Rete materno-infantile, 2 Rappresentanti della Pediatria di libera scelta (PLS) e il Responsabile Regionale della Sezione Assistenza Farmaceutica e integrativa.

La Commissione GH continua a svolgere le specifiche funzioni esplicitate nella Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 22 settembre 2009 e successive modifiche così come precisato nel documento istitutivo Regionale (2).

Altre attività attinenti alla endocrinologia pediatrica comprese quelle relative all'impiego dell'ormone somatotropo, vengono coordinate e discusse in altra sede nella Commissione di endocrinologia pediatrica della Rete Materno-infantile dell'Umbria.

## Attività

Nell'anno 2014 la Commissione Regionale GH si è riunita in unica seduta per esaminare e autorizzare 1 richiesta di trattamento riferibile a bassa statura idiopatica e per analizzare le modifiche introdotte nella Nota AIFA 39 e pubblicate in *Gazzetta Ufficiale* il 5 luglio 2014 (3).

Alla luce delle nuove disposizioni si è reso necessario aggiornare il documento che regola l'attività della Commissione Regionale GH per ciò che riguarda:

### 1) *Modalità delle richieste da inviare alla Commissione GH*

Dal luglio 2014 anche per i soggetti nati SGA (*Small for Gestational Age*) è prevista la rimborsabilità al trattamento con ormone somatotropo, senza necessità di parere della Commissione Regionale GH. Pertanto per l'attivazione della Commissione resta valido il solo modello "per i soggetti in età evolutiva (0-18 anni di età), aventi bassa statura e normale secrezione di GH, residenti nella Regione Umbria", sia per la prima richiesta, con l'invio dei dati anagrafici corredati di una breve relazione clinica, che per il "follow-up" degli stessi pazienti (1).

### 2) *Criteri con cui la Commissione autorizza al trattamento con GH i "soggetti con bassa statura ma con normale secrezione di GH"*

I criteri principali, con cui la Commissione autorizza al trattamento "i soggetti di bassa statura che non hanno deficit di secrezione dell'ormone della crescita ma in cui è

ragionevole prevedere un'efficacia della terapia con GH", sono stati modificati adeguando i parametri auxologici a quelli attualmente esplicitati in Nota AIFA 39 del 5 luglio 2014.

Risultano pertanto eleggibili al trattamento i soggetti con presenza di tutti i seguenti criteri:

- bassa statura con altezza < -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
- aspetto armonico
- esclusione di malattie endocrine, sistemiche, nutrizionali
- esclusione di anomalie cromosomiche e di sindromi dismorfiche (diverse da quelle già autorizzate dalla Nota AIFA 39) come ad esempio di S. Leri-Weill, S. di Williams, da accertare anche mediante indagini genetiche
- normale peso alla nascita
- soddisfacente introduzione di calorie
- assenza di disturbi psichiatrici
- GH normale allo stimolo farmacologico (> 10 ng/mL)
- esclusione di apnee notturne, mediante polisonnografia, se presenti al dato anamnestico.

Rimangono invariati i criteri per la verifica dei risultati ottenuti prima di provvedere al rinnovo della prima autorizzazione già discussi precedentemente.

Criteri di efficacia (4):

- statura aumentata di 0,3 - 0,5 DS
- incremento della Velocità di crescita (HV) > 3 cm/anno o HV in SDS > + 1DS

Se questi obiettivi non sono stati raggiunti, la terapia va sospesa.

3) *Consenso Informato per i soggetti che si sottopongono a trattamento con GH autorizzato dalla Commissione GH e considerato "off-label"*

Considerato che "Nei casi autorizzati dalla Commissione Regionale, ma non compresi nelle indicazioni contenute nella presente Nota AIFA 39 (3), l'uso è da ritenersi *off-label* ed è, pertanto, soggetto alla normativa in materia", (Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale* n. 154 del 5 luglio 2014) (3) si è discusso e proposto di condividere un nuovo modello di consenso informato regionale, tenendo conto anche del Modulo di consenso informato a procedure terapeutiche della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP) (5).

In base ai dati del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), al 30 dicembre 2014 sono stati segnalati dai Centri prescrittori della Regione Umbria, 164 soggetti in trattamento.

## Bibliografia

1. Galeazzi D, Latini ME, Rossi M, Regione Umbria. Commissione Regionale dell'ormone della crescita. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *V Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2013. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/24). p.76-9.
2. Galeazzi D. Regione Umbria. Commissione Regionale dell'ormone della crescita. In: Pricci F, Agazio E (Ed.). *III Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore*

- di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/24). p. 88-90.
3. Italia. Determinazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
  4. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus Statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-7.
  5. Bona G, Petri A, De Franco S, d’Agostino P. *Il consenso informato in endocrinologia pediatrica.* Torino: Società Italiana della Endocrinologia Pediatrica. Disponibile all’indirizzo: <http://www.siedp.it/pagina/152/consenso+informato>; ultima consultazione 22/05/2015.

## REGIONE VENETO

- Nella Augusta Greggio (a), Paola Facchin (a, b), Roberto Castello (c), Giovanna Scroccaro (d)
- (a) *Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova*
- (b) *Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera Università di Padova, Padova*
- (c) *UOC di Medicina generale ad indirizzo endocrinologico, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona*
- (d) *Settore Farmaceutico della Direzione Regionale Attuazione programmazione sanitaria, Regione Veneto, Venezia*

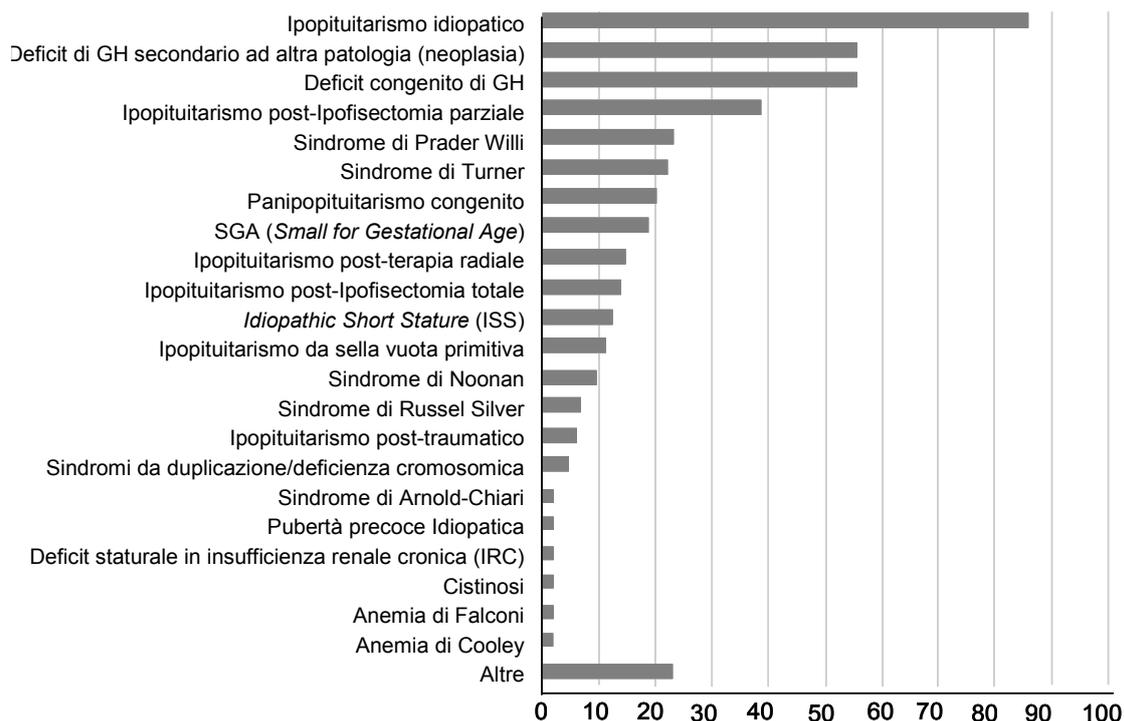
Nel 2014 è stato richiesto a tutti i Centri prescrittori di GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita od ormone somatotropo) di utilizzare un applicativo *web-based* ospitato nel portale Malattie Rare del Veneto, denominato *Registro GH*. Tale registro, costituito con DGR n. 248 dell'11 marzo 2014 (1), è un applicativo informatizzato regionale per la prescrizione, autorizzazione, dispensazione e monitoraggio di GH, con l'obiettivo di soddisfare le esigenze di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento a livello regionale. L'applicativo permette la condivisione della cartella clinica del paziente tra il Centro prescrittore, il Centro periferico individuato per seguire il follow-up, la Commissione Regionale del GH (2), nonché il Distretto, la Farmacia ospedaliera e/o territoriale dell'Azienda ULSS di residenza del paziente, attraverso cui avverrà la distribuzione del farmaco. Entro il 31 dicembre 2014 tutti i pazienti della Regione Veneto, trattati con ormone della crescita, dovevano essere registrati nel sistema, e dal 1° gennaio 2015 dovranno rivolgersi esclusivamente agli ospedali per una distribuzione diretta.

Al 31 dicembre 2014 non tutti i pazienti in trattamento con l'ormone risultano inseriti all'interno del sistema. Tuttavia, di quelli registrati, la distribuzione dei pazienti è stata la seguente:

- Malattia rara: 22%
- Malattia non rara: 78%
- Piani terapeutici emessi per la Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA): 85%
- Piani Terapeutici autorizzati dalla Commissione Regionale: 15%

Le patologie per le quali è stata fatta la prescrizione di GH sono rappresentate nel grafico della Figura 1. Nel gruppo "Altre" sono ricomprese le seguenti patologie: Atresia vie Biliari, Bassa statura da alterazione del gene SHOX (*Short stature Homeoboxcontaining*), Coloboma congenito del disco ottico, Disgenesia gonadica, Distrofia di Duchenne, Distrofie retiniche ereditarie, Deficit di GH secondario ad altra patologia (malattie dell'apparato gastrointestinale, Deficit di GH secondario ad altra patologia (malattie reumatologiche), Favismo, Fruttosemia, Ipocondroplasia, Istiocitosi a cellule di Langherans, Leucodistrofie, Progeria, Pubertà precoce idiopatica gonadotropina-dipendente, sindrome di Aarskog, sindrome di Alstrom, sindrome di De Morsier, sindrome di Prader Willi adulto, sindrome di Rubinstein Taybi.

La richiesta di autorizzazione di prescrizione di GH, per patologie non comprese nella Nota AIFA 39 o per pazienti veneti seguiti da un centro fuori Regione, può essere inserita nel Registro da tutti i Centri prescrittori del Veneto o del Servizio Farmaceutico della ULSS del Veneto a cui appartiene il paziente.



**Figura 1. Regione VENETO: patologie per le quali è stata effettuata la prescrizione di GH**

La risposta (a sistema) viene fornita in un tempo che varia da 7 a 30 giorni; se sono rispettati i criteri della Nota AIFA 39 e le norme prescrittive suggerite dalla Regione Veneto (es. GH con un costo per mg inferiore ai 20 euro, come rilevato per: *Genotropin GoQuick Pen 5.3mg*, *Humatrope*, *Norditropin 5 mg*, *Nutropin AQ*, *Omnitrope*) la richiesta si intende autorizzata. Qualora non siano rispettati i criteri suddetti, si trascrivono nel sistema le motivazione per la mancata autorizzazione.

Nel 2015 è previsto il rinnovo dei componenti della Commissione Regionale GH.

## Bibliografia

1. Regione Veneto. DGR n. 248 del 11 marzo 2014. Attivazione dell'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, la dispensazione e il monitoraggio dell'ormone della crescita (GH). *Bollettino Ufficiale Regione del Veneto* n. 32 del 21 marzo 2014. Disponibile all'indirizzo: <http://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=270622>; ultima consultazione 22/05/2015.
2. Regione Veneto. Commissione Ormone della crescita. Disponibile all'indirizzo: <http://www.regione.veneto.it/web/sanita/commissione-ormone-della-crescita>; ultima consultazione 22/5/2015.



*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di ottobre 2015*

*Stampato in proprio  
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

*Roma, ottobre 2015*