



RAPPORTI ISTISAN 22|34

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

Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia al 2021: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita

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



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia al 2021:
rapporto annuale del Registro Nazionale
degli Assuntori dell'Ormone della Crescita**

A cura di Flavia Pricci, Elvira Agazio, Marika Villa
Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento

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

Rapporti ISTISAN
22/34

Istituto Superiore di Sanità

Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia al 2021: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita.

A cura di Flavia Pricci, Elvira Agazio, Marika Villa

2022, iv, 106 p. Rapporti ISTISAN 22/34

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di terapia con l'ormone somatotropo (o somatropina) su incarico dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in base alla Nota 39, ed è incluso nel DPCM del 3 marzo 2017 che identifica i sistemi di sorveglianza e i registri di rilevanza per la salute pubblica. Il RNAOC è gestito dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e si basa su una piattaforma online cui afferiscono le segnalazioni di terapia provenienti dai Centri accreditati di 17 regioni e 2 province autonome. Inoltre, il RNAOC raccoglie i dati dei database regionali dedicati non afferenti alla piattaforma. La Nota 39 dell'AIFA prevede la pubblicazione di un rapporto annuale delle attività del RNAOC che viene pubblicato ogni anno come volume dei *Rapporti ISTISAN*. Il presente volume nella prima parte contiene le elaborazioni dei dati raccolti fino a dicembre 2021, un contributo sugli aspetti riguardanti i Livelli Essenziali di Assistenza e le esenzioni ticket nella gestione del trattamento con somatropina secondo la Nota 39; nella seconda parte sono presentati i dettagli relativi al contributo dei centri prescrittori autorizzati e le attività delle singole Commissioni Regionali per il GH.

Parole chiave: Ormone della crescita; Registro Nazionale; Farmacosorveglianza

Istituto Superiore di Sanità

Growth hormone treatment in Italy by 2021: annual report of the National Register of Growth hormone therapy.

Edited by Flavia Pricci, Elvira Agazio, Marika Villa

2022, iv, 106 p. Rapporti ISTISAN 22/34 (in Italian)

The National Register of Growth Hormone therapy (*Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita*, RNAOC) collects prescriptions of somatropin on behalf of the Italian Medicines Agency (*Agenzia Italiana del Farmaco*, AIFA), according to the Note #39. It has also been included in the Decree of the President of the Council of Ministers of March 3rd 2017 identifying surveillance systems and registries relevant in public health. The Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) is the institution in charge of the RNAOC and gathers somatropin prescriptions through a web platform to which accredited Centres in 17 Italian regions and 2 autonomous provinces adhere. The RNAOC also includes data from dedicated independent regional registries and databases. The AIFA Note #39 requires the publication of an annual report on RNAOC activities, which are described in an annual volume of the series *Rapporti ISTISAN*. The present publication illustrates the analysis of the reporting data by the end of 2021; an update about the clinical management of somatropin treatment and the contribution to health service costs; details of the clinical centres' notifications and reports from the regional GH-commissions.

Key words: Growth Hormone; Italian National Register; Pharmacosurveillance

Si ringrazia Francesca Latini per il prezioso lavoro di supporto tecnico-editoriale.

Per informazioni su questo documento scrivere a: rnaoc@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Citare questo documento come segue:

Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia al 2021: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2022. (Rapporti ISTISAN 22/34).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

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: *Sandra Salinetti e Manuela Zazzara*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Premessa

<i>Flavia Pricci</i>	iii
----------------------------	-----

PRIMA PARTE

Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita: decimo anno del registro web

Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, Regioni e centri clinici prescrittori

<i>Flavia Pricci, Arianna Valerio, Elvira Agazio, Francesca Latini, Marika Villa, Daniela Rotondi</i>	3
---	---

Segnalazioni di terapia con somatropina alla piattaforma web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita

<i>Flavia Pricci, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Marika Villa, Arianna Valerio</i>	9
---	---

Analisi dei dati clinici relativi alle segnalazioni di terapia con somatropina alla piattaforma web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita

<i>Flavia Pricci, Marika Villa, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Arianna Valerio</i>	17
---	----

Dati dai registri regionali per la somatropina

<i>Arianna Valerio, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Marika Villa, Flavia Pricci</i>	28
---	----

Nota AIFA 39: livelli essenziali di assistenza ed esenzioni dalla partecipazione al costo

<i>Elvira Agazio, Flavia Pricci</i>	34
---	----

SECONDA PARTE

Commissioni Regionali per il GH

Segnalazioni di terapia con somatropina alla piattaforma web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita

<i>Daniela Rotondi, Flavia Pricci</i>	47
---	----

Ruolo delle commissioni regionali per il GH

<i>Marika Villa, Elvira Agazio, Daniela Rotondi, Flavia Pricci, Arianna Valerio</i>	53
---	----

Regione Basilicata

<i>Maria Rosalia Puzo</i>	55
---------------------------------	----

Provincia Autonoma di Bolzano

<i>Silvia Longhi, Sarah Rabbiosi, Katia Sangermano</i>	57
--	----

Regione Calabria

<i>Marianna Veraldi, Simona Angela Mirarchi, Rita Francesca Scarpelli</i>	58
---	----

Regione Campania <i>Rosamaria Iommelli, Mariangela Mercaldo, Annalisa Di Giorgio, Mariantonia Costanzo, Ugo Trama</i>	62
Regione Emilia-Romagna <i>Ilaria Mazzetti, Anna Maria Marata</i>	64
Regione Friuli Venezia Giulia <i>Chiara Roni, Gianluca Tornese</i>	67
Regione Lazio <i>Greco Giovanna, Giannini Chiara, Valeria Desiderio</i>	69
Regione Lombardia <i>Alba Pilotta, Ida Fortino, Alberto Strada</i>	71
Regione Marche <i>Luigi Patregnani, Andrea Marinozzi, Anna Maria Resta, Cristina Angeletti, Enrica Fabbrizi, Emanuela Andresciani, Valentino Cherubini, Giorgio Arnaldi, Giulio Lucarelli</i>	75
Regione Molise <i>Antonella Lavalle, Giuseppina Trofa, Stefania Falciglia, Antonio Melillo, Moreno Ricci, Mariarita Fantozzi</i>	78
Regione Piemonte <i>Giulia Papotti, Luca Carboni, Laura Poggi</i>	80
Regione Puglia <i>Paolo Stella, Maria Cristina Carbonara, Pietro Leoci, Benedetto Giovanni Pacifico, Vito Montanaro</i>	84
Regione Sardegna <i>Marta Zuccarelli, Paolo Carta, Enrico Serra, Stefano Ledda, Donatella Garau</i>	90
Regione Sicilia <i>Claudia Minore, Claudia La Cavera, Pasquale Cananzi</i>	92
Provincia Autonoma di Trento <i>Riccardo Roni, Andrea Polverino, Vittoria Cauvin, Dario Livornese</i>	94
Regione Umbria <i>Mariangela Rossi</i>	98
Regione Valle d'Aosta <i>Giulio Doveri, Jacopo Luboz, Claudio Perratone, Alessandra Caci</i>	99
Regione Veneto <i>Cinzia Minichiello, Olivia Basadonna, Monica Mazzucato, Laura Visonà Dalla Pozza, Andrea Vianello, Ema Toto, Laura Guazzarotti, Nella Augusta Greggio, Roberto Castello, Susanna Zardo, Giovanna Scroccaro, Paola Facchin</i>	101

PREMESSA

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) regola la rimborsabilità della terapia a base di ormone della crescita (*Growth Hormone* (GH), o *recombinant GH* (rGH), somatropina) definendo nella Nota AIFA 39 le indicazioni per cui tale trattamento è a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Le Note AIFA sono state in origine uno strumento per il controllo della spesa farmaceutica ma nel tempo si sono orientate verso l'individuazione delle indicazioni per cui l'SSN si fa carico di rimborsare la spesa in un'ottica di sanità pubblica, orientando in questo modo le scelte terapeutiche verso un uso appropriato dei medicinali, una migliore efficacia e una maggiore sicurezza d'uso.

In questo ambito si inquadra la necessità di una Nota dedicata alla terapia con l'ormone della crescita, trattandosi di un trattamento indicato in patologie eterogenee, con utilizzo sia in età pediatrica che nell'adulto e per un uso cronico, con aspetti di sicurezza ancora da chiarire, un importante impatto economico e, non ultimo, con il rischio di abusi.

La prima Nota AIFA 39 è stata pubblicata nel 2014 e aggiornata più volte negli anni successivi.

La versione attuale è stata pubblicata nel 2021 e ha incluso la sindrome di Noonan alle diagnosi dell'età evolutiva per le quali è prevista la rimborsabilità del trattamento con rGH.

Oltre alle indicazioni su diagnosi e criteri diagnostici, la Nota AIFA 39 prevede che sia attuata la sorveglianza epidemiologica nazionale su tale terapia affidandola all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) mediante il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC). Nel 2017 il RNAOC è stato inserito tra i sistemi di sorveglianza identificati dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (DPCM del 3 marzo 2017).

Dal 2011 il RNAOC è stato informatizzato attraverso la realizzazione di una piattaforma web (RNAOC web) che consente l'invio online delle segnalazioni di terapia con somatropina da parte dei centri clinici autorizzati delle regioni aderenti alla piattaforma stessa (17 regioni e 2 province autonome). Inoltre, il registro riceve le informazioni raccolte da database regionali che non aderiscono formalmente al RNAOC web, allo scopo di contribuire a fornire un quadro più completo del trattamento con rGH in Italia.

Le attività del RNAOC prevedono la gestione del database, l'aggiornamento della piattaforma web, in termini di contenuti e di accreditamenti di centri e utenti, i rapporti con le istituzioni e le regioni, nella persona dei referenti regionali e delle commissioni regionali per il GH, le attività scientifiche e di diffusione.

Il database si origina dai dati sulle segnalazioni di terapia con somatropina inseriti dai centri clinici e consente di valutare l'entità di questo trattamento in Italia attraverso analisi statistiche che misurano i soggetti in terapia, l'entità delle visite cui sono sottoposti, l'appropriatezza delle diagnosi e le terapie prescritte.

Le analisi vengono, quindi, eseguite su dati validati ovvero dopo controlli di qualità atti ad assicurare la correttezza e l'accuratezza delle informazioni inserite a cui può seguire la necessità di contatti con i centri clinici o i referenti regionali per le eventuali integrazioni. Per questi motivi il rapporto annuale mostra i dati delle segnalazioni raccolti fino a dicembre 2021.

Riguardo i rapporti con le istituzioni locali, il RNAOC si interfaccia con le regioni attraverso i referenti e le commissioni regionali dedicate e, in tale ottica, organizza riunioni periodiche via telematica allo scopo di verificare le criticità relative alla tematica della terapia con somatropina.

La diffusione delle attività del RNAOC avviene attraverso diversi canali in modo da poter raggiungere i vari interlocutori o utenti interessati: il rapporto annuale, pubblicato come volume dei *Rapporti ISTISAN*, viene inviato all'AIFA e alla conferenza degli Assessori Regionali alla

Salute; il sito web del RNAOC (<https://www.iss.it/rnaoc>); le newsletter quadrimestrali, inviate a tutti gli utenti accreditati al registro con gli aggiornamenti su attività, normativa, letteratura scientifica e appuntamenti nell'area della pediatria endocrinologica ed endocrinologia dell'adulto che riguardano il GH; le pubblicazioni scientifiche.

Inoltre, il RNAOC collabora con le Società Scientifiche per l'elaborazione di documenti che possano essere di interesse per gli operatori interessati.

In conclusione, il presente volume dei *Rapporti ISTISAN* rappresenta il rapporto annuale che il RNAOC invia alle autorità competenti previste dalla Nota AIFA 39 e contiene l'analisi dei dati del database nazionale aggiornati all'anno 2021; un contributo sui livelli essenziali di assistenza e l'esenzione ticket in relazione alla Nota 39; un'analisi dei dati raccolti dai database regionali e i contributi sulle attività valutative e autorizzative delle Commissioni Regionali per il GH.

Questo volume è il risultato del lavoro di un team multidisciplinare in cui numerose competenze, in campo scientifico, clinico, informatico e tecnico-amministrativo si integrano allo scopo di consentire la gestione del database nazionale.

A tutti va il nostro sentito ringraziamento.

Flavia Pricci
Responsabile Scientifico
Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita
Dipartimento Malattie Cardiovascolari,
Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento
Istituto Superiore di Sanità

PRIMA PARTE
Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita:
decimo anno del registro web

REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA, REGIONI E CENTRI CLINICI PRESCRITTORI

Flavia Pricci, Arianna Valerio, Elvira Agazio, Francesca Latini, Marika Villa, Daniela Rotondi
Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), attivo presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), raccoglie le segnalazioni di terapia a base di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH; *recombinant* GH, rGH; somatropina) su indicazione del Ministero della Salute e su mandato dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

L'AIFA, infatti, regola sia le indicazioni d'uso dei farmaci, attraverso le procedure di autorizzazione al commercio, che la loro rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che, per alcuni farmaci, avviene attraverso le cosiddette "Note". Nel caso della terapia a base di somatropina, la rimborsabilità è regolamentata dalla Nota 39 che definisce le diagnosi e i criteri diagnostici per la sua prescrizione in fascia A. La Nota 39 ha, inoltre, formalizzato dal 2004 l'incarico al registro nazionale RNAOC della sorveglianza epidemiologica del trattamento con rGH nella popolazione italiana (1) e, nell'aggiornamento del 2007, ne ha richiesto l'informatizzazione, ponendo l'iscrizione nello stesso come condizione necessaria alla rimborsabilità da parte dell'SSN (2), confermandolo negli aggiornamenti successivi (3-9). Il RNAOC è stato anche incluso nel Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017 che comprende tutti i registri e le sorveglianze di interesse nazionale (10).

L'informatizzazione del registro è stata attuata attraverso la realizzazione di una piattaforma web (RNAOC web), attiva dal 2011, mediante la quale i centri clinici delle regioni italiane aderenti al registro nazionale inviano online le segnalazioni di terapia a base di rGH. Il RNAOC raccoglie anche i dati provenienti dalle regioni che non aderiscono direttamente alla piattaforma web ma che con questa comunicano, allo scopo di garantire la sorveglianza epidemiologica su tutto il territorio nazionale. I dettagli sulla piattaforma web e le procedure di accreditamento sono descritti nei precedenti volumi della serie *Rapporti ISTISAN* dedicati al RNAOC e sono raccolti nella pagina web del sito ISS: <https://www.iss.it/rnaoc>.

Piattaforma web del RNAOC e Regioni

Le regioni e le province autonome autorizzano i centri clinici che possono prescrivere la terapia con somatropina sulla base di criteri specifici che, in genere, sono definiti dalle commissioni regionali per il GH sulla base di aspetti legati all'assistenza, alla ricerca scientifica e alla didattica (11). Le regioni che aderiscono al RNAOC web comunicano le strutture autorizzate e i clinici di riferimento e che vengono, quindi, accreditate, creando appropriati profili di accesso per i clinici di riferimento.

Le strutture corrispondono, in genere, a centri ospedalieri o universitari (es. Ospedale di Xxx), e vengono accreditate come Centri prescrittori.

Questi sono organizzati al loro interno in ambulatori, dipartimenti, *day hospital*, ecc. accreditati presso il registro web come Unità Operative (UO) (es. l'Unità Operativa Speciale,

UOS, di Endocrinologia Pediatrica, UO di Endocrinologia, ecc.). Il clinico di riferimento verrà associato alla UO con il profilo di “Supervisore”.

A giugno 2022 aderivano al registro RNAOC web 17 Regioni e le 2 Province Autonome di Trento e Bolzano, includendo la Regione Lazio che, pur non aderendo alla piattaforma web, segnala i pazienti, residenti in altre regioni, in terapia presso i propri centri.

La Regione Campania ha recentemente aderito al RNAOC web affiancando la segnalazione in piattaforma alla registrazione nel sistema regionale SANI.ARP (SANità a centralità dell’Assistito e della Risposta Prescrittiva). Tale decisione si è basata sull’osservazione della necessità di disporre delle informazioni cliniche richieste dalla Nota 39 per la valutazione della rimborsabilità.

La Regione Lombardia ha aderito inizialmente al registro web con 28/39 Centri/UO ma ha poi messo in opera una specifica modalità di presa in carico delle persone affette da malattie croniche (*Chronic Related Group*, CReG) per cui non sono state inserite segnalazioni fino al 2017, anno in cui ha deciso di aderire nuovamente alla piattaforma web del RNAOC.

La Regione Veneto dispone di un proprio registro regionale dedicato, e la Regione Lazio ha attivo il sistema di registrazione online WebCare che comunica direttamente con le farmacie e, come già accennato, segnala al registro RNAOC web solo i pazienti provenienti da altre regioni.

La Regione Piemonte sta attuando una nuova modalità di raccolta delle prescrizioni.

La Regione Piemonte ha attivo un proprio registro dedicato alle prescrizioni di somatropina.

Piattaforma web del RNAOC e Centri clinici prescrittori

A giugno 2022, le strutture cliniche accreditate alla piattaforma sono 154 centri e 219 UO, distribuiti in 17 Regioni e nelle 2 Province Autonome di Trento e Bolzano (Tabella 1).

Il numero dei centri/UO non si discosta sostanzialmente da quelli già registrati l’anno precedente, con l’eccezione dell’acquisizione della Regione Campania.

Tabella 1. Centri e UO accreditati alla piattaforma web RNAOC a giugno 2022

Regione/PA	Centri (n.)	UO (n.)
Abruzzo	5	9
Basilicata	7	8
Bolzano	1	1
Calabria	10	13
Campania	9	14
Emilia-Romagna	18	26
Friuli Venezia Giulia	5	7
Lazio	9	13
Liguria	4	5
Lombardia	32	43
Marche	8	14
Molise	3	4
Puglia	16	22
Sardegna	4	5
Sicilia	7	8
Toscana	10	17
Trento	1	2
Umbria	4	7
Valle d’Aosta	1	1
Totale	154	219

I centri/UE accreditati sono soggetti a un continuo aggiornamento che viene effettuato sulla base delle comunicazioni regionali che possono richiedere nuovi accreditamenti oppure la revoca di centri non più autorizzati.

Le UE pediatriche costituiscono il 54,3 % delle UE totali e la ripartizione tra le regioni è mostrata nella Tabella 2.

Tabella 2. UE pediatriche e dell'adulto accreditate alla piattaforma web del RNAOC a giugno 2022

Regione/PA	UE pediatriche	UE per adulti	UE totali
Abruzzo	5	4	9
Basilicata	4	4	8
Bolzano	1	0	1
Calabria	10	3	13
Campania	9	5	14
Emilia-Romagna	12	14	26
Friuli Venezia Giulia	4	3	7
Lazio	5	8	13
Liguria	3	2	5
Lombardia	21	22	43
Marche	11	3	14
Molise	2	2	4
Puglia	12	10	22
Sardegna	1	4	5
Sicilia	4	4	8
Toscana	9	8	17
Trento	1	1	2
Umbria	5	2	7
Valle d'Aosta	0	1	1
Totale	119	100	219

Piattaforma web del RNAOC e profili di accesso

Per quanto riguarda i clinici, l'accesso alla piattaforma del RNAOC prevede due diversi profili di autenticazione:

- profilo di “Utente”, che può inserire i dati relativi ai pazienti seguiti presso la UE a cui è associato;
- profilo di “Supervisore”, che corrisponde al responsabile della UE e che, oltre a poter inserire i dati relativi ai pazienti seguiti presso di essa, crea gli “Utenti” all'interno della propria UE e ne abilita/disabilita l'accesso.

È importante sottolineare che i pazienti sono legati all'unità operativa e non all'utente che ne inserisce i dati.

Per quanto riguarda le regioni, su richiesta del referente regionale per il GH viene creato il profilo di “Esaminatore regionale” che corrisponde al referente regionale e/o alla commissione regionale per il GH.

Questo profilo non consente l'inserimento di dati clinici ma permette di visualizzare i dati dei pazienti seguiti presso centri e UE della propria regione e i dati dei pazienti residenti nella propria regione seguiti presso centri di altre regioni.

Inoltre, questo profilo prevede l'accesso a una serie di *utility*, definite “Statistiche”, che permettono di visualizzare conteggi utili ai fini di eventuali controlli su appropriatezza e correttezza.

Ad esempio, sono disponibili i conteggi di pazienti e visite, delle diagnosi, delle prescrizioni di somatropina, delle cartelle chiuse e dei pazienti della propria regione assistiti presso altre regioni con diagnosi e terapia.

Su esplicita richiesta del referente regionale, inoltre, il RNAOC effettua analisi sui dati, fornendo elaborazioni sulla base delle specifiche necessità della regione e/o della commissione regionale per il GH.

I profili di accesso alla piattaforma RNAOC web come “Supervisore”, “Utente” ed “Esaminatore regionale” attivi a giugno 2022 per le diverse regioni sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3. “Esaminatori regionali”, “Supervisori” e “Utenti”, suddivisi per Regione e Province Autonome (PA) attivi a giugno 2022

Regione/PA	Esaminatori regionali	Supervisori (n.)	Utenti (n.)
Abruzzo	sì	15	6
Basilicata	sì	7	1
Bolzano		1	1
Calabria	sì	14	5
Campania	sì	15	4
Emilia-Romagna	sì	28	40
Friuli Venezia Giulia	sì	8	2
Lazio		16	10
Liguria	sì	5	9
Lombardia	sì	41	27
Marche	sì	15	12
Molise	sì	4	3
Puglia	sì	25	20
Sardegna	sì	7	11
Sicilia	sì	8	16
Toscana	sì	29	24
Trento		2	2
Umbria	sì	8	1
Valle d'Aosta		1	2
Veneto	sì	0	0
Totale	16	256	198

Aggiornamento degli accreditamenti

Per poter garantire dati attendibili e fruibili in tempo reale, gli accreditamenti alla piattaforma RNAOC web devono essere tenuti costantemente aggiornati, sia riguardo le strutture che per i clinici e i riferimenti regionali.

Le strutture cliniche vengono, infatti, periodicamente aggiornate dalle regioni e i responsabili delle UO possono cambiare in seguito a trasferimenti o pensionamenti oppure in conseguenza di modifiche nell'autorizzazione dei centri o delle UO stesse.

Anche il profilo di “Esaminatore” è oggetto di aggiornamento continuo in relazione a modifiche indicate dai referenti regionali.

Il database del registro RNAOC conserva, comunque, tutti i dati inseriti per cui è comunque disponibile lo storico degli accreditamenti e delle segnalazioni.

L'aggiornamento degli accreditamenti è fondamentale e richiede una interazione costante tra coloro i quali sono coinvolti nelle attività del registro, in particolare tra l'amministratore del RNAOC e i referenti regionali.

Riunioni periodiche con referenti regionali e centri clinici

Nel 2021 il RNAOC ha avviato un programma di riunioni periodiche con i referenti regionali e i responsabili dei centri clinici accreditati: lo scopo è quello di verificare l'utilizzo della scheda di segnalazione web e di evidenziarne le criticità, sia dal punto di vista delle analisi del database che da quello degli utenti e dei referenti regionali, in considerazione delle diverse realtà locali. È evidente, infatti, che, per ottemperare alla normativa AIFA (1-9) e al DPCM del 3 marzo 2017 (10) che incaricano l'ISS della farmacovigilanza nazionale relativa alla terapia con somatropina attraverso il registro informatizzato, è necessaria la attiva collaborazione delle regioni e dei centri clinici.

Il programma di incontri prevede una prima riunione con il referente regionale per il GH per fare il punto della situazione locale e per concordare una successiva riunione con i responsabili dei centri.

I punti all'ordine del giorno delle riunioni riguardano:

1. verifica ed eventuale aggiornamento dei centri clinici e dei relativi supervisor regionali accreditati alla piattaforma web del RNAOC;
2. verifica delle attività dei centri nell'inserimento delle informazioni relative alle prescrizioni di somatropina.

Nel 2021 sono state organizzate 5 riunioni, in modalità online, con i referenti regionali di Abruzzo, Campania, Puglia, Lombardia e Toscana a cui sono seguite le riunioni con gli utenti dei centri clinici.

Conclusioni

La partecipazione della maggior parte delle regioni italiane al registro nazionale RNAOC web permette di raccogliere e di trasmettere alle autorità competenti un insieme di dati e di informazioni sufficientemente completo relativamente alla realtà del trattamento con l'ormone della crescita in Italia. Resta ancora una importante criticità in tal senso legata alle difficoltà di integrare i database delle regioni non aderenti, prevalentemente dovuta a questioni tecniche (diversità dei campi raccolti, decodifiche non armonizzate, problematiche di condivisione, ecc.).

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004. Revisione delle note CUF. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 259 - *Supplemento ordinario* n. 162 del 4 novembre 2004.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 7 del 10 gennaio 2007.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 22 settembre 2009. Modifica, con riferimento alla Nota AIFA 39, alla Determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 26 novembre 2009. Modifica alla Nota AIFA 39 cui alla Determinazione del 22 settembre 2009. *Supplemento ordinario n. 229 alla Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 286 del 9 dicembre 2009.

5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39 di cui alla Determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla Determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
7. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020
8. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 6 aprile 2021. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG 390/2021). (21A02189). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 87 del 12 aprile 2021.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.
10. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 109 del 12 maggio 2017.
11. Agazio E, Pricci F. Criteri regionali per valutare e individuare i Centri autorizzati alla prescrizione di GH: survey delle disposizioni regionali. In: 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 (2018)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Rapporti ISTISAN 19/25). p. 25-49.

SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON SOMATROPINA ALLA PIATTAFORMA WEB DEL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA

Flavia Pricci, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Marika Villa, Arianna Valerio
Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) raccoglie le segnalazioni di terapia con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH; *recombinant* GH, rGH o somatropina) sulla base della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1-9). Dal 2017 il RNAOC è stato incluso nei sistemi di sorveglianza disposti dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (10).

Dal 2011 il RNAOC è stato informatizzato ed è stata progettata una piattaforma web dedicata (RNAOC web), realizzata sulla base dei criteri definiti dalla Nota AIFA 39, cui aderiscono volontariamente regioni e centri clinici autorizzati. I dati raccolti dalle regioni che non aderiscono alla piattaforma sono comunicati al RNAOC in forma separata.

In questa sezione del *Rapporto ISTISAN* vengono presentati i dati relativi alle segnalazioni ricevute attraverso il RNAOC web relativamente ai soggetti in trattamento con somatropina e alle visite a cui vengono sottoposti, fino a dicembre 2021.

Dati nazionali e regionali

A fine 2021 il totale delle segnalazioni di terapia con rGH pervenute al RNAOC risultava essere pari a 9212 soggetti, con 40456 visite spedite, inseriti nel RNAOC web dai centri clinici delle regioni aderenti (17 regioni e 2 province autonome).

L'analisi delle segnalazioni di terapia nel tempo mostra un progressivo aumento dei soggetti che entrano in terapia e delle visite di controllo che sembra ricondursi a una crescente aderenza alla normativa AIFA (Figura 1).

Le segnalazioni pervenute sono state analizzate anche in base alle regioni dei Centri prescrittori: nella Tabella 1 sono riportati i numeri dei soggetti in terapia, considerando le prime visite in cui c'è stata prescrizione, mentre nella Tabella 2 sono riportate le visite registrate.

Il numero delle segnalazioni appare piuttosto disomogeneo tra le varie regioni aderenti al RNAOC web anche se si tiene conto delle diversità in termini di popolazione residente.

Diversi fattori potrebbero contribuire alla variabilità nella aderenza alla procedura di segnalazione: tra questi, soprattutto l'organizzazione dei centri clinici, in termini di personale e strutture tecnologiche, e l'attività di coordinamento da parte della regione, nella figura del referente regionale e/o della commissione regionale per il GH. Inoltre, l'adesione di alcune regioni al RNAOC web non è costante e/o completa oppure è variata negli anni. La Regione Lazio, ad esempio, aderisce parzialmente alla piattaforma web in quanto dispone di un proprio sistema di segnalazione/raccolta e segnala solo i soggetti, con le rispettive visite, in cura presso i propri centri ma residenti in altre regioni (indicato come Lazio-RNAOC). La Campania ha utilizzato un proprio registro fino al 2020 e ha aderito al RNAOC web nel 2021. La Regione Lombardia inizialmente ha aderito, poi ha sospeso per alcuni anni e ha aderito di nuovo dal 2001.

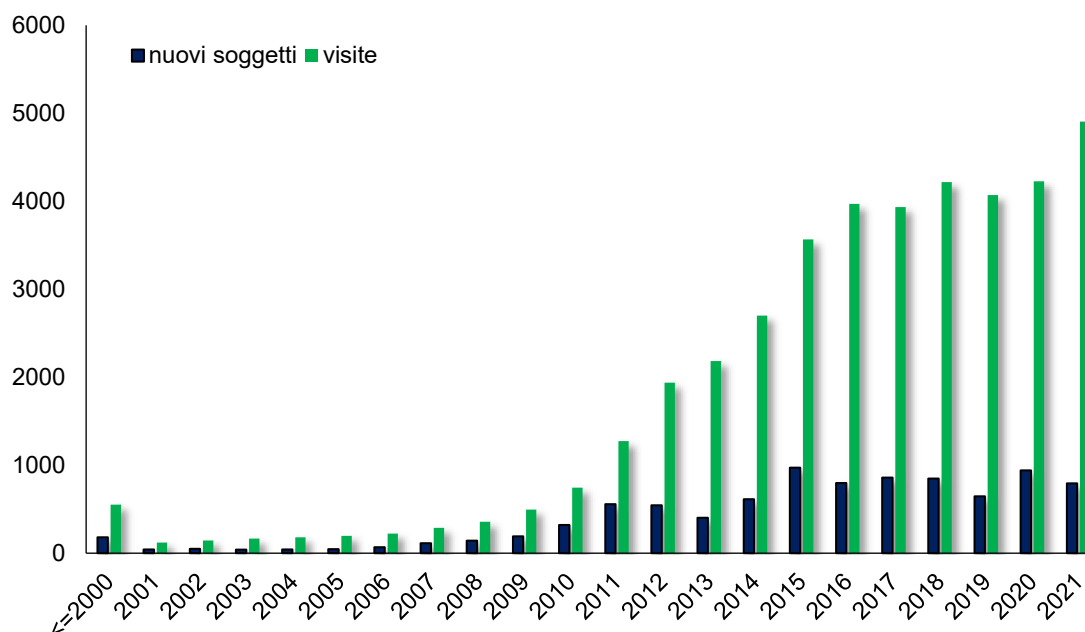


Figura 1. Segnalazioni di terapia con somatropina suddivise in base ai nuovi soggetti in trattamento e alle visite effettuate per anno, come pervenute al RNAOC web fino a dicembre 2021

Tabella 1. Nuovi soggetti in trattamento per anno (o intervallo di anni) suddivisi in base alla Regione del Centro prescrittore

Regione	≤2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Totale
Abruzzo	221	66	90	98	72	30	41	34	36	20	12	8	728
Basilicata	9	44	6			1							60
Calabria	2	1	13	14	9	4	11	19	24	21	22	41	181
Campania	2								1	2		24	29
Emilia-Romagna	90	47	65	29	42	67	72	231	145	145	479	177	1589
Friuli Venezia Giulia	22	9	4	11	26	16	34	15	40	15	25	17	234
Lazio-RNAOC	11	8	10	11	7	10	8	10	3	2	6	9	95
Liguria	137	15	4	3	11	4	1		1	1	2		179
Lombardia	43	46	13	3	9	14	92	74	48	52	29	25	448
Marche	92	60	44	61	135	138	103	68	51	77	46	56	931
Molise	17	17	24	24	23	6		4	5	1		1	122
Puglia	356	100	210	81	181	426	218	229	196	193	153	172	2515
Sardegna	22	36	17	25	18	36	16	21	12	13	6	7	229
Sicilia	61	22	24	22	64	182	160	108	235	86	147	217	1328
Toscana	33	21	1	2	1							32	90
Trentino-Alto Adige	12	9	5	8	11	20	33	35	37	7	1		178
Umbria	107	57	15	10	4	18	8	12	14	11	13	7	276
Totale	1237	558	545	402	613	972	797	860	848	646	941	793	9212

In grigio la Regione Lazio che non aderisce al RNAOC web ma segnala i soggetti residenti in altre regioni in cura presso i propri Centri regionali

Tabella 2. Visite spedite per anno (o intervallo di anni) suddivise in base alla Regione del Centro prescrittore

Regione	≤2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Totale
Abruzzo	386	189	397	572	501	337	292	166	130	88	76	41	3175
Basilicata	9	60	30	8	6	8	8	5	5	2	1	2	144
Calabria	2	2	13	14	11	6	20	42	36	27	24	72	269
Campania	2								1	2		24	29
Emilia-R.	242	57	96	107	118	265	366	629	852	975	1682	1724	7113
Friuli V. G.	52	30	22	39	74	139	102	84	182	139	125	109	1097
Lazio-RNAOC	12	20	24	12	12	25	31	43	43	37	35	43	337
Liguria	151	17	4	3	12	18	14	17	14	13	12	10	285
Lombardia	108	116	124	87	104	95	171	201	239	233	163	126	1767
Marche	106	74	102	174	550	744	732	684	637	587	519	592	5501
Molise	35	47	95	132	163	41	15	39	42	35	22	32	698
Puglia	1649	310	651	664	788	1362	1399	1179	985	1018	845	865	11715
Sardegna	26	63	89	119	140	165	154	120	87	78	74	78	1193
Sicilia	62	33	36	32	86	226	518	568	778	736	598	1106	4779
Toscana	59	45	27	21	20							32	204
Trentino-Alto Adige	13	9	5	8	12	21	37	57	91	8	1		262
Umbria	554	202	223	192	104	115	112	99	96	93	49	49	1888
Totale	3468	1274	1938	2184	2701	3567	3971	3933	4218	4071	4226	4905	40456

In grigio la Regione Lazio che non aderisce al RNAOC web ma segnala le visite dei soggetti residenti in altre regioni in cura presso i propri Centri regionali

Tabella 3. Centri e Unità Operative accreditati al RNAOC web che hanno inviato almeno una segnalazione entro il 31/12/2021, suddivisi in base alla Regione/Provincia Autonoma (PA)

Regione/PA	Centri con almeno una segnalazione / Centri accreditati (n.)	UO con almeno una segnalazione / UO accreditate (n.)
Abruzzo	5/5	6/9
Basilicata	3/7	3/8
Bolzano	1/1	1/1
Calabria	7/10	7/13
Campania	6/9	7/14
Emilia-R.	14/18	18/26
Friuli V. G.	3/5	4/7
Lazio-RNAOC	8/9	9/13
Liguria	4/4	4/5
Lombardia	14/32	15/43
Marche	8/8	13/14
Molise	2/3	2/4
Puglia	16/16	22/22
Sardegna	3/4	3/5
Sicilia	7/7	8/8
Toscana	4/10	5/17
Trento	1/1	1/2
Umbria	4/4	5/7
V. d'Aosta	0/1	0/1
Totale	110/154	135/219

In grigio la Regione Lazio che non aderisce al RNAOC web ma segnala i soggetti residenti in altre regioni in cura presso i propri Centri regionali

L'analisi delle segnalazioni inviate dai singoli Centri e Unità Operative (UO) evidenzia che 135 su 219 UO totali accreditate al RNAOC web hanno inviato almeno una segnalazione di terapia entro dicembre 2021 (Tabella 3).

Fine o sospensione della terapia con somatropina

Per avere dati completi sul consumo di somatropina, è necessario avere l'informazione di fine trattamento che la piattaforma web prevede di segnalare come "Chiusura cartella", esattamente come per una cartella clinica classica, con la motivazione per "fine trattamento", per "trasferimento" o per "decesso".

L'analisi delle cartelle chiuse dalle UO ha evidenziato un elevato numero di cartelle "quiescenti" che non consente la corretta valutazione del numero di soggetti attualmente in terapia. Come amministratori del sistema, ad aprile 2022 abbiamo, quindi, avviato la procedura di chiusura di tutte le cartelle in cui non risultasse inserita alcuna nuova visita dopo il 31 dicembre 2018.

Nella Tabella 4 sono riportati i dati relativi al numero di soggetti in terapia per i quali risulta la fine del trattamento. Per ogni regione sono indicate le cartelle chiuse con le relative motivazioni e il numero di cartelle chiuse dal RNAOC. Da questa analisi risultano attualmente in terapia 4323 pazienti.

Tabella 4. Cartelle chiuse dalle UO al 31 dicembre 2021 e cartelle "quiescenti" chiuse dal RNAOC

Regione	Soggetti n.	Cartelle chiuse dalla UO			Cartelle chiuse dal RNAOC n.	Totale cartelle chiuse n.
		decesso n.	fine trattamento n.	trasferimento n.		
Abruzzo	728		116		533	649
Basilicata	60		9		50	59
Calabria	181		5		67	72
Campania	29		1		2	3
Emilia-Romagna	1589		166	12	211	389
Friuli Venezia Giulia	234		45	4	68	117
Lazio-RNAOC	95		2		49	51
Liguria	179	1			163	164
Lombardia	448		67	1	124	192
Marche	931		198	2	297	497
Molise	122				101	101
Puglia	2515	10	1132	14	451	1607
Sardegna	229		37		91	128
Sicilia	1328	4	171	14	255	444
Toscana	90	2	14		44	60
Trentino-Alto Adige	178		9		159	168
Umbria	276		97		91	188
Totale	9212	17	2069	47	2756	4889

In grigio la Regione Lazio che non aderisce al RNAOC web ma segnala i soggetti residenti in altre regioni in cura presso i propri Centri regionali

Il sistema consente di segnalare in una scheda visita anche la sospensione temporanea del trattamento, nei casi in cui possa essere necessario dover rivalutare il soggetto in seguito. In questo modo, la visita può essere spedita anche senza prescrizione di terapia e la cartella clinica resta aperta.

Nella Tabella 5 è riportato il numero delle segnalazioni di sospensione del trattamento per regione di appartenenza della UO, rispetto al totale delle visite “spedite”, come risultava a dicembre 2021.

Il sistema prevede la possibilità di indicare le motivazioni per la sospensione. Nella Tabella 5 sono descritte le opzioni che sono state selezionate, cioè “non più rintracciabile”, “passato ad altro centro” e “sospensione decisa dal paziente”, mentre la sospensione decisa dal medico, l’insorgenza di eventi avversi e la scarsa *compliance* non sono stati inclusi nella Tabella perché mai selezionati.

Tabella 5. Segnalazioni di sospensione del trattamento inviate al RNAOC web fino al 31/12/2021, suddivise in base alla regione della UO

Regione	Sospensione trattamento	Motivazioni di sospensione trattamento			Totale visite
		non più rintracciabile	passato ad altro centro	sospensione decisa dal paziente	
	n.	n.	n.	n.	n.
Abruzzo	31			4	3152
Basilicata					145
Calabria					193
Campania-RNAOC					4
Emilia-Romagna	21		1	4	5348
Friuli Venezia Giulia	2		1		708
Lazio-RNAOC					299
Liguria	14			4	279
Lombardia	6				1572
Marche	19	3	1	4	5069
Molise	22	1	1	4	633
Puglia	74	3	4	13	11161
Sardegna	4		1		1107
Sicilia	18				3579
Toscana	28	8	1	3	174
Trentino-Alto Adige					233
Umbria	26			1	1863
Totale	265	15	10	37	35519

In grigio le regioni che non aderiscono al RNAOC web. Il Lazio segnala i soggetti, residenti in altre regioni, in cura presso i propri Centri regionali. La Campania aderisce dal 2021

Mobilità sanitaria

Il termine “mobilità sanitaria interregionale” si riferisce agli assistiti del servizio sanitario nazionale che usufruiscono dei servizi sanitari presso strutture che non appartengono alla propria regione di residenza e si distingue in mobilità sanitaria attiva, in cui si valutano le prestazioni

sanitarie offerte a cittadini non residenti, e la mobilità passiva, che identifica le prestazioni sanitarie erogate ai cittadini al di fuori della regione di residenza.

Questo fenomeno assume una certa rilevanza per le regioni in considerazione del fatto che il fondo sanitario nazionale è ripartito tra le regioni italiane in funzione delle caratteristiche demografiche dei propri residenti (essenzialmente numerosità ed età) e che, quindi, i servizi assistenziali erogati a cittadini residenti fuori regione sono oggetto di manovre economiche compensative. Nel caso dei soggetti assistiti per la terapia con somatropina, abbiamo esaminato il fenomeno della migrazione sanitaria avendo a disposizione le informazioni sulla regione di residenza del paziente in cura e la regione del Centro prescrittore/unità operativa. In questa analisi non sono state incluse le regioni che segnalano solo soggetti residenti in altre regioni ma non aderiscono al RNAOC. I pazienti che “migrano”, cioè che si recano presso Centri prescrittori autorizzati di regioni diverse dalla propria regione di residenza (mobilità passiva) sono riportati nella Figura 2.

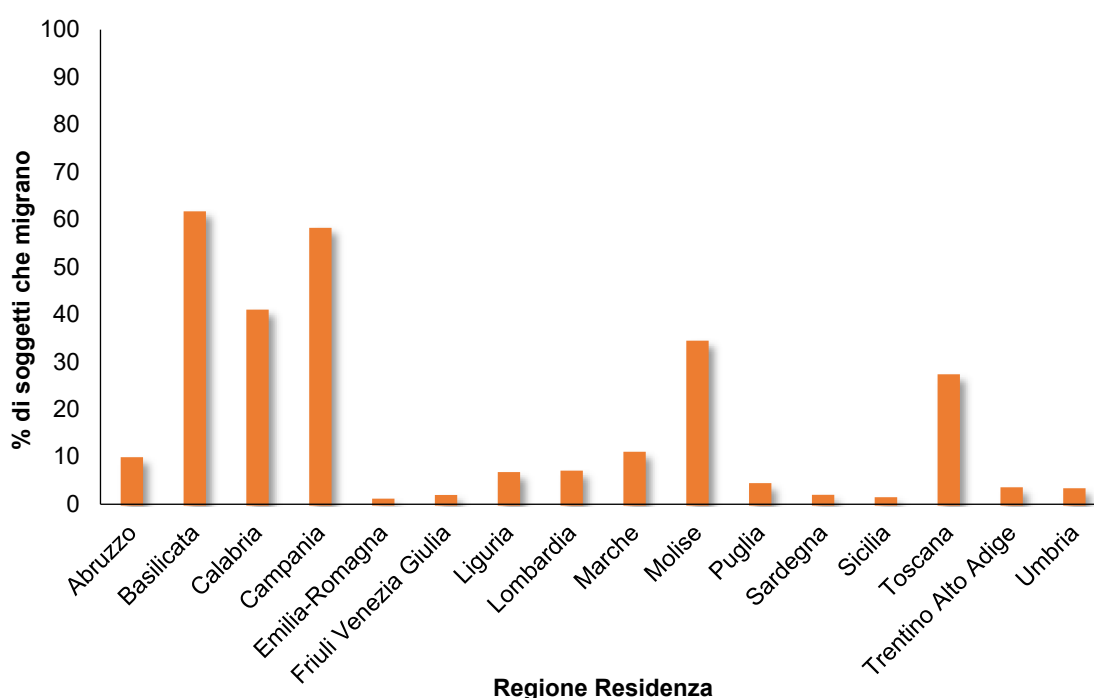


Figura 2. Mobilità passiva: soggetti trattati con somatropina (%) che migrano in regioni diverse dalla propria regione di residenza

I soggetti “migrati”, cioè residenti in regioni diverse da quella del centro/UO dove sono seguiti, cioè la cosiddetta mobilità attiva, sono mostrati nella Figura 3.

È anche indicata la percentuale di soggetti per i quali non sono state inserite le informazioni sulla residenza e che, quindi, non consentono di attribuire il soggetto alla regione della UO.

In questi casi si tratta di segnalazioni inserite nel periodo precedente l’obbligatorietà della compilazione della scheda “Residenza”.

La migrazione sanitaria dei pazienti tra regioni può dipendere da diversi fattori tra cui la prossimità dei centri clinici, in termini di vicinanza al domicilio del paziente, distribuzione sul territorio, raggiungibilità con i mezzi di trasporto, oppure l’accessibilità, in termini di liste di attesa o di modifiche nelle autorizzazioni dei Centri prescrittori.

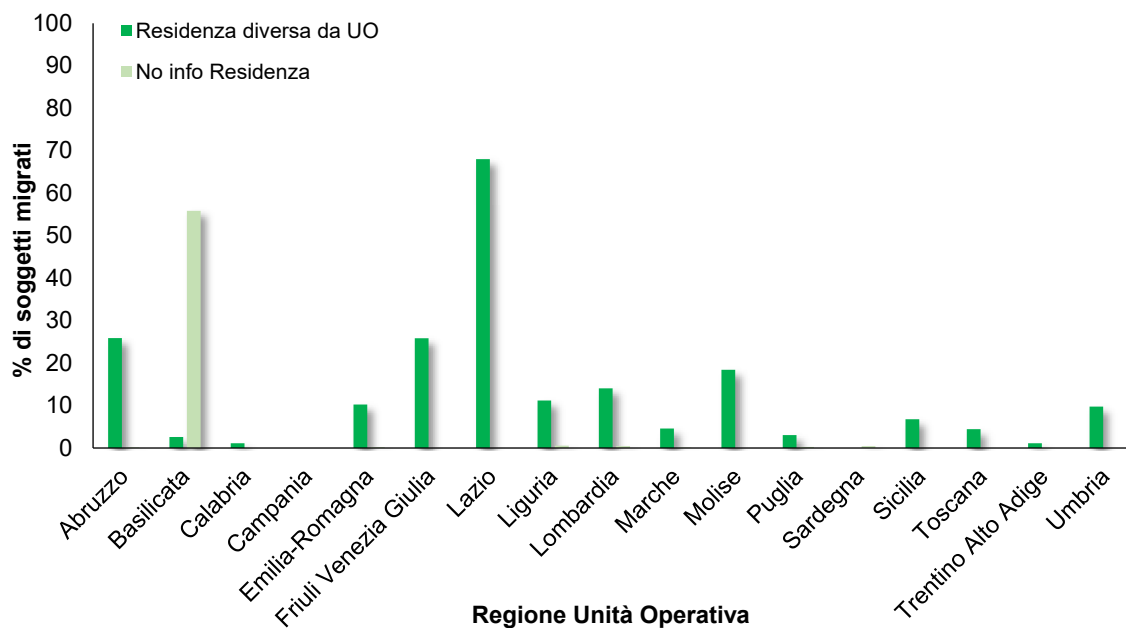


Figura 3. Mobilità attiva: soggetti trattati con somatropina (%) provenienti da regioni diverse dalla regione della UO

Inoltre, c'è da considerare l'attrattività esercitata dai centri clinici di eccellenza (indice di attrattività) e la disponibilità di appuntamenti.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004. Revisione delle note CUF. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 259-Supplemento ordinario* del 4 novembre 2004.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 7-Supplemento Ordinario* del 10 gennaio 2007.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 22 settembre 2009. Modifica, con riferimento alla Nota AIFA 39, alla Determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 238* del 13 ottobre 2009.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 26 novembre 2009. Modifica alla Nota AIFA 39 di cui alla Determinazione del 22 settembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 286-Supplemento ordinario n. 229 alla* del 9 dicembre 2009.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39 di cui alla Determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 270* del 18 novembre 2010.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla Determinazione del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 154* del 5 luglio 2014.

7. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA 617/2014. Determina 458/2020 (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.
8. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 6 aprile 2021. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. Determina n. DG 390/2021 (21A02189). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 87 del 12 aprile 2021.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. Determina n. DG/430/2021. (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021
10. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 109 del 12 maggio 2017.

ANALISI DEI DATI CLINICI RELATIVI ALLE SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON SOMATROPINA ALLA PIATTAFORMA WEB DEL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA

Flavia Pricci, Marika Villa, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Arianna Valerio

Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è previsto dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1-9) allo scopo di monitorare l'appropriatezza prescrittiva del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH, o *recombinant GH*, rGH o somatotropina,) in Italia e, come tale, è stato inserito nel DPCM del 3 marzo 2017 che regola i sistemi di sorveglianza disposti dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (10).

Dal 2011 è attivo il registro informatizzato, basato su una piattaforma web (RNAOC web), studiata al fine di consentire l'invio online delle segnalazioni di terapia con rGH e, in particolare, dei dati clinici dei pazienti in trattamento, al fine di soddisfare i criteri diagnostici richiesti dalla Nota AIFA 39 per le attività di farmacovigilanza (11). Le informazioni inserite tramite la piattaforma web del RNAOC vengono raccolte in un database gestito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che include tutte le segnalazioni provenienti dai Centri autorizzati delle regioni aderenti. In questa sezione dei *Rapporti ISTISAN* viene presentata l'elaborazione dei dati relativi agli aspetti clinici.

Metodologia

Il database del RNAOC si basa sulle segnalazioni di prescrizioni di terapia con somatotropina inserite dai clinici delle Unità Operative (UO) dei centri specialistici autorizzati dalle regioni alla diagnosi e alla prescrizione dell'ormone della crescita, accreditati alla piattaforma RNAOC web.

Il medico inserisce i dati del soggetto in trattamento, compilando la scheda "Paziente" e registrandone i dati anagrafici, se si tratta di un nuovo paziente, oppure apre una nuova scheda "Visita" e inserisce i dati clinici aggiornati se si tratta di follow-up di un paziente già precedentemente registrato.

La piattaforma RNAOC web è provvista di controlli attivi all'inserimento dei dati e/o al salvataggio delle schede. Per alcuni campi sono previsti controlli su inserimento, formato, range, e le schede obbligatorie sono "Anagrafica", "Residenza", "Diagnosi" e "Terapia". Sul database vengono eseguite verifiche di qualità successive, utilizzando query di controllo.

Al completamento della visita, il clinico "spedisce" la scheda "Visita" in cui sono registrati i dati clinici aggiornati e la prescrizione di terapia. La "spedizione" della visita è possibile solo se vengono compilati tutti i campi "obbligatori" previsti dalla Nota AIFA 39.

La "spedizione" della visita rappresenta, quindi, sia un controllo della sua completezza che la sua validazione da parte del clinico per cui le successive elaborazioni vengono eseguite solo sulle schede "Visita" spedite.

Diagnosi

Al 31 dicembre 2021 risultavano segnalati al RNAOC 9212 soggetti trattati con somatropina, con una prevalenza del genere maschile (58,24%) (Tabella 1).

Seguendo le indicazioni della Nota AIFA 39, i soggetti trattati per diagnosi dell'età evolutiva sono l'84,53% e, includendo i primi 2 anni di vita, si arriva all'85,21% del totale delle diagnosi, laddove riportate. Aggiungendo anche i soggetti con diagnosi in età di transizione, la percentuale dei soggetti trattati in ambiente pediatrico sale all'87,41%. L'età adulta è rappresentata per il 12,59% delle diagnosi totali pervenute e, in base ai dati presenti in letteratura, si ritiene che questo dato sia sottostimato.

Tabella 1. Segnalazioni di terapia con rGH suddivise per fasce d'età e genere

Fasce d'età	F	M	Totale
Primi due anni di vita	34	29	63
Età Evolutiva	3229	4544	7773
Età di Transizione	95	107	202
Età Adulta	479	679	1158
No info	10	6	16
Totale	3847	5365	9212

L'analisi delle diagnosi per genere e fasce d'età è stata condotta sul totale dei soggetti attualmente in trattamento (cartelle ancora aperte al 31 dicembre 2021) (Tabella 2): il 58,66 % dei soggetti attualmente in trattamento è di genere maschile, e l'età evolutiva corrisponde all'82,21% delle diagnosi totali.

Tabella 2. Segnalazioni di terapia con rGH per fasce d'età e genere nei soggetti attualmente in trattamento

Fascia di età	F	M	Totale
Primi due anni di vita	25	16	41
Età Evolutiva	1466	2088	3554
Età di Transizione	47	53	100
Età Adulta	249	379	628
Totale	1787	2536	4323

La scheda "Diagnosi" consente di selezionare la diagnosi sulla base della versione della Nota AIFA 39 vigente alla data della diagnosi stessa. Nella Tabella 3 sono riportati i soggetti segnalati in piattaforma sulla base delle diagnosi, suddivise per fasce d'età, e nel caso in cui per un soggetto siano state segnalate più diagnosi, è stata calcolata la prima diagnosi. Solo 141 soggetti su 9212 hanno presentato diagnosi diverse nel corso del tempo che probabilmente coincidono con il passaggio a una fascia d'età superiore. Per le elaborazioni, le diagnosi sono state raggruppate in gruppi omogenei che includono tutte le diagnosi inserite nella Nota 39 dal 2004 al 2021 (Tabella 3). La bassa statura da deficit di GH (GHD-*Growth Hormone Deficiency*) in età evolutiva rappresenta la diagnosi più frequentemente segnalata alla piattaforma del RNAOC, costituendo il 68,99% dei soggetti trattati con somatropina.

Tabella 3. Diagnosi secondo Nota AIFA 39 suddivise per genere, segnalate alla piattaforma RNAOC web fino a dicembre 2021

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	F	M	Totale
Primi due anni di vita	Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)	2	1	3
	decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	30	26	56
Età Evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	2401	3954	6355
	Sindrome di Turner geneticamente dimostrata	316	1	317
	Deficit staturale nell'insufficienza renale	17	40	57
	Sindrome di Prader-Willi geneticamente dimostrata	63	59	122
	Alterata funzione del gene SHOX	54	59	113
	<i>Small for Gestational Age</i>	285	295	580
	Sindrome di Noonan	4	15	19
Età di Transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	17	13	30
	Panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	42	37	79
	Risposta di GH <6µg/L dopo ipoglicemia insulinica -ITT	8	11	19
	Risposta di GH <19µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	26	43	69
Età Adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	177	263	440
	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	293	409	702
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	6	2	8
	Primi 2 anni di vita	2	2	4
Fuori Nota 39	Età Evolutiva	89	121	210
	Età di Transizione	2	3	5
	Età Adulta	3	5	8
No info		10	6	16
Totale		3847	5365	9212

PWS: Prader-Willi Syndrome; **SHOX:** Short stature Homeobox-containing; **ITT:** Insulin Tolerance Test; **GHRH:** Growth Hormone-Releasing Hormone

Nell'età di transizione la diagnosi più frequente è il panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la sindrome di Prader-Willi. Le diagnosi di GHD in età adulta corrispondono al 12,48% del totale e sono prevalentemente legate a ipopituitarismo non chirurgico. I soggetti adulti trattati per il deficit di GH non dovuto a ipofisectomia rappresentano circa 1/10 dei soggetti con GHD delle altre tre fasce d'età (età evolutiva, primi due anni di vita ed età di transizione). I dati di letteratura mostrano che circa 1/3 dei GHD dell'età pediatrica permane nell'età adulta (i cosiddetti *child-onset*), mentre i GHD acquisiti in età adulta sono classificati come *adult-onset* (12-13). Ne deriva che probabilmente le segnalazioni alla piattaforma RNAOC web di terapia con somatropina negli adulti risentono di una ridotta segnalazione da parte delle UO oppure a un mancato accreditamento delle UO stesse. In parallelo, abbiamo analizzato l'andamento delle prescrizioni di terapia per fasce d'età negli ultimi 7 anni, dal 2015 al 2021, periodo durante il quale il numero di segnalazioni al RNAOC si è dimostrato più costante rispetto alle tendenze passate. Le prescrizioni per ciascuna fascia d'età si mantengono costanti nei sette anni considerati e quelle per le diagnosi dell'età evolutiva si confermano la percentuale maggiore in ogni anno, con un trend in lieve crescita. Nello stesso periodo, le prescrizioni per le diagnosi dell'età adulta mostrano un trend in lieve diminuzione (Figura 1).

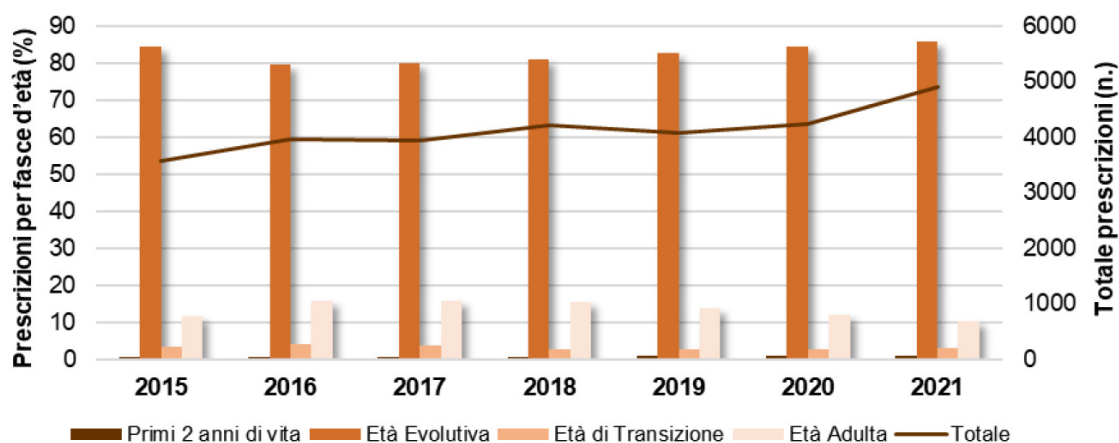


Figura 1. Andamento delle prescrizioni di terapia con somatropina per fasce d'età negli anni 2015-2021. La linea rappresenta il totale delle prescrizioni di terapia con somatropina

Terapia

Le segnalazioni di terapia con somatropina provenienti dalle regioni dei Centri prescrittori/UO sono state elaborate in termini di prescrizioni registrate alla prima visita e nelle visite successive di follow-up.

A dicembre 2021, risultavano 9074 prescrizioni totali inserite alla prima visita e 30926 visite di follow-up (Tabella 4).

Tabella 4. Numero totale di prescrizioni delle specialità medicinali a base di somatropina alla 1ª visita e nei follow-up, suddivise per regione della UO

Regione	Prescrizioni alla 1ª visita (n.)	Prescrizioni alle visite di follow-up (n.)
Abruzzo	718	2440
Basilicata	60	84
Calabria	179	86
Campania	29	0
Emilia-Romagna	1586	5518
Friuli Venezia Giulia	231	862
Lazio-RNAOC	90	241
Liguria	178	105
Lombardia	442	1306
Marche	931	4568
Molise	122	573
Puglia	2419	8933
Sardegna	228	959
Sicilia	1324	3447
Toscana	90	114
Trentino-Alto Adige	176	84
Umbria	271	1606
Totale	9074	30926

In grigio la Regione Lazio che non aderisce al RNAOC web ma segnala i soggetti residenti in altre regioni in cura presso i propri Centri regionali

Il numero di prescrizioni non coincide con il numero dei soggetti e/o di visite in quanto la compilazione della sotto-scheda “Terapia” non è obbligatoria nel caso in cui sia compilata la sotto-scheda “Sospensione trattamento” oppure una visita può presentare più prescrizioni, laddove il clinico ritenga di dover utilizzare più di un farmaco o confezioni diverse dello stesso.

Le informazioni relative alle terapie prescritte sono state analizzate sulla base delle specialità medicinali contenenti somatropina presenti nella lista dei farmaci di fascia A dell’AIFA, con riferimento al nome commerciale dei farmaci per ditta produttrice, indipendentemente dalla confezione e dalla posologia prescritte.

Per ciascuna regione è riportata la percentuale delle prescrizioni in cui ogni specialità medicinale viene segnalata in occasione della prima visita del paziente (Tabella 5) e delle visite successive di follow-up (Tabella 6).

Tabella 5. Frequenza (%) delle prescrizioni di somatropina alla 1ª visita distinte per specialità medicinali e per regione della UO

Regione	Genotropin	Humatrop	Norditropin	Nutropinaq	Omni-trope	Saizen	Zomacton	Altro farmaco GH
Abruzzo	17,55	10,58	11,00	10,72	6,41	25,21	18,38	0,14
Basilicata	8,33	1,67	35,00	5,00	3,33	28,33	18,33	0,00
Calabria	10,61	24,02	24,02	3,35	0,56	20,67	16,76	0,00
Campania	24,14	17,24	31,03	0,00	6,90	13,79	0,00	6,90
E-Romagna	6,37	23,01	2,46	16,71	44,70	2,90	3,78	0,06
FVG	11,26	11,26	13,85	6,06	32,03	15,15	10,39	0,00
Lazio-RNAOC	18,89	8,89	23,33	4,44	3,33	33,33	2,22	5,56
Liguria	35,96	16,29	2,25	26,97	9,55	8,43	0,00	0,56
Lombardia	21,95	32,58	8,60	4,75	11,09	9,28	10,18	1,58
Marche	13,21	15,15	12,24	9,56	12,67	26,85	10,31	0,00
Molise	29,51	20,49	8,20	11,48	9,02	13,11	8,20	0,00
Puglia	15,83	11,91	15,50	9,47	13,02	27,74	5,42	1,12
Sardegna	14,47	10,96	8,33	12,28	24,12	16,67	13,16	0,00
Sicilia	16,39	13,07	16,99	5,97	18,81	23,79	4,91	0,08
Toscana	12,22	12,22	32,22	10,00	26,67	4,44	2,22	0,00
Trentino-Alto Adige	13,64	19,89	14,77	9,66	22,16	15,91	3,98	0,00
Umbria	23,99	12,92	15,13	7,01	18,45	12,92	9,59	0,00
Totale	14,92	15,76	12,40	10,16	19,44	19,43	7,39	0,50

In grassetto la specialità prescritta più frequentemente. In grigio la Regione Lazio che non aderisce al RNAOC web ma segnala i soggetti residenti in altre regioni in cura presso i propri Centri regionali

Per ogni regione è, inoltre, evidenziata la specialità medicinale che risulta prescritta più di frequente (in grassetto).

La colonna “Altro farmaco GH” si riferisce a un’opzione che il sistema fornisce nel caso in cui il farmaco prescritto non sia più presente nell’elenco dei farmaci perché non più disponibile in commercio oppure non più rimborsabile, ad esempio nel caso di pazienti cosiddetti “storici”.

Va sottolineato che non tutte le regioni aderiscono alla piattaforma web oppure vi aderiscono in maniera parziale per cui nei dati analizzati sono presenti informazioni incomplete.

Inoltre, sono presenti prescrizioni di soggetti residenti in regioni che non aderiscono alla piattaforma web ma seguiti presso UO di regioni accreditate alla piattaforma stessa, da cui le differenze tra le due analisi.

È importante considerare che le prescrizioni di terapia con somatropina sono frutto di una serie di valutazioni di natura sia clinica che di gestione, con particolare riguardo alle disposizioni regionali in merito all’acquisto e alla distribuzione dei farmaci.

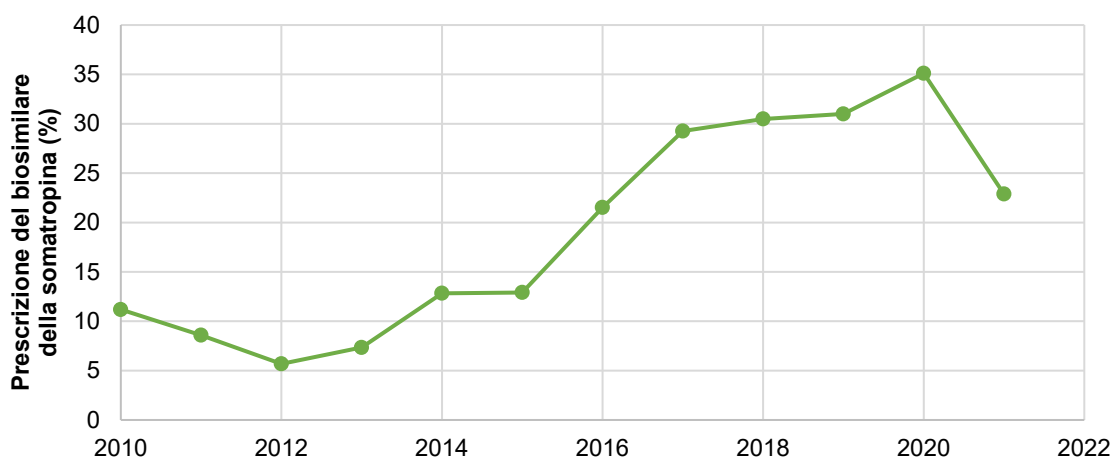
Tabella 6. Frequenza (%) delle prescrizioni di somatropina alle visite di follow-up, distinte per specialità medicinali e per regione della UO

Regione	Genotropin	Humatrope	Norditropin	Nutropinaq	Omni-trope	Saizen	Zomacton	Altro farmaco GH
Abruzzo	21,56	9,71	9,51	12,58	4,71	23,77	0,00	18,16
Basilicata	4,76	1,19	54,76	1,19	3,57	17,86	0,00	16,67
Calabria	20,93	22,09	24,42	2,33	0,00	20,93	0,00	9,30
E-Romagna	7,45	17,78	3,08	15,60	47,86	4,40	0,00	3,77
FVG	11,83	10,09	21,93	10,56	21,81	14,04	0,00	9,74
Lazio-RNAOC	19,50	10,79	12,45	0,41	2,07	52,28	0,00	1,66
Liguria	68,57	19,05	0,95	3,81	6,67	0,95	0,00	0,00
Lombardia	34,69	23,81	6,97	3,52	11,94	8,96	0,00	9,95
Marche	15,65	15,56	14,38	8,08	11,95	24,47	0,00	9,89
Molise	29,84	16,75	5,41	26,70	5,24	9,08	0,00	6,98
Puglia	22,40	9,66	14,82	5,82	16,12	23,78	0,00	6,75
Sardegna	18,04	10,64	11,68	13,45	20,23	9,91	0,00	16,06
Sicilia	23,50	15,46	15,81	6,85	15,52	18,57	0,00	4,29
Toscana	5,26	5,26	44,74	21,05	14,04	0,00	0,00	5,26
Trentino-Alto Adige	25,00	17,86	17,86	13,10	9,52	16,67	0,00	0,00
Umbria	37,98	15,13	13,39	4,36	15,26	7,29	0,06	6,54
Totale	19,85	13,75	12,06	9,13	19,82	17,40	0,00	7,76

In grassetto la specialità prescritta più frequentemente. In grigio la Regione Lazio che non aderisce al RNAOC web ma segnala i soggetti residenti in altre regioni in cura presso i propri Centri regionali

È interessante osservare che la prescrizione del farmaco biosimilare (OMNITROPE®) è presente nel 19,44% delle prescrizioni dei soggetti neotrattati. L'andamento nel tempo della prescrizione del biosimilare nei soggetti *naive* mostra un progressivo aumento del suo utilizzo dal 2012 al 2020 e un lieve calo nel 2021 (Figura 2).

Nei follow-up le prescrizioni di biosimilare sono presenti nel 19,82% delle visite, con solo il 1,97% di prescrizioni che “shiftano” da altre specialità al biosimilare.

**Figura 2. Trend di utilizzo del biosimilare della somatropina alla prima visita**

La posologia giornaliera (mg/die) e, laddove presente, la dose (mg/kg/die) di somatropina prescritta sono state analizzate in base alle diagnosi definite dalla Nota AIFA 39 (Tabelle 7 e 8).

La posologia prescritta (mg/die) in relazione alla diagnosi è stata elaborata su 39869 visite totali in cui la prescrizione era presente e valida, cioè in cui sono stati esclusi tutti valori inferiori a 0,1 e superiori a 3 (Tabella 7).

Tabella 7. Posologia della terapia con rGH in relazione alla diagnosi secondo Nota AIFA 39, come segnalata alla piattaforma RNAOC web

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	Posologia (mg/die)			Frequenza Visite	
		mediana	5°	95°	mediana	n.
Primi 2 anni di vita	Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)	0,15	0,10	0,25	7	5
	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	0,70	0,20	1,80	7	284
Età Evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	1,00	0,50	1,95	6	27156
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	1,20	0,40	2,20	6	1633
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	0,90	0,40	2,50	6	192
	PWS geneticamente dimostrata	0,60	0,20	1,50	7	718
	Alterata funzione del gene SHOX	1,00	0,50	2,00	7	453
	SGA	0,80	0,40	1,50	6	2485
Età di Transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	1,20	0,50	2,00	6	89
	Panipituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	0,69	0,20	1,60	7	389
	Risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	0,80	0,30	1,50	6	105
	Risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	0,40	0,20	1,50	7	420
Età Adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	0,30	0,15	0,80	7	2046
	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	0,30	0,17	0,80	7	2841
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	1,00	0,20	1,20	6	21
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	0,40	0,20	1,00	6	38
	Età Evolutiva	0,90	0,40	1,50	6	938
	Età di Transizione	0,74	0,40	1,80	6	14
	Età Adulta	0,40	0,20	1,00	6	42
Totale					39869	

PWS: Prader-Willi Syndrome; **SHOX:** Short stature Homeobox-containing; **SGA:** Small for Gestational Age; **ITT:** Insulin Tolerance Test; **GHRH:** Growth Hormone-Releasing Hormone

In seguito all'osservazione della relativa frequenza di tali errori di compilazione, in piattaforma è stato inserito un corrispondente controllo che non consente l'inserimento di valori esterni a tale range.

Inoltre, la posologia giornaliera delle prescrizioni non si adatta all'età pediatrica in ragione della variabilità di peso ed età dei pazienti di queste fasce d'età.

Abbiamo, quindi, analizzato il campo "Dose" che fornisce informazioni più precise riguardo l'utilizzo di somatropina in relazione sia all'età del soggetto in trattamento che alla diagnosi.

Si tratta di un campo non obbligatorio che è risultato compilato in 25833 visite in totale (Tabella 8).

Tabella 8. Dose della terapia con rGH in relazione alla diagnosi secondo Nota AIFA 39, come segnalata alla piattaforma RNAOC web

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	Dose mg/kg/die			Visite
		mediana	5°	95°	
Primi 2 anni di vita	Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)	0,0142	0,013	0,02	5
	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	0,0286	0,0143	0,0398	182
Età Evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	0,0297	0,0200	0,038	19008
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	0,0386	0,0170	0,0500	1163
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	0,0357	0,0222	0,0500	83
	PWS geneticamente dimostrata	0,0229	0,0114	0,0357	556
	Alterata funzione del gene SHOX	0,0360	0,0228	0,0465	328
	SGA	0,0320	0,0227	0,0416	1908
Età di Transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	0,0315	0,0300	0,0454	7
	Panipituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	0,0120	0,0023	0,0342	187
	Risposta di GH <6µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	0,0118	0,0035	0,0228	70
	Risposta di GH <19µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	0,0078	0,0023	0,0300	218
Età Adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	0,0035	0,0012	0,0145	645
	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	0,0043	0,0015	0,0216	799
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	0,0150	0,0143	0,0150	4
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	0,0357	0,0300	0,0386	18
	Età Evolutiva	0,0300	0,0214	0,0386	629
	Età di Transizione	0,0250	0,0050	0,0300	14
	Età Adulta	0,0200	0,0020	0,0336	9
Totale				25833	

PWS: Prader-Willi Syndrome; **SHOX:** Short stature Homeobox-containing; **SGA:** Small for Gestational Age
ITT: Insulin Tolerance Test; **GHRH:** Growth Hormone-Releasing Hormone

La Tabella 8 riporta la mediana della dose prescritta in mg/kg/die in base alle diagnosi della Nota AIFA 39. Nei casi in cui era riportata la dose a settimana, la dose in mg/kg/die è stata ricavata in base alla frequenza indicata.

L'informazione circa la dose è molto utile perché da un lato consente di valutare l'adesione dei clinici alle linee guida e alle raccomandazioni relative al trattamento con somatropina in relazione alla diagnosi, dall'altro permette al RNAOC di effettuare un controllo di qualità sugli errori di compilazione.

Anche per il campo "Dose" nel database sono presenti dati non utilizzabili ai fini di analisi corrette: abbiamo, quindi, escluso tutti i valori inferiori a 0,001 e superiori a 0,1 mg.

Criticità

Le criticità riscontrate durante l'analisi dei dati inseriti nella piattaforma web riguardano essenzialmente completezza e correttezza di dati che non sono identificabili dai controlli posti in essere in piattaforma.

Scheda “Visita”

Le maggiori criticità riscontrate sono:

1. per un paziente risultano più visite con la stessa data. In genere si tratta di una visita inserita per correggere i dati errati di una visita spedita. In questo modo, però, vengono registrate nel database entrambe le visite con i conseguenti errori, in fase di analisi, dovuti alla duplicazione. In altri casi, si tratta invece di visite aggiunte in un secondo momento con errori relativi alla data effettiva. In tutti questi casi, il gruppo di lavoro RNAOC dell'ISS deve intervenire chiedendo al clinico di correggere o chiarire ed eventualmente eliminare i doppioni;
2. mancata spedizione a completamento della visita stessa oppure, come accade spesso, spedizione solo al momento dell'apertura della visita successiva, in genere a distanza di 6 mesi dalla precedente. Ciò impedisce l'acquisizione delle informazioni in tempo reale o comunque in tempo utile per la elaborazione dei dati del registro, sia a livello nazionale sia a livello locale, da parte delle regioni.

Sotto-scheda “Diagnosi”

L'errore più comune riguarda l'incongruenza tra l'età del paziente al momento della visita e la diagnosi registrata, rendendo non applicabile la rimborsabilità della terapia prevista dalla Nota 39 che, come detto, è correlata alla fascia d'età attuale del soggetto e non a diagnosi pregresse.

In base alle nostre analisi supponiamo che alcune diagnosi dell'adulto siano state registrate erroneamente come diagnosi dell'età evolutiva in quanto fanno riferimento alla diagnosi per la quale il paziente è entrato in terapia e non a quella legata alla sua età effettiva. Quindi, è importante inserire la diagnosi effettivamente corrispondente all'età del soggetto.

Quindi, se il paziente cambia fascia d'età ma viene seguito dalla stessa UO è necessario aggiornare la diagnosi, aggiungendola con la data corrispondente alla fascia d'età. Se il paziente proviene da un'altra UO e si vuole mantenere traccia dello storico, è possibile inserire una prima visita con la data antecedente corrispondente alla diagnosi iniziale e inserire le visite successive con la diagnosi congrua per l'età.

Sotto-scheda “Terapia”

Le maggiori criticità riscontrate sono:

1. errata compilazione del campo “Dose”, che riporta come unità di misura la quantità del farmaco per chilo (in mg/kg/die o mg/kg/settimana) e del campo “Posologia”, che deve contenere la quantità di farmaco che il medico prescrive di somministrare giornalmente (mg/die). Oltre alla probabile confusione tra i due campi sono presenti numerosi casi di quantità prescritta non compatibile con la reale posologia del farmaco stesso. In piattaforma è stato aggiunto un controllo nel campo “Posologia” con l'accettazione di valori compresi tra

- 0,1 e 3 ed è stato reso obbligatorio il campo “Peso”, come possibile ulteriore informazione in caso di errori di compilazione;
2. utilizzo del pulsante “Aggiungi terapia”: si tratta di un’opzione da utilizzare per aprire una seconda sotto-scheda “Terapia” nel caso in cui la prescrizione preveda due diverse posologie di farmaco o prodotti diversi. Questa seconda sotto-scheda “Terapia” sarà legata alla scheda “Visita” per cui non deve essere utilizzata per inserire terapie di visite successive. È stato aggiunto un controllo per cui non è più possibile avere più di 2 sotto-schede terapia per ciascuna visita.

Fine della terapia

È evidente che non è segnalata la mancata continuità della terapia che la piattaforma prevede possa essere indicate sia come fine trattamento che come sospensione temporanea. In quest’ultimo caso deve essere utilizzata la sotto-scheda “Sospensione trattamento” che è presente in ogni scheda visita e che consente di spedire la visita stessa anche in assenza della scheda terapia. Questa opzione consente di continuare a valutare il paziente anche senza terapia nei casi in cui si intenda verificare l’andamento della situazione.

Nel caso in cui il soggetto non venga più trattato presso l’UO, deve essere chiusa la cartella con la segnalazione della motivazione. In realtà, le cartelle chiuse non appaiono numericamente congrue, con la conseguenza di una errata valutazione del volume di pazienti realmente in trattamento; non è possibile calcolare il consumo reale di somatropina e verificare l’appropriatezza del trattamento in relazione ai dati del consumo. Inoltre, la chiusura della cartella di un soggetto in terapia consente di evitare possibili sovrapposizioni nei casi di trasferimento del paziente da una UO a un’altra UO.

La “Sospensione del Trattamento”, nel caso di una interruzione temporanea, e la “Chiusura della cartella”, nel caso in cui si decida per la fine del trattamento con rGH sono, quindi, informazioni importanti sia in termini di farmacovigilanza che di conoscenza scientifica.

Conclusioni

Il database del RNAOC è in continua implementazione e i dati forniscono elaborazioni che vengono comunicate alle autorità competenti, agli utenti e alla comunità scientifica.

La diffusione dei dati avviene attraverso la pubblicazione del rapporto annuale nella serie *Rapporti ISTISAN* edita dall’ISS e con la newsletter quadrimestrale che il RNAOC invia agli accreditati al registro web (documenti disponibili nel sito del registro: <https://www.iss.it/rnaoc>).

In conclusione, il RNAOC è uno strumento a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale attraverso cui poter condurre una efficace attività di farmacovigilanza, diffusione e aggiornamento scientifico, mediante informazioni sempre più corrette e complete, attraverso la collaborazione di tutti i suoi utenti, nell’interesse *in primis* del paziente ma anche del medico stesso e del Servizio Sanitario nel suo insieme.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 259 - *Supplemento ordinario* del 4 novembre 2004.

2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 7 - *Supplemento Ordinario* del 10 gennaio 2007.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 22 settembre 2009. Modifica, con riferimento alla Nota AIFA 39, alla Determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 26 novembre 2009. Modifica alla Nota AIFA 39 di cui alla Determinazione del 22 settembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 286 - *Supplemento ordinario* n. 229 del 9 dicembre 2009.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39 di cui alla Determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla Determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
7. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.
8. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 6 aprile 2021. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG 390/2021). (21A02189). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 87 del 12 aprile 2021.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.
10. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 109 del 12 maggio 2017.
11. Pricci F, Villa M, Maccari F, Agazio E, Rotondi D, Panai P, Roazzi P. The Italian Registry of GH treatment: electronic Clinical Report Form (e-CRF) and web-based platform for the national database of GH prescriptions. *J Endocrinol Invest* 2019;42(7):769-77.
12. Tanriverdi F, Kelestimur F. Classical and non-classical causes of GH deficiency in adults. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017 Feb;31(1):3-11. doi: 10.1016/j.beem.2017.02.001.
13. Pricci F, Rotondi D, Villa M, Valerio A, Agazio E, Roazzi P. Somatropin therapy in italian adults with growth hormone deficiency. *BMC Endocr Disord* 2022;22(1):52.

DATI DAI REGISTRI REGIONALI PER LA SOMATROPINA

Arianna Valerio, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Marika Villa, Flavia Pricci
Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), attivo presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), raccoglie le segnalazioni di terapia a base di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH; *recombinant GH*, rGH o somatropina) su mandato dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con la Nota 39 (1-9) ed è stato incluso nel Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017 che regola i registri e le sorveglianze di interesse nazionale (10).

Il RNAOC è costituito da un database informatizzato che si basa su una piattaforma web (RNAOC web) per le segnalazioni di prescrizioni di terapia con somatropina, cui le regioni aderiscono in autonomia. A giugno 2022 aderivano al RNAOC web 17 Regioni e le 2 province autonome di Trento e Bolzano.

Alcune regioni non aderiscono alla piattaforma oppure hanno aderito in maniera discontinua nel corso degli anni o aderiscono in modo parziale, per l'esistenza di sistemi regionali di segnalazione delle prescrizioni o di veri e propri registri regionali dedicati.

Nel dettaglio, la Regione Lazio non aderisce alla piattaforma RNAOC web in quanto possiede un proprio sistema di segnalazione delle prescrizioni, il WebCare, che comunica direttamente con le farmacie per i residenti in regione mentre segnala al RNAOC web le prescrizioni di somatropina per pazienti residenti in altre regioni che vengono seguiti da Centri regionali autorizzati del Lazio.

La Regione Campania ha avuto un registro regionale dedicato fino al 2020 e aderisce alla piattaforma web del RNAOC dal 2021.

La Regione Veneto dispone di un proprio registro regionale dedicato, derivato dal Registro delle Malattie Rare.

Il Piemonte ha avuto un registro regionale dedicato fino al 2017 ed è in via di implementazione un nuovo sistema di raccolta delle prescrizioni di somatropina.

La Lombardia ha aderito inizialmente al RNAOC web con 28/39 Centri/UO ma ha poi messo in opera una specifica modalità di presa in carico delle persone affette da malattie croniche (*Chronic Related Group*, CReG) per cui non sono più state inserite segnalazioni. Nel 2017 ha aderito nuovamente alla piattaforma web del RNAOC.

La Nota AIFA 39 prevede che il RNAOC sia responsabile della sorveglianza epidemiologica nazionale della terapia con somatropina per cui le regioni che non aderiscono alla piattaforma online sono tenute a comunicare i propri dati al registro.

In questa sezione sono presentate le elaborazioni ottenute dai database inviati dalle regioni Lazio, Campania e Veneto che hanno consentito di estrapolare dati parzialmente confrontabili con il database RNAOC, in particolare il numero dei soggetti in terapia con somatropina e, ove possibile, il numero delle visite di follow-up e le diagnosi, sulla base di quanto previsto dalla Nota 39.

Regione Lazio

Il WebCare del Lazio è un'applicazione online utilizzata dai clinici per compilare i Piani Terapeutici (PT) e consente alle farmacie di accedere automaticamente alle prescrizioni.

Il database inviato dalla regione al RNAOC riguarda i PT relativi alla sola Nota 39 e include gli anni 2019 e 2020. I campi comprendono: il codice paziente (anonimo), lo stato del PT, il centro clinico, la diagnosi e la prescrizione terapeutica.

Le elaborazioni sono state effettuate sulla base del PT che presenta una serie di opzioni: inserimento, eliminazione, modifica, rinnovo manuale, terminazione. I PT totali registrati nel 2019 sono stati 4202 e 3874 nel 2020 con una media annuale di PT pari a 4038.

Sulla base dei PT, il numero dei pazienti registrati è di 1153 nel 2019 e 1181 nel 2020 mentre i soggetti con PT "attivo", cioè quelli per cui nel corso dell'anno sono registrate le operazioni di "inserimento e rinnovo manuale", sono 1055 nel 2019 e 1043 nel 2020.

Il sistema WebCare prevede la segnalazione della diagnosi per cui si prescrive la somatropina: in Tabella 1 sono riportate le diagnosi analizzate per tutti i PT e in Tabella 2 le diagnosi relative ai soli PT "attivi".

Tabella 1. Diagnosi inserite nel sistema WebCare in base ai Piani Terapeutici (PT) totali

Diagnosi	PT 2019 (n.)	PT 2020 (n.)
Bassa statura da deficit di GH	568	571
Deficit staturale nell'IRC	10	14
Ipopifisectomia parziale (chirurgica, da radiazioni)	89	90
Ipopifisectomia totale (chirurgica, da radiazioni)	56	55
Ipopituitarismo da neoplasie sellari e parasellari	49	46
Ipopituitarismo idiopatico	116	127
Ipopituitarismo post traumatico	25	25
Panipopituitarismo congenito	71	71
Sindrome di Prader-Willi	30	31
Sindrome di Turner	52	52
Soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA)	87	99
Totale	1153	1181

Tabella 2. Diagnosi inserite nel sistema WebCare in base ai Piani Terapeutici (PT) "attivi"

Diagnosi	PT attivi 2019 (n.)	PT attivi 2020 (n.)
Bassa statura da deficit di GH	510	502
Deficit staturale nell'IRC	10	9
Ipopifisectomia parziale (chirurgica, da radiazioni)	84	80
Ipopifisectomia totale (chirurgica, da radiazioni)	50	48
Ipopituitarismo da neoplasie sellari e parasellari	42	43
Ipopituitarismo idiopatico	108	110
Ipopituitarismo post traumatico	24	22
Panipopituitarismo congenito	68	65
Sindrome di Prader-Willi	29	28
Sindrome di Turner	47	47
Soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA)	83	89
Totale	1055	1043

Regione Campania

La Campania ha un proprio registro dedicato alle prescrizioni di somatropina che è stato attivo per diversi decenni e dal 2021 ha aderito alla piattaforma web del RNAOC.

I dati che abbiamo potuto analizzare ci consentono di evidenziare il numero totale dei soggetti che hanno iniziato la terapia e le visite, dalla fine degli anni '70 fino al 2018, per un totale di 4569 e 14550 rispettivamente.

Nella Figura 1 sono riportati soggetti e visite per anno di attività del registro regionale.

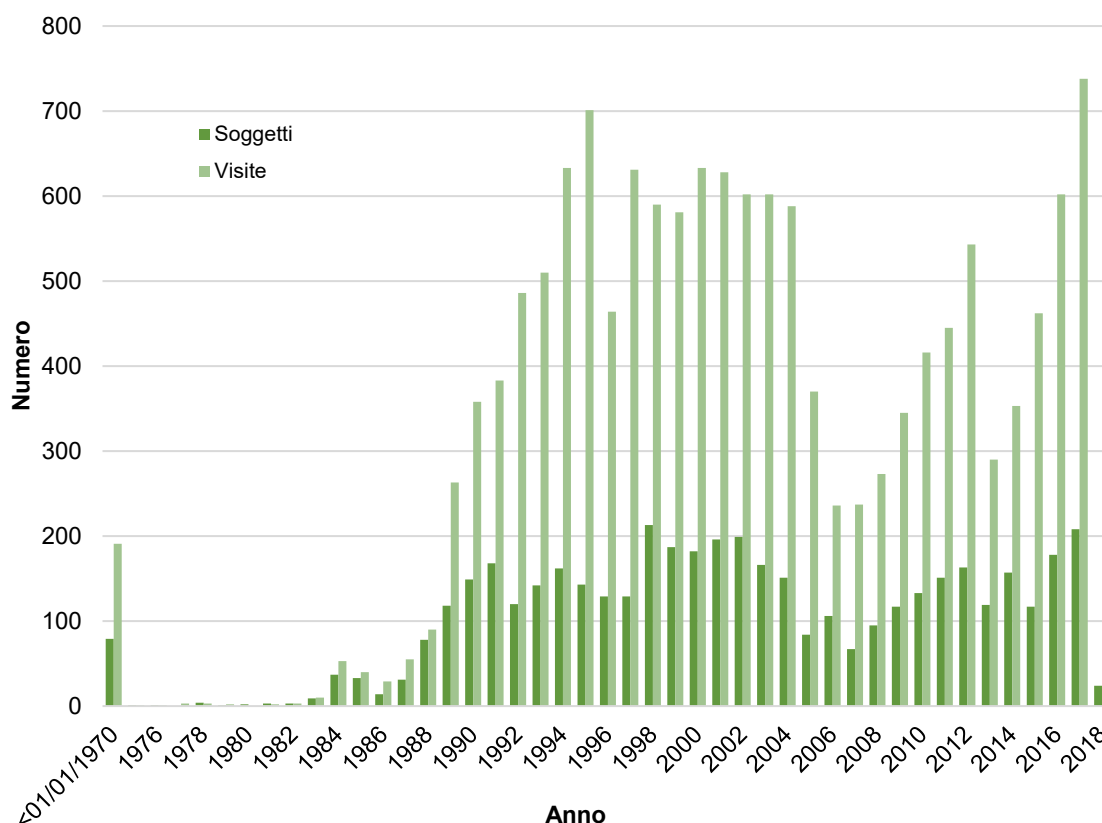


Figura 1. Soggetti e visite inseriti nel registro regionale della Campania dal 1970 al 2018

Sono disponibili anche le informazioni sulla valutazione delle fasce d'età distinte in età evolutiva, età di transizione e età adulta (Tabella 3) e le diagnosi (Tabella 4).

Tabella 3. Soggetti inseriti nel registro regionale della Campania suddivisi per fasce d'età

Fasce d'età	Soggetti (n.)
Bambino	4012
Transizione	20
Adulto	537
Totale	4569

Tabella 4. Diagnosi relative ai soggetti inseriti nel registro regionale della Campania

Diagnosi	Soggetti (n.)
Deficit Isolato	3251
Deficit Multiplo	130
Gene SHOX	41
Insufficienza Renale Cronica	77
Ipopituitarismo idiopatico	23
Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	38
Pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	6
Small for Gestational Age (SGA)	78
Short Normal	71
Sindrome di Noonan	8
Sindrome di Prader-Willi	34
Sindrome di Turner	300
Totale	4569

Regione Veneto

Il Veneto dispone di un registro regionale delle Malattie Rare da cui è stato elaborato un registro dedicato alle prescrizioni di somatropina e il database inviato al RNAOC comprende le visite effettuate dal 2015 al 2020.

Dal 2015 al 2020 risultano registrati 1456 soggetti, di cui 610 femmine e 846 maschi, con 5071 visite di controllo (Tabella 5).

Tabella 5. Numero dei soggetti e delle visite di follow-up inserite nel registro regionale del Veneto per anno

Anno	Soggetti (n.)	Follow-up (n. visite)
2015	778	1019
2016	137	893
2017	135	864
2018	151	894
2019	203	1056
2020	52	345
Totale	1456	5071

Le fasce d'età dei soggetti trattati e le diagnosi relative alla prescrizione di somatropina secondo Nota 39 sono mostrate nelle Tabelle 6 e 7.

Tabella 6. Soggetti inseriti nel registro regionale del Veneto suddivisi per fasce d'età

Fasce d'età	Soggetti (n.)
Bambino	1070
Transizione	16
Adulto	370
Totale	1456

Tabella 7. Diagnosi relative ai soggetti inseriti nel registro regionale del Veneto

Fascia d'età	Diagnosi da Nota 39	Soggetti (n.)
Primi 2 anni di vita	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia)	12
	Diagnosi fuori Nota 39	1
Età Evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	752
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	58
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	26
	Soggetti prepuberi affetti dalla sindrome di Prader-Willi (PWS) geneticamente dimostrata	25
	Soggetti con alterata funzione del gene SHOX	26
	Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)	60
	Diagnosi fuori Nota 39	110
	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	2
Età di Transizione	Panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la Prader-Willi	5
	Risposta di GH <6µg/L dopo ipoglicemia insulinica -ITT	1
	risposta di GH <19µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	8
	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	110
Età Adulta	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	213
	Pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	42
	Diagnosi fuori Nota 39	5
Totale		1456

Conclusioni

Le elaborazioni sui database regionali sono necessarie per ottenere dati completi a livello nazionale ma ciascun database regionale presenta una sua specifica struttura e raccoglie specifiche informazioni. Di ciò occorre tener conto nella elaborazione dei dati: le informazioni che sono state estratte da ciascuno dei sistemi regionali possono essere di tipo diverso e/o più o meno dettagliate a seconda dei criteri di raccolta adottati da ciascuna regione. Per questa ragione, i dati prodotti possono risentire di una certa disomogeneità e per lo stesso motivo risulta difficoltoso analizzarli insieme ai dati RNAOC.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF). *Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 259 del 4 novembre 2004.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 7 del 10 gennaio 2007.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 22 settembre 2009. Modifica, con riferimento alla Nota AIFA 39, alla Determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.

4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 26 novembre 2009. Modifica alla Nota AIFA 39 di cui alla Determinazione del 22 settembre 2009. *Supplemento ordinario n. 229 alla Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 286 del 9 dicembre 2009.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39 di cui alla Determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla Determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
7. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.
8. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 6 aprile 2021. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG 390/2021). (21A02189). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 87 del 12 aprile 2021.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.
10. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 109 del 12 maggio 2017.

NOTA AIFA 39: LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA ED ESENZIONI DALLA PARTECIPAZIONE AL COSTO

Elvira Agazio, Flavia Pricci

Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La Nota 39 dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1) definisce le indicazioni terapeutiche per le quali le specialità medicinali a base di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH, *recombinant* GH, rGH o somatropina) sono rimborsabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Tra le condizioni per le quali è prevista l’indicazione al trattamento con il GH sono comprese malattie rare e condizioni croniche per le quali è particolarmente evidente la necessità di assicurare diagnosi e cura.

Questi sono i principi alla base del nostro SSN che è stato strutturato con l’obiettivo fondamentale di garantire a tutti i cittadini omogeneità e uguaglianza qualitativa dei servizi erogati (2). A tale scopo, nel 2001 l’SSN è stato affiancato dalla definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) (3) che identificano i servizi che l’SSN è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket), come strumenti atti a garantire la prevenzione, la diagnosi e cura.

In questo contributo verranno descritti alcuni aspetti inerenti alla Nota AIFA 39 e la partecipazione al costo per le condizioni per le quali è prevista la prescrizione di GH a carico dell’SSN e alcune attuazioni regionali in merito al regime di esenzione.

Servizio Sanitario Nazionale

Nel dicembre 1978 viene approvata la Legge 833 istitutiva dell’SSN che segna la fine del sistema mutualistico (2) che aveva mostrato numerosi elementi di debolezza.

Obiettivo fondamentale dell’SSN è di garantire a tutti i cittadini omogeneità e uguaglianza qualitativa dei servizi erogati. Viene introdotto il principio di equità in sanità e senza distinzione per settore assistenziale come in epoca mutualistica. Si cerca un modo più equo per distribuire le risorse, razionalizzando la spesa sanitaria mediante lo strumento della programmazione nazionale e regionale, per evitare che i cittadini, anche se abitanti al di fuori dei grandi centri urbani così al Nord come al Sud del nostro Paese, siano discriminati.

La Legge 833 ha avuto il grande merito di creare un sistema sanitario omogeneo e universale; tuttavia, necessitava di ulteriori adempimenti da parte di tutti i livelli coinvolti (Stato, Regioni ed Enti locali).

Nel 1992 è stata emanata la Legge delega 421/1992 (4) che con il DL.vo 502/1992 (5) e, insieme alle modifiche introdotte l’anno successivo (DL.vo 517/1993) (6), può essere considerata la seconda riforma sanitaria italiana (7).

Con la terza riforma sanitaria (o riforma Bindi) (DL.vo 229/1999) (8), si riconferma anzitutto che il compito dell’SSN è quello di assicurare ai cittadini livelli essenziali e uniformi di assistenza in tutto il territorio nazionale, garantendo principi di equità nell’accesso ai servizi e livelli di qualità di cura e di accortezza nell’impiego delle risorse economiche.

In coerenza con l'evoluzione in senso federale dello Stato e in attuazione del principio di delega, la riforma Bindi si propone di completare il processo di regionalizzazione con un SSN caratterizzato come il complesso delle funzioni e delle attività dei servizi sanitari regionali, in quanto alle Regioni compete principalmente la responsabilità di assicurare il sistema delle garanzie di promozione della salute e di prevenzione, cura e riabilitazione delle malattie e delle disabilità, definito nei livelli essenziali di assistenza (9).

Livelli Essenziali di Assistenza

I LEA sono le prestazioni e i servizi che l'SSN è tenuto a fornire a tutti i cittadini, gratuitamente o dietro pagamento di una quota di partecipazione (ticket), attraverso le risorse pubbliche raccolte con la fiscalità generale (tasse).

Il DL.vo 502/1992 (5) introduce il concetto che "... i livelli uniformi di assistenza da assicurare in condizioni di uniformità sul territorio nazionale sono stabiliti con il Piano Sanitario Nazionale".

Successivamente con la riforma del Titolo V della Costituzione, con la Legge Costituzionale n. 3/2001 (10), è stata introdotta la nozione dei livelli essenziali con riferimento alla competenza legislativa esclusiva dello Stato nella Determinazione dei livelli essenziali delle prestazioni concernenti i diritti civili e sociali da garantirsi su tutto il territorio nazionale.

I LEA diventano operativi e definiti nel 2001 con un DPCM del 29 novembre 2001 (11) che elenca, negli Allegati, le attività e le prestazioni incluse nei Livelli, le prestazioni escluse, le prestazioni che possono essere fornite dal servizio sanitario nazionale solo a particolari condizioni.

Le prestazioni e i servizi inclusi nei LEA rappresentano il livello "essenziale" garantito a tutti i cittadini dal servizio sanitario nazionale ma le Regioni possono utilizzare risorse proprie per garantire servizi e prestazioni ulteriori rispetto a quelle incluse nei LEA.

Con l'accordo dell'8 agosto 2001 (12) le Regioni si sono impegnate a far fronte alle eventuali ulteriori esigenze finanziarie con mezzi propri, impegnandosi ad adottare tutte le iniziative possibili per la corretta ed efficiente gestione del servizio, al fine di contenere le spese nell'ambito delle risorse disponibili e per mantenere l'erogazione delle prestazioni ricomprese nei livelli essenziali di assistenza.

Il DPCM del 12 gennaio 2017 (13) ha sostituito integralmente il DPCM precedente e gli altri provvedimenti correlati e si propone come la fonte primaria per la definizione delle "attività, dei servizi e delle prestazioni" garantiti ai cittadini con le risorse pubbliche messe a disposizione dell'SSN.

Il DPCM di aggiornamento dei LEA è composto di 64 articoli, suddivisi in 6 Capi, e di 12 Allegati.

Regime di esenzione

I cittadini hanno diritto all'esenzione dal ticket per le prestazioni sanitarie in particolari situazioni di reddito o in presenza di determinate patologie o condizioni (Legge n. 537 del 24 dicembre 1993, e s.m.).

Per la maggior parte delle malattie sono individuate specifiche prestazioni fruibili in esenzione (pacchetto prestazionale), incluse nel nomenclatore della specialistica ambulatoriale tra cui il medico individua quali prescrivere. In alcuni casi le prestazioni non sono identificate

puntualmente in considerazione di complesse necessità assistenziali dei soggetti affetti, per cui il medico può valutare le necessità cliniche del singolo caso.

Se l'assistito deve eseguire una visita per un evento o una patologia indipendenti da quella malattia o dalle sue complicanze, dovrà pagare la quota di partecipazione secondo le disposizioni vigenti.

Le prestazioni previste nei pacchetti o prescrivibili dal medico devono essere comprese nei LEA.

Riguardo le patologie in età pediatrica, è utile evidenziare che sono esenti da ticket le prestazioni specialistiche ambulatoriali (visite, analisi laboratorio, diagnostica strumentale, ecc.) di cittadini di età inferiore a sei anni che appartengano a un nucleo familiare con un reddito complessivo non superiore a € 36.151,98 (codice E01).

Inoltre, sulla base della opportunità per le regioni di prevedere, con proprie delibere, l'esenzione al pagamento ticket anche ad altre categorie, la Regione Lombardia considera esenti dalla partecipazione al costo anche i soggetti minori di anni 14, indipendentemente dal reddito familiare (DGR VIII/4750 del 18 maggio 2007).

Nuovi LEA

Il DPCM del 12 gennaio 2017 (13) aggiorna i LEA definendo le attività, i servizi e le prestazioni garantite ai cittadini con le risorse pubbliche messe a disposizione dell'SSN; descrive con maggiore dettaglio e precisione prestazioni e attività oggi già incluse nei livelli essenziali di assistenza; ridefinisce e aggiorna gli elenchi delle malattie rare e delle malattie croniche e invalidanti che danno diritto all'esenzione dal ticket; innova i nomenclatori della specialistica ambulatoriale e dell'assistenza protesica, introducendo prestazioni tecnologicamente avanzate ed escludendo prestazioni obsolete.

L'entrata in vigore dei nuovi LEA è programmata in maniera graduale in quanto è prevista una verifica, da parte delle Regioni, della loro sostenibilità economica, e un aggiornamento annuale.

Inoltre, l'aggiornamento dei LEA non è ancora divenuto operativo in quanto non sono stati emanati i decreti che fissano le tariffe massime dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica, rendendo così non fruibili le nuove prestazioni.

La Legge di bilancio 2018 (14) aveva posto il 28 febbraio 2018 come termine ultimo per l'emanazione dei decreti sulle tariffe massime. In seguito la Legge di bilancio 2021 per l'anno 2022 ha indirizzato uno stanziamento annuale pari a 200 milioni di euro per procedere con l'aggiornamento dei LEA (15).

L'art. 52 per le persone affette da malattie rare indicate nell'Allegato 7 e l'art. 53 per le persone affette da malattie croniche e invalidanti indicate nell'Allegato 8 prevedono il diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie indicate dal medesimo.

Per quanto riguarda le malattie rare, il DPCM ha ampliato l'elenco delle malattie rare (Allegato 7), aggiungendo più di 110 nuove entità, tra singole malattie rare e gruppi di malattie, e prevedendo che le prestazioni concernenti le malattie rare sono erogate in regime di esenzione.

Il DPCM ha anche previsto che "le disposizioni in materia di malattie rare entrano in vigore dal centottantesimo giorno dalla data di entrata in vigore del presente Decreto; entro tale data le Regioni e le provincie adeguano le Reti regionali per le malattie rare con l'individuazione dei relativi Presidi e i Registri regionali". Dal 15 settembre 2017 sono effettivamente vigenti le nuove esenzioni per malattia rara ma le prestazioni erogabili sono quelle del vecchio nomenclatore.

Riguardo le malattie croniche (Allegato 8) sono previste nuove patologie esenti, tra cui le patologie renali croniche e il rene policistico autosomico dominante, e sono state aggiunte alcune patologie già esenti come malattie rare, quali la malattia celiaca o la sindrome di Down.

Per la maggior parte delle malattie incluse nell'elenco sono individuate una serie di prestazioni fruibili in esenzione. Per alcune particolari malattie le prestazioni in esenzione non sono individuate puntualmente in quanto le necessità assistenziali dei pazienti sono complesse e variabili. In tal caso, per garantire maggiore flessibilità assistenziale, il medico le individuerà di volta in volta.

È stato predisposto un elenco transitorio (Allegato 8-bis) che prevede che vengano erogate in esenzione numerose prestazioni specialistiche incluse nel nuovo nomenclatore ma le stesse non saranno immediatamente erogabili per cui è stato predisposto un l'elenco transitorio che individua, per le nuove patologie incluse nell'Allegato 8 del Decreto, solo le prestazioni specialistiche già presenti nel nomenclatore vigente delle prestazioni ambulatoriali. L'elenco provvisorio (Allegato 8-bis) cesserà di operare all'entrata in vigore del nuovo nomenclatore delle prestazioni specialistiche ambulatoriali.

Alcune patologie sono state spostate dall'elenco delle croniche a quello delle rare o viceversa, e qualcuna è stata esclusa dalla lista non rispondendo più ai suddetti criteri.

Il primo aggiornamento dei LEA avrebbe dovuto aver luogo entro il 28 febbraio 2017, mentre entro il 15 marzo 2017 avrebbe dovuto essere adottato il relativo provvedimento di aggiornamento.

Non essendo ancora stati emanati i decreti che fissano le tariffe massime (nomenclatori) dell'assistenza specialistica ambulatoriale e protesica, rendendo così non fruibili le nuove prestazioni, sono erogate le prestazioni e gli ausili elencati nel precedente nomenclatore del DM n. 332/1999 (16).

Malattie rare e malattie croniche

Il DL.vo del 124/1998 (17) all'art. 5 ha individuato le malattie rare che danno diritto all'esenzione in base ai seguenti criteri generali:

- rarità (riferita al limite di prevalenza < 5/10.000 abitanti stabilito a livello europeo);
- gravità clinica;
- grado di invalidità;
- onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo del relativo trattamento.

Il DM n. 279/2001 (18) ha definito un primo elenco di malattie rare che hanno diritto all'esenzione del ticket. L'elenco è sottoposto a periodici aggiornamenti.

A questi si sono aggiunti due ulteriori criteri specifici: diagnosi difficoltà e/o ritardo diagnostico e difficoltà di individuare le prestazioni adeguate alle complesse necessità assistenziali.

L'art. 5 prevede che l'esenzione dal ticket è garantita in considerazione dell'onerosità e della complessità dell'iter diagnostico per:

- le prestazioni finalizzate alla diagnosi, eseguite presso i Presidi della Rete nazionale sulla base di un sospetto diagnostico formulato da uno specialista dell'SSN;
- le indagini genetiche sui familiari dell'assistito eventualmente necessarie per diagnosticare, all'assistito, una malattia rara di origine genetica.

L'art. 6 ha aggiunto l'esenzione dal ticket anche per:

- tutte le prestazioni appropriate ed efficaci per il trattamento e il monitoraggio della malattia rara accertata e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti incluse nei livelli essenziali di assistenza;

- il costo delle prestazioni necessarie per l'inclusione nelle liste di trapianto.

Per ottenere l'esenzione deve essere presentata la richiesta all'Azienda sanitaria locale di residenza, presentando una certificazione con la diagnosi di una o più malattie rare incluse nell'elenco, rilasciata da uno dei Centri di diagnosi e cura, anche fuori della Regione di residenza.

La prescrizione delle prestazioni sanitarie erogabili in regime di esenzione deve recare l'indicazione della malattia rara e deve essere effettuata secondo criteri di efficacia e di appropriatezza rispetto alle condizioni cliniche individuali, con riferimento ai protocolli, ove esistenti, definiti dai Centri di riferimento e in collaborazione con i presidi della Rete.

L'elenco delle malattie rare esenti dalla partecipazione al costo è stato ampliato dal DPCM del 12 gennaio 2017 (Allegato 7) (13) con la definizione dei nuovi LEA e delle relative prestazioni alle quali si ha diritto. Le nuove esenzioni per malattia rara e/o gruppi sono entrate in vigore il 15 settembre 2017, per dare il tempo alle Regioni di individuare i Centri di riferimento esperti nel trattamento delle nuove malattie.

L'aggiornamento dell'elenco con l'inserimento di oltre 110 nuove entità, tra singole malattie rare e gruppi, che danno diritto all'esenzione, ha comportato una revisione sistematica dell'elenco. Le categorie piuttosto ampie, incluse nel nuovo elenco con ulteriori codici di gruppo, identificano tutte le malattie rare che ne fanno parte, purché rispondenti ai criteri di rarità, gravità e grado di invalidità associato, oltre che di onerosità del costo del trattamento.

L'elenco, completamente ristrutturato, prevede in particolare che i gruppi di malattie rare siano "aperti" in modo da consentire che tutte le patologie riconducibili a un gruppo, anche se non puntualmente elencate, abbiano diritto all'esenzione.

Sono stati mantenuti i codici di esenzione già adottati, nonostante alcune malattie siano state ricollocate in gruppi diversi rispetto al precedente elenco, al fine di evitare disagi ai pazienti e rendere meno difficoltose le procedure amministrative.

Riguardo le malattie croniche, per alcune di esse l'SSN prevede la possibilità di usufruire in esenzione dal ticket di alcune prestazioni di specialistica ambulatoriale, finalizzate al monitoraggio della malattia e alla prevenzione di complicanze e ulteriori aggravamenti (DM 329/99 e successive modifiche) (19).

Le malattie e le condizioni che danno diritto all'esenzione sono individuate in base ai criteri dettati dal DL.vo 124/98 (gravità clinica, grado di invalidità e onerosità della quota di partecipazione derivante dal costo del relativo trattamento) (17).

Il DPCM del 12 gennaio 2017 (13) ha ridefinito e aggiornato anche l'elenco delle malattie croniche (Allegato 8) e una serie di specifiche prestazioni fruibili in esenzione, incluse nel nomenclatore della specialistica ambulatoriale, che rispondono ai criteri di appropriatezza ai fini del monitoraggio dell'evoluzione della malattia e delle sue complicanze e di efficacia per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

Nota AIFA 39 e regime di esenzione

La prima Nota AIFA 39 è stata introdotta nel 2004 (1) e successivamente è stata oggetto di diversi processi di revisione. Attualmente è in vigore la Nota 39 del 2021 (20, 21) che ha aggiunto la diagnosi di Sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, tra le patologie per cui è prevista la rimborsabilità della terapia con somatropina.

Nella Tabella 1 sono riportati esempi di prestazione ambulatoriali per accertamento e monitoraggio, in base a linee guida, raccomandazioni e consensus, utilizzate per le diagnosi previste dalla Nota AIFA 39, di cui molte sono ripetute durante il follow-up. Per le condizioni dell'età evolutiva, va aggiunta la Determinazione dell'età ossea necessaria soprattutto per determinare la fine del trattamento con somatropina.

Tabella 1. Esempi di prestazioni utilizzate per le diagnosi previste dalla Nota AIFA 39

Fasce d'età	Diagnosi secondo NOTA AIFA 39	Esempi di prestazioni
Primi due anni di vita periodo neonatale (entro il primo mese di vita)		visite cliniche, esami di laboratorio, RMN
A partire dal secondo mese fino a due anni di vita		visite cliniche, esami di laboratorio, RMN
Età Evolutiva	Bassa statura da deficit di GH definita da parametri clinici, auxologici e strumentali	visite cliniche, esami di laboratorio, test farmacologici, test genetici, RMN
	Soggetti affetti dalla sindrome di Turner	test genetici, visita cliniche, esami di laboratorio, altri esami diagnostici
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	visite cliniche, esami di laboratorio
	Soggetti affetti dalla sindrome di Prader-Willi	test genetici, visite cliniche, esami di laboratorio, altri esami diagnostici,
	Deficit staturale in soggetti con alterata funzione del gene SHOX, dimostrata geneticamente	test genetici, visite cliniche, esami di laboratorio
	Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA)	visite cliniche, esami di laboratorio,
Età Transizione	Soggetti affetti dalla sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura -2,5 DS	visite cliniche, esami di laboratorio, test genetici
	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	visite cliniche, esami di laboratorio, test farmacologici, test genetici, esami strumentali
	Panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente 3 o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti	
	Deficit di GH confermato da test farmacologici	
Sindrome di Prader-Willi con panipopituitarismo congenito o acquisito organico		
Età Adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni)	visite cliniche, esami di laboratorio, test farmacologici, test genetici, RMN
	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	

Le diagnosi individuate nella Nota 39 che danno diritto alla rimborsabilità della terapia con somatropina comprendono condizioni per le quali la diagnosi strumentale, di laboratorio, follow-up ecc. può essere sia a carico del cittadino che in esenzione dalla partecipazione al costo.

Diverse diagnosi previste dalla Nota sono, infatti, riconducibili a malattie croniche o a malattie rare incluse negli elenchi del DPCM.

Per le malattie croniche, il nanismo ipofisario è incluso nell'elenco con il codice di esenzione 039, che attualmente prevede l'esenzione dal ticket, secondo l'Allegato 8-bis, per il pacchetto prestazionale riportato in Tabella 2.

Tabella 2. Prestazioni in esenzione per nanismo ipofisario (cod. 039 (.253.3) previste nell'Allegato 8 bis del DPCM 2017

Codice	Prestazioni	Frequenza
89.01	Anamnesi e valutazione, definite brevi - Storia e valutazione abbreviata, Visita successiva alla prima	
90.11.4	Calcio totale [s/u/du]	
90.35.1	Ormone Somatotropo (gh) [p/u]	
91.49.2	Prelievo di sangue venoso	
87.03.1	Tomografia Computerizzata (TC) del capo, senza e con contrasto; TC del cranio [sella turcica, orbite]; TC dell'encefalo	non più di una volta l'anno
88.33.1	Studio dell'età ossea (1 proiezione) polso-mano o ginocchia	

L'Allegato 8 del nuovo DPCM ha, invece, allargato il pacchetto come riportato in Tabella 3.

Tabella 3. Prestazioni in esenzione per nanismo ipofisario (cod. 039 (.253.3) previste nell'Allegato 8 del DPCM 2017

Codice	Prestazioni	Frequenza
-	Visita di controllo necessaria al monitoraggio della malattia, delle complicanze più frequenti e alla prevenzione degli ulteriori aggravamenti (* Nota)	
90.11.4	Calcio totale [s/u/du]	
90.35.1	Ormone Somatotropo (gh) [p/u]	
90.40.7	<i>Insulin Growth Factor</i> [IGF-1 o Somatomedina C]	
91.49.2	Prelievo di sangue venoso	
87.03.1	TC cranio-encefalo senza e con mdc-non associabile a TC Sella Turcica con e senza MDC (cod. 87.03.B) e TC Orbite con e senza MDC (cod. 87.03.D)	non più di una volta l'anno
88.33.1	Studio dell'età ossea (1 proiezione) polso-mano o ginocchia	

* Nota: il prescrittore identifica la tipologia di visita richiesta e il relativo codice tra quelli presenti nel nomenclatore della specialistica ambulatoriale

L'Allegato 8, non ancora in vigore, aggiunge la prestazione "IGF-1" e la "visita di controllo necessaria al monitoraggio della malattia, delle complicanze più frequenti e alla prevenzione degli ulteriori aggravamenti" con una nota specifica per il prescrittore. Tra gli esami erogabili in esenzione è prevista la Tomografia Computerizzata (TC), esame necessario per approfondimenti diagnostici, che l'Allegato 8 definisce in maniera più dettagliata.

Rimane esclusa, tra le prestazioni previste in esenzione in entrambi gli Allegati, la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), pertanto, a totale carico dell'assistito. Da mettere in evidenza che la Nota 39 preveda l'utilizzo di indagini strumentali per l'accertamento delle condizioni per la rimborsabilità della terapia con somatropina.

Nell'elenco delle malattie croniche è inclusa anche l'insufficienza renale cronica che in età pediatrica, comporta quasi sempre gravi disturbi dell'accrescimento ed è, perciò, prevista nella Nota AIFA 39. Le prestazioni esentabili sono riferite al codice di esenzione 023.585 e includono un pacchetto prestazionale ampio con visite di controllo necessarie al monitoraggio della malattia, delle complicanze più frequenti e alla prevenzione degli ulteriori aggravamenti, esami di laboratorio per la valutazione della funzione renale e dello stato infettivo, ed esami strumentali.

Per quanto riguarda le malattie rare, la Nota 39 include diverse patologie diagnosticabili con test genetici, individuati nelle prestazioni per le malattie rare ed erogabili in esenzione nell'Allegato 7 del DPCM 2017, per le quali le disposizioni sono vigenti ma le prestazioni erogabili sono quelle del vecchio nomenclatore.

Condizioni per le quali la Nota 39 prevede la diagnosi citogenetica, come la Sindrome di Turner, la sindrome di Prader-Willi e la sindrome di Noonan, sono esenti dalla partecipazione al costo per le prestazioni necessarie alla diagnosi (art. 5, comma 1 del DM 279/2001) in quanto malattie rare.

La bassa statura da alterazione del gene SHOX (*Short Stature Homeobox-containing gene*) è un'altra condizione per cui la Nota 39 prevede la rimborsabilità del trattamento con somatropina previa diagnosi genetica. È una malattia classificata tra le rare (cod. OMIM:300582) che, attualmente, non risulta citata nell'elenco dell'Allegato 7.

Inoltre, tra le malattie rare sono incluse sindromi malformative congenite con bassa statura come segno principale che non sono descritte nella Nota 39 (Tabella 4).

Tabella 4. Sindromi malformative congenite con bassa statura come segno principale

Capitolo	Codice esenzione	Malattia e/o gruppo	Sindromi (con i rispettivi codici)
Malformazioni congenite, cromosomopatie e sindrome genetiche	RNG092	Sindromi malformative congenite gravi e invalidanti con bassa statura come segno principale	Sindrome di AARKOG (cod.RN0790) Sindrome di DUBOWITZ (cod.RNO870) Sindrome di ROBINOW (cod.RN1070) Sindrome di RUSSELL-SILVER (cod. RN1080) Sindrome di SECKEL (cod.RN1100) Short Sindrome (cod. RNO730) Nanismo Osteodisplastico Microcefalico Primitivo (MOPD)

Per le altre condizioni previste dalla Nota 39 resta difficile l'inquadramento in patologie per le quali è prevista l'esenzione dal ticket e, quindi, anche il pacchetto prestazionale collegato.

Regioni e l'attuazione dei nuovi LEA

Come già riportato, il DPCM 2017 dei LEA non è ancora in vigore nella sua totalità in attesa del nuovo tariffario e del conseguente nuovo nomenclatore.

Nel frattempo le Regioni, con proprie disposizioni regionali, hanno dato attuazione al DPCM del 12 gennaio 2017 fornendo indicazioni operative in merito e nello specifico confermando:

- per le malattie rare: le disposizioni relative all'assistenza delle persone affette da malattie rare descritte nell'Allegato 7, dovranno decorrere dal 15 settembre 2021. Le malattie rare sono contenute nell'Allegato 7.

- per le malattie croniche: le disposizioni contenute nell'Allegato 8, in materia specialistica ambulatoriale sono rinviate all'entrata in vigore del nuovo tariffario. Fino a tale data, l'elenco delle malattie croniche e invalidate che hanno diritto all'esenzione e ai relativi pacchetti prestazionali sono contenute nell'Allegato 8 *bis*.

Conclusioni

La gestione clinica dei soggetti in trattamento con somatropina è alquanto complessa in relazione alla notevole eterogeneità delle patologie, dell'età dei soggetti e della cronicità della terapia, il che rende particolarmente difficile l'applicazione dei provvedimenti relativi all'esenzione dal pagamento del ticket.

Alla complessità della situazione clinica si aggiunge la mancata o parziale attuazione del nuovo DPCM sui LEA che consentirebbe l'applicazione pacchetti prestazionali più adeguati e aggiornati alle evidenze scientifiche. In questo senso le regioni giocano un ruolo importante in virtù della possibilità di adottare misure temporanee che consentano di superare le problematiche più evidenti.

In definitiva, è auspicabile una maggiore connessione tra i provvedimenti politici, attuativi e trasversali tra istituzioni nazionali e locali nella gestione delle problematiche che riguardano la salute dei cittadini, con particolare riguardo ai soggetti fragili.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF). *Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 259 del 4 novembre 2004.
2. Italia. Legge 23 dicembre 1978, n. 833. Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale. *Gazzetta Ufficiale Supplemento Ordinario*. n. 360 del 28 dicembre 1978.
3. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001. Definizione dei livelli essenziali di assistenza. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n.33 del 8 febbraio 2002, Supplemento Ordinario n. 26).
4. Italia. Legge 23 ottobre 1992, n. 421. Delega al Governo per la razionalizzazione e la revisione delle discipline in materia di sanità, di pubblico impiego, di previdenza e di finanza territoriale. *Gazzetta Ufficiale, Supplemento Ordinario* n. 257 del 31 ottobre 1992.
5. Italia. Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'articolo 1 della Legge 23 ottobre 1992, n. 421. *Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario* n. 305 del 30 dicembre 1992.
6. Italia. Decreto Legislativo 7 dicembre 1993, n. 517. Modificazioni al Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, recante riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della Legge 23 ottobre 1992, n. 421". *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n. 293 del 15 dicembre 1993 - *Supplemento Ordinario* n. 113.
7. Agazio E, Salerno P, Taruscio D. La riforma sanitaria: il Servizio Sanitario Nazionale. Principi fondamentali della Legge 833/1978. In Agazio E, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Servizi socio-sanitari: dalla Legge 833/1978 alla devolution*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/18). pag. 5-9.
8. Italia. Decreto Legislativo 19 giugno 1999, n. 229. Norme per la razionalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale, a norma dell'articolo 1 della Legge 30 novembre 1998, n. 419. *Gazzetta Ufficiale – Supplemento Ordinario* n. 165 del 16 luglio 1999.

9. Agazio E, Salerno P, Taruscio D. Principali cambiamenti legislativi introdotti dalla riforma Bindi (DL.vo 229/1999). In Agazio E, Salerno P, Taruscio D (Ed.). *Servizi socio-sanitari: dalla Legge 833/1978 alla devolution*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/18). pag. 10-14.
10. Italia. Legge costituzionale 18 ottobre 2001, n. 3. Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione. *Gazzetta Ufficiale* n. 248 del 24 ottobre 2001.
11. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001. Definizione dei livelli essenziali di assistenza. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n.33 del 8 febbraio 2002 - *Supplemento Ordinario* n. 26.
12. Italia. Accordo della Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato le Regioni e le Province Autonome Di Trento e Bolzano. *Gazzetta Ufficiale – Serie Generale* n 207 del 6 settembre 2001.
13. Italia. Decreto Del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017. Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17A02015) del 12 gennaio 2017. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 65 del 18 marzo 2017 - *Supplemento Ordinario* n. 15.
14. Italia. Legge del 30 dicembre 2018 n. 145. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2019 e bilancio pluriennale per il triennio 2019-2021. (18G00172). *Gazzetta Ufficiale- Serie Generale* n.302 del 31 dicembre 2018 - *Supplemento Ordinario* n. 62.
15. Italia. Legge del 30 dicembre 2021, n. 234. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2022 e bilancio pluriennale per il triennio 2022-2024. (21G00256). *Gazzetta Ufficiale- Serie Generale* n. 310 del 31 dicembre 2021 - *Supplemento Ordinario* n. 49.
16. Italia. Decreto Ministeriale del 27 agosto 1999 n. 332. Regolamento recante norme per le prestazioni di assistenza protesica erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale: modalità di erogazione e tariffe. *Gazzetta Ufficiale* n. 227 del 27 settembre 1999 - *Supplemento Ordinario* n. 176.
17. Italia. Decreto Legislativo 29 aprile 1998 n. 124. Ridefinizione del sistema di partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e del regime delle esenzioni, a norma dell'articolo 59, comma 50, della Legge 27 dicembre 1997, n. 449. *Gazzetta Ufficiale* n. 99 del 30 aprile 1998.
18. Italia. Decreto Ministeriale 279/2001. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del Decreto Legislativo 29 aprile 1998 n. 124. *Gazzetta Ufficiale* n. 160 del 12 luglio 2001-*Supplemto Ordinario* n. 180.
19. Italia. Decreto Ministeriale del 28 maggio 1999, n. 329. Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera a), del Decreto Legislativo 29 aprile 1998, n. 124. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n.226 del 25-settembre 1999 - *Supplemento Ordinario* n. 174.
20. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 6 aprile 2021. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG 390/2021). (21A02189). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 87 del 12 aprile 2021.
21. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.

SECONDA PARTE
Commissioni Regionali per il GH

SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON SOMATROPINA ALLA PIATTAFORMA WEB DEL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA

Daniela Rotondi, Flavia Pricci

Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma

A introduzione dei contributi delle Commissioni Regionali per il GH, (*Growth Hormone*, ormone della crescita o somatropina) pubblichiamo le segnalazioni di prescrizione di terapia con somatropina su base regionale, sia in base alla regione di residenza dei soggetti in trattamento che in base alle regioni delle Unità Operative (UO) accreditate al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC).

La Tabella 1 riporta il numero di soggetti e visite segnalati alla piattaforma web del RNAOC (RNAOC web), cioè correttamente spediti, suddivisi per regione di residenza, fino a dicembre 2021. Il numero totale include anche soggetti seguiti presso centri di regioni che non aderiscono al RNAOC web ma segnalano i pazienti provenienti dalle altre regioni (es.: i centri clinici del Lazio). Inoltre, è riportato il numero di pazienti e visite prive di informazioni sulla residenza.

Tabella 1. Soggetti trattati e visite segnalati alla piattaforma web del RNAOC fino a dicembre 2021, suddivisi in base alla regione di residenza

Regione di Residenza	Soggetti (n.)	Visite (n.)
Abruzzo	596	2870
Basilicata	63	261
Calabria	300	984
Campania	68	261
Emilia-Romagna	1442	6389
Friuli Venezia Giulia	177	754
Lazio	106	438
Liguria	169	291
Lombardia	411	1631
Marche	993	5826
Molise	151	614
Piemonte	12	18
Puglia	2541	11701
Sardegna	232	1202
Sicilia	1253	4270
Toscana	117	349
Trentino-Alto Adige	181	273
Umbria	256	1740
Veneto	88	490
No Info	56	94
Totale	9212	40456

La Tabella 2 riporta il dettaglio del numero di soggetti e visite segnalati al RNAOC web fino a dicembre 2021 dai Centri/UO.

Le UO rappresentano le unità cliniche di visita dei pazienti e fanno riferimento alla struttura di appartenenza, per cui, per ogni Centro, possono essere presenti più UO. I Centri e le UO preceduti da xxx sono le strutture disabilite su richiesta delle regioni; i Centri preceduti da ISS sono riferiti a inserimenti da parte dell'amministratore del sistema.

Tabella 2. Soggetti trattati e visite segnalati alla piattaforma web del RNAOC fino a dicembre 2021 dai Centri/UO suddivisi in base alla regione della struttura

Regione/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
Abruzzo	728	3175
ASL Teramo-PO di Atri	109	821
UOC di Pediatria e Neonatologia-CRRANP	100	810
UOD di Endocrinologia	9	11
PO di Chieti	323	1119
Clinica Pediatrica	323	1119
PO di L'Aquila	193	630
Centro delle basse stature endocrine e da sindromi rare	193	630
PO di Pescara	15	76
Amb di Auxologia ed Endocrinologia-Pediatria Medica	15	76
PO di Teramo	8	34
UOC di Pediatria	8	34
xxxPO di Avezzano	80	495
xxxCentro Auxoendocrinologia	80	495
Basilicata	60	144
AS Potenza-Lagonegro	7	53
UO Pediatria	7	53
AS Potenza-Maratea	1	1
UO Endocrinologia	1	1
AS Potenza-Poliambulatorio Madre Teresa di Calcutta	52	90
Amb Endocrinologia Diabetologia	52	90
Calabria	181	269
AO Pugliese - Ciaccio	107	164
SOC Endocrinologia e Diabetologia	24	42
UO Pediatria	83	122
AOU Mater Domini	12	34
UO di Pediatria	12	34
PO Corigliano-Rossano	8	11
SOC Pediatria e ASS Neonatale	8	11
PO di Crotona ASP KR	11	17
UOC di Pediatria	11	17
PO SS Annunziata	2	2
xxxStSD Diabetologia e Endocrinologia	2	2
Spoke Castrovillari ASP CS	32	32
UOC di Pediatria	32	32
Spoke Cetraro-Paola ASP CS	9	9
UO Pediatria	9	9
Campania	29	29
AO Sant Anna e San Sebastiano	5	5
UOC Pediatria	5	5
AORN Cardarelli	3	3
UOC Genetica Medica e di Laboratorio	3	3
AOU Federico II	1	1
UOC Endocrinologia	1	1
AOU Luigi Vanvitelli	15	15
UOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo	12	12
UOC Pediatria Generale e Specialistica	3	3
AOU San Giovanni Ruggi d'Aragona	3	3
UOC Clinica Pediatrica	3	3
ISS – Univ. Federico II (NA) - Dip Pediatria-Immunologia Ped.	2	2

Regione/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
Univ Federico II(NA)-Dip Pediatria-Immunologia Pediatrica	2	2
Emilia-Romagna	1589	7113
AOSP Ferrara-Arcispedale S Anna	102	266
UO di Endocrinologia	64	136
UO di Pediatria	38	130
AOSP Modena - Ospedale Civile Baggiovara	18	34
UO di Endocrinologia	18	34
AOSP Modena-Policlinico	359	2202
UO di Pediatria	359	2202
AOSP Parma	70	340
UO Clinica Pediatrica-Centro Auxologico	70	340
AOU di Bologna-Pol S.Orsola-Malpighi	467	1786
UO di Endocrinologia	2	7
UO Pediatria	465	1779
AUSL Cesena-Osp. Bufalini	37	107
UO di Pediatria	37	107
AUSL Forlì-PO Forlì Morgagni-Pierantoni	47	217
UO di Pediatria	46	216
UOC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche	1	1
AUSL Imola-Osp. S Maria della Scaletta	61	319
UO di Pediatria	61	319
AUSL Piacenza-PO Guglielmo da Saliceto	19	25
UO di Pediatria	16	21
UOS Endocrinologia e malattie metaboliche	3	4
AUSL Ravenna-PO Lugo	5	6
StSD di Endocrinologia-Dip Medica Interna 1	5	6
AUSL Ravenna-PO Ravenna	65	179
UOA di Pediatria	65	179
AUSL Reggio-Emilia-Arcispedale S.Maria Nuova	237	1196
UO di Endocrinologia	-	1
UO di Pediatria	237	1195
AUSL Rimini-Osp degli Infermi	101	435
Medicina II-Modulo Endocrinologia	-	2
UO di Pediatria	101	433
ISS - AOSP Parma	1	1
AOSP(PR)-UO Clinica Pediatrica	1	1
Friuli Venezia Giulia	234	1097
Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale - ASUFC	52	175
SOC Clinica Pediatrica	31	149
SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica	21	26
Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina - ASUGI	2	2
SC Medicina Interna - Sezione Endocrinologia	2	2
IRCCS Burlo Garofolo	180	920
SOC Clinica Pediatrica	180	920
Lazio	95	337
AO San camillo-Forlanini	1	3
Amb di Endocrinologia	1	3
ISS - AO San Camillo – Forlanini	2	3
Amb di Endocrinologia	2	3
Osp. Belcolle di Viterbo	5	23
UOC di Pediatria-Serv Endocr ped	5	23
Osp. Pediatrico Bambino Gesù	46	123
UO Endocrinologia	39	111
xxxUOS di Pat Endocr Autoimm	2	5
xxxUOS EndoMol	5	7
Osp. S Eugenio	1	1
UOC di Pediatria	1	1
Pol Agostino Gemelli	29	156
UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo	29	156

Regione/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
Pol Umberto I	1	1
Clin Pediatrica-Endocrinologia Pediatrica	1	1
Univ Tor Vergata (RM)	7	24
Dip di Medicina-UO di Endocrinologia	4	17
UOSD di pediatria e gastroenterologia pediatrica	3	7
xxxPol Umberto I - Dip Scien Ginecol Perinat Pueric	3	3
xxxServ Adolescentologia - OGP04A	3	3
Liguria	179	285
IRCCS AOU San Martino - IST	154	169
DIMI - UO Endocrinologia	154	169
ISS - Istituto G.Gaslini di Genova	1	1
Clin Pediatrica	1	1
Istituto G.Gaslini di Genova-CR Mal Endocr Metab	3	14
Centro Reg di Endocrinologia Pediatrica	3	14
Osp. Galliera di Genova	21	101
SS Endocrinologia	21	101
Lombardia	448	1767
ASST degli Spedali Civili di Brescia-Spedali Civili Brescia	35	65
UOS di Auxoendocrinologia	35	65
ASST di Mantova -Osp. Carlo Poma Mantova	12	13
StC di Pediatria	12	13
ASST di Monza- Osp. San Gerardo	2	2
UO di Medicina 1	2	2
ASST Fatebenefratelli Sacco - Osp dei Bambini V Buzzi	2	3
Pediatria-Amb di Endocrinologia Pediatrica	2	3
ASST Fatebenefratelli Sacco - Osp Luigi Sacco-Università di Milano	3	3
Clinica Pediatrica	3	3
ASST Sette Laghi – Osp. di Circolo e Fondazione Macchi	141	819
UOS di Endocrinologia Diabetologia e Pediatria D'urgenza	141	819
Fond Ca'Granda Osp. Magg Pol	7	9
UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche	7	9
Fond Ist Naz Tumori	1	1
UO Pediatria Oncologia	1	1
ISS - AO di Circolo e Fond Macchi	1	1
UOC di Pediatria	1	1
ISS - AO Spedali Civili di Brescia-Clin Ped	1	1
UOS di Auxoendocrinologia	1	1
ISS - S. Raffaele (MI)	2	2
UO di Pediatria	2	2
ISS -Fond Pol San Matteo	1	2
StS di Endocrinologia Pediatrica-Dip materno infantile	1	2
Ist Auxologico Italiano	105	476
Centro Disordini della Crescita	63	299
Medicina Generale-Ind Endocrinologia Metabolismo	42	177
Osp. San Raffaele	135	370
UO Medicina Generale - USS Endocrinologia	135	370
Marche	931	5501
ASUR Marche Area Vasta 2-Jesi	69	485
UO di Pediatria e Neonatologia	69	485
ASUR Marche Area Vasta 2-Senigallia	176	1116
UO di Pediatria Dip Materno-Infantile	165	1091
xxxUOC di Medicina Interna	11	25
ASUR Marche Area Vasta 3-Civitanova	115	546
UOC di Pediatria	115	546
ASUR Marche Area Vasta 3-Macerata	49	350
UO di Pediatria e Neonatologia	49	350
ASUR Marche Area Vasta 4-Fermo	88	566
UOC di Diabetologia e Nutrizione Clinica	3	20
UOC di Pediatria	85	546

Regione/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
ASUR Marche Area Vasta 5-Ascoli Piceno	42	207
UOC di Pediatria	42	207
Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord - Pesaro	68	473
SSD Endocrinologia e Diabetologia	3	38
UOC di Pediatria	65	435
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona	324	1758
Clin di Endocrinologia	139	567
Coordinamento interdipartimentale Malattie Rare	65	347
SOD di Diabetologia Pediatrica	48	325
SOD di Pediatria	72	519
Molise	122	698
IRCCS NEUROMED	26	279
Ambulatorio di Endocrinologia	26	279
Poliambulatorio ASReM CB	96	419
Ambulatorio Endocrinologia Pediatrica	96	419
Puglia	2515	11715
AOU Pol di Bari	611	4025
UOC di Pediatria B Trambusti	611	4025
AOU Pol di Bari-Stab Giov XXIII-Fed Vecchio	82	292
Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione	82	292
AOU Pol di Bari-Stab Giov XXIII-Mal Met e Gen	553	1042
Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione	553	1042
AOU-Ospedali Riuniti di Foggia	271	846
Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione	78	526
UO di Pediatria	193	320
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza	141	895
Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione	26	40
UO di Pediatria	115	855
Osp. Card. G.Panico	88	483
UO di Pediatria	88	483
Osp. F. Miulli- Acquaviva delle Fonti	15	21
Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione	15	21
Osp. Perrino	147	735
Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione	11	12
UO di Pediatria	136	723
Osp. S. Cuore di Gesù	152	980
UO di Pediatria	152	980
Osp. SS Annunziata	17	113
Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione	16	112
UOC di Pediatria	1	1
Osp. Vito Fazzi	58	497
Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione	35	308
UO di Pediatria	23	189
PO Cerignola	80	164
Pediatria spec.mediche (MCV-Cerignola)	80	164
PO di Casarano	207	1306
Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione	12	99
UOC di Pediatria	195	1207
PO Francavilla Fontana	27	77
UO Pediatria	27	77
PO T Masselli-Mascia	55	172
UO di Pediatria	55	172
PTA di Conversano	11	67
Malattie Endocrine, del Ricambio e della Nutrizione	11	67
Sardegna	229	1193
AO Brotzu - PO Microcitemico	131	653
Servizio di Endocrinologia Pediatrica	131	653
AOU di Cagliari-Pol Uni Monserrato	11	20
UO Endocrinologia e Diabetologia	11	20

Regione/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
AOU di Sassari	87	520
Serv di Diagnosi e Cura di Endocrinologia	87	520
Sicilia	1328	4779
AO Cannizzaro (CT)	15	36
Serv Diabetologia	15	36
AO Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello	394	1188
UO di Endocrinologia	394	1188
AOU Pol G Martino	398	2624
UOC Clinica Pediatrica - Dip Scienze Pediatriche Mediche Chirurgiche	233	1414
UOC di Endocrinologia	165	1210
AOU Policlinico V Emanuele	191	292
UO di Clinica Pediatrica	191	292
ARNAS Garibaldi-Nesima	166	267
UO di Endocrinologia	166	267
IRCCS Oasi Maria SS	89	183
UO di Pediatria e Genetica Medica	89	183
Osp. G Di Cristina	56	79
UO di Clinica Pediatrica	56	79
xxxAOU Pol Paolo Giaccone	19	110
xxxUOC Endocrinologia Malattie Metaboliche	19	110
Toscana	90	204
AOU di Siena	46	102
UOC Endocrinologia1 Età Adulta	46	102
AOU Meyer	3	3
SC Diabetologia e Endocrinologia	3	3
USL 2 LUCCA	23	23
SC di Pediatria Età Evolutiva	23	23
USL 6 LIVORNO	15	46
UO di Endocrinologia Età Adulta	1	1
UO di Endocrinologia Età Evolutiva	5	5
XXXUO Pediatria	9	40
XXXASL 9-PO di Misericordia	3	30
XXXUOC di Pediatria e Neonatologia	3	30
Trentino-Alto Adige	178	262
Osp Reg di Bolzano	133	214
UO Pediatria	133	214
Osp S Chiara di Trento	45	48
UO di Pediatria	45	48
Umbria	276	1888
AO di Perugia	189	1518
StC Clinica Pediatrica	112	701
StC Medicina Interna e Scienze Endocrino Metaboliche	77	817
AO di Terni	41	292
UO di Pediatria	41	292
AUSL Umbria 1	11	42
UO di Pediatria Area Nord	11	42
AUSL Umbria 2	35	36
Dip Materno-Infantile - Serv Endocrinologia Pediatria - Osp Foligno	35	36
Totale	9212	40456

AO: Azienda Ospedaliera; AOSP: Azienda Ospedaliera; AOU: Azienda Ospedaliera Universitaria; ARNAS: Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione; AS: Azienda Sanitaria; ASL: Azienda Sanitaria Locale; ASP: Azienda Sanitaria Provinciale; ASST: Azienda Socio Sanitaria Territoriale; ASUR: Azienda Sanitaria Unica Regionale; AUSL: Azienda Unità Sanitaria Locale; CRRANP: Centro di Riferimento Regionale Auxologia e Nutrizione Pediatrica; IRCCS: Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico; PO: Presidio Ospedaliero; PTA: Presidio Territoriale Assistenziale; SOC: Struttura Operativa Complessa; SOD: Struttura Operativa Dipartimentale; SS: Struttura Semplice; SSD: Struttura Semplice Dipartimentale; StC: Struttura Complessa; StS: Struttura Semplice; StSD: Struttura Semplice a valenza Dipartimentale; UO: Unità Operativa; UOC: Unità Operativa Complessa; UOD: Unità Operativa Dipartimentale; UOS: Unità Operativa Semplice; USL: Unità Sanitaria Locale; USS: Unità Strutturale Semplice

RUOLO DELLE COMMISSIONI REGIONALI PER IL GH

Marika Villa, Elvira Agazio, Daniela Rotondi, Flavia Pricci, Arianna Valerio
Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Le Commissioni Regionali per il GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o somatropina) svolgono un ruolo fondamentale nelle attività di farmacosorveglianza relativa al trattamento con **somatropina**, collaborando attivamente con il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC).

Tali Commissioni sono istituite ai sensi della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1) che prevede che le stesse siano preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello locale, allo scopo di garantire sia la tutela della salute pubblica che la sostenibilità della spesa farmaceutica. La Nota 39, inoltre, indica che siano le singole Regioni a istituirle.

Sulla base di queste indicazioni le Regioni identificano i componenti della Commissione GH, individuando un gruppo di esperti appartenenti a diversi settori quali clinico, farmaceutico o amministrativo, in modo da garantire un approccio multidisciplinare alle attività di farmacosorveglianza.

Le Commissioni Regionali per il GH svolgono, infatti, sia attività valutativa che autorizzativa in tema di trattamento con ormone della crescita.

L'attività valutativa consiste nell'individuazione dei centri clinici regionali autorizzati alla prescrizione di **somatropina** e nella supervisione dell'attività dei centri stessi, nel monitoraggio del consumo e della spesa farmaceutica, nella attività di consulenza per indirizzare gli stakeholder nelle scelte di politica farmaceutica relativa alla terapia con GH.

Riguardo l'individuazione dei centri specialistici, a supporto delle Commissioni Regionali per il GH, il RNAOC ha prodotto un documento congiunto, insieme alle società scientifiche e alle associazioni di esperti, che riporta i criteri di accreditamento dei centri clinici autorizzati alla prescrizione di GH. Tale documento si propone di fornire uno strumento che consenta di orientare la scelta verso strutture cliniche più adeguate alla prescrizione di somatropina (2).

Accanto all'attività valutativa, le Commissioni Regionali svolgono anche attività autorizzativa che consiste nella valutazione di richieste di autorizzazione alla rimborsabilità della terapia con GH in casi che non presentano i criteri diagnostici inclusi nella Nota 39 dell'AIFA. Fino a qualche anno fa, tra i casi per i quali era richiesta l'autorizzazione della Commissione Regionale per il GH rientravano i bambini nati piccoli per l'età gestazionale, i cosiddetti SGA (*Small for Gestational Age*). Nel 2014, in seguito all'aggiornamento della Nota AIFA 39 (3) è stata abrogata la necessità di richiesta di autorizzazione alla Commissione Regionale per gli SGA in quanto tale diagnosi è stata inclusa tra le indicazioni autorizzate al trattamento con somatropina.

Per questo tipo di attività, le Commissioni Regionali hanno chiesto di avere a disposizione un documento sulle conoscenze scientifiche più aggiornate riguardo l'uso del GH in patologie non previste dalla Nota 39 dell'AIFA. Pertanto, il RNAOC ha prodotto, in collaborazione con un gruppo di esperti delle Società Scientifiche e del Registro GH Piemonte, un documento congiunto che fosse utile alle Commissioni come strumento di consultazione per le richieste di autorizzazione al trattamento con GH per diagnosi non incluse nella Nota AIFA 39 e nelle indicazioni registrate (4).

Inoltre, per consentire lo svolgimento delle attività valutativa e autorizzativa, il RNAOC ha previsto per le Commissioni Regionali la possibilità di accedere alla piattaforma web attraverso

il profilo di “Esaminatore Regionale”. Tale profilo consente di visualizzare tutte le visite inserite dai centri clinici regionali e le prescrizioni effettuate a pazienti residenti nella propria regione ma in cura presso centri specialistici di altre regioni. Ciò agevola il monitoraggio della spesa farmaceutica regionale e la visualizzazione delle richieste di autorizzazione alla terapia con GH.

Ad oggi quasi tutte le Regioni hanno istituito delle proprie Commissioni Regionali per il GH, a eccezione della Regione autonoma Valle d’Aosta che per questioni sia di organizzazione sanitaria che del piccolo numero di casi in trattamento non ha ritenuto opportuno istituire una Commissione GH.

Annualmente, il RNAOC chiede alle Commissioni Regionali per il GH un resoconto delle attività valutativa e autorizzativa svolte in ottemperanza alla Nota 39 dell’AIFA. Tali resoconti vengono articolati specificando gli aggiornamenti della Commissione in termini di composizione o variazione dei componenti; descrizione dell’attività valutativa intesa come monitoraggio della terapia con GH, accreditamento dei centri autorizzati alla prescrizione; descrizione dell’attività autorizzativa riferita alle richieste di autorizzazione al trattamento da parte dei centri clinici. Queste relazioni vengono successivamente incluse nel rapporto annuale del RNAOC che riporta dati sia a livello nazionale che regionale relativi al trattamento con somatotropina. Il rapporto annuale del RNAOC viene pubblicato in un volume dei *Rapporti ISTISAN* che raccoglie le attività, rilevanti in ambito nazionale e/o internazionale, svolte dall’Istituto Superiore di Sanità con collaborazioni esterne.

Grazie all’attiva partecipazione e collaborazione delle Commissioni Regionali per il GH, il RNAOC ha pubblicato negli anni, fin dalla sua istituzione, il rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita che successivamente viene inviato alle autorità competenti, ossia all’AIFA e alla Conferenza degli Assessori Regionali, come previsto dalla Nota 39.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell’Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.
2. Pricci F, Panei P, Borraccino A, et al. A supporto delle Commissioni Regionali per il trattamento con ormone della crescita: i criteri regionali di accreditamento dei centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita. Documento congiunto. In 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 (2016)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017 (Rapporti ISTISAN 17/9). p 34-41.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla Determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
4. Agazio E, Pricci F. Criteri regionali di accreditamento dei Centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita. In: 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). p 29-48.

REGIONE BASILICATA

Maria Rosalia Puzo

Centro regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata, Potenza

Nell'anno 2021 la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (*Growth Hormone* o GH) della Regione Basilicata, istituita con DGR n. 2297/2009 (1), ha continuato l'attività con i componenti nominati con DD n. 701/2017 (2).

Attività valutativa

Nell'anno 2021 il Centro regionale di Farmacovigilanza, nell'ambito delle proprie competenze istituzionali, ha monitorato la prevalenza di trattamento con GH, il consumo e la spesa delle specialità medicinali.

I pazienti trattati con GH sono stati 162 (solo residenti, esclusi gli stranieri temporaneamente presenti e mobilità) di cui 124 pazienti in età evolutiva (0 – 18 anni) e 37 pazienti in età adulta (> 18 anni) (Tabella 1). In Tabella 2 sono riportati i pazienti trattati con GH divisi per genere.

Tabella 1. Soggetti in trattamento con GH in Regione Basilicata. Anno 2021

Fasce di età	Pazienti (n.)	Popolazione residente	Prevalenza*1000 abitanti
Età Evolutiva (0-18 anni)	124	84.589	1,40
Adulto (> 18 anni)	38	454.984	0,08

Tabella 2. Soggetti in trattamento con GH divisi per genere in Regione Basilicata. Anno 2021

Fasce di età	Pazienti (n.)	Maschi (n.)	Femmine (n.)
Età Evolutiva (0-18 anni)	124	69	55
Adulto (> 18 anni)	38	23	15

I pazienti nuovi trattati (6 mesi antecedenti la prima confezione senza alcuna prescrizione con minimo 2 confezioni ricevute) in Regione Basilicata risultano essere 25 (Tabella 3).

Tabella 3. Soggetti nuovi trattati con GH divisi per genere in Regione Basilicata. Anno 2020

Fasce di età	Pazienti (n.)	Maschi (n.)	Femmine (n.)
Età Evolutiva (0-18 anni)	19	14	5
Adulto (> 18 anni)	6	4	2

Per l'anno 2021, la spesa per la terapia con GH è stata di €1.511.749,96; DDD (*Defined Daily Dose*) totali: 56.552,70.

I valori comprendono sia la distribuzione in convenzionata che la Distribuzione Per Conto (DPC) (Tabella 4) (3).

Tabella 4. Modalità di dispensazione del GH in Regione Basilicata. Anno 2021

Modalità di dispensazione	Prescrizioni	Pezzi	Spesa	DDD totali
Convenzionata	197	373	159.845,24	5.897,10
DPC	1949	3637	1.351.904,72	50.655,60

Attività autorizzativa

In accordo con quanto stabilito dalla Nota 39 dell’Agenzia Italiana del Farmaco (4), anche nel 2021 la Commissione Regionale per il GH effettua un monitoraggio dell’attività dei Centri prescrittori, valutando l’appropriatezza prescrittiva con particolare attenzione agli eventuali eventi avversi.

Bibliografia

1. Regione Basilicata. Dipartimento salute, sicurezza e solidarietà sociale, servizi alla persona e alla comunità. Deliberazione di Giunta Regionale 2297 del 29 dicembre 2009. Istituzione Commissione Regionale per il monitoraggio dell’appropriatezza d’uso dell’ormone somatotropo, ai sensi della Nota AIFA 39 - Determina AIFA del 4 gennaio 2007.
2. Regione Basilicata. Dipartimento politiche della persona - Ufficio prestazioni assistenziali e farmaceutico. Determinazione Dirigenziale 13AQ.2017/D.00701 del 23/11/2017. Oggetto: Delibera della Giunta della Regione Basilicata 2297 del 29/12/2009 - nomina della Commissione Regionale per il monitoraggio dell’appropriatezza dell’uso dell’ormone somatotropo.
3. Regione Basilicata. Dipartimento politiche della persona. Deliberazione di Giunta Regionale 767 del 5 novembre 2020. Distribuzione Per Conto Dei Farmaci A PHT e Dispensazione Presidi per Diabetici. Rimodulazione Accordo. Disponibile all’indirizzo: https://www.regione.basilicata.it/giunta/files/docs/DOCUMENT_FILE_3071307.pdf.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell’Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.

PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO

Silvia Longhi (a), Sarah Rabbiosi (a), Katia Sangermano (b)

(a) *Unità Operativa di Pediatria, Ospedale provinciale di Bolzano, Bolzano*

(b) *Direzione Sanitaria del Comprensorio Sanitario di Bolzano, Bolzano*

La Commissione Provinciale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone* o ormone della crescita) è stata istituita dalla provincia autonoma di Bolzano con DGP n. 1183/2007 (1) e con delibera del Direttore Generale n. 59 del 4/2/2020 è stata rinnovata e, pertanto, da tale data risulta così composta:

- Dott.ssa Silvia Longhi, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale provinciale di Bolzano;
- Dott.ssa Sarah Rabbiosi, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale provinciale di Bolzano;
- Dott.ssa Katia Sangermano, farmacista presso la Direzione Sanitaria del Comprensorio Sanitario di Bolzano.

Attività valutativa

Nel corso del 2021, dall'incrocio dei dati di prescrizione con quello di tutti i piani terapeutici pervenuti, risulta che sono in trattamento con GH 143 soggetti: di questi circa il 19% risiede in provincia di Trento. Tutti i pazienti sono seguiti presso l'endocrinologia e l'endocrinologia pediatrica dell'Ospedale di Bolzano, unico centro accreditato a livello provinciale per la prescrizione di GH.

Attività autorizzativa

Nel 2021 la Commissione per il GH non ha mai necessitato di riunirsi in quanto non è stata fatta alcuna richiesta di autorizzazione al trattamento con ormone della crescita *off-label*, vale a dire non compresi nelle indicazioni del farmaco oppure fuori Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (2).

Bibliografia

1. Provincia Autonoma di Bolzano. Deliberazione della Giunta Provinciale 1183 del 10 aprile 2007. Impiego *off-label* di medicinali.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.

REGIONE CALABRIA

Marianna Veraldi, Simona Angela Mirarchi, Rita Francesca Scarpelli
Settore 3 Assistenza Farmaceutica, Assistenza Integrativa e Protesica, Farmacie Convenzionate, Educazione all'uso consapevole del Farmaco, Dipartimento Tutela della Salute, Servizi Sociali e Socio Sanitari, Regione Calabria, Catanzaro

La Regione Calabria, con il DCA n. 164/2018 (1), ha provveduto a uniformare l'assistenza sanitaria a livello regionale, aumentare il livello di appropriatezza e a razionalizzare la spesa farmaceutica, grazie alla riorganizzazione della rete ospedaliera e all'individuazione dei Centri autorizzati alla diagnosi e al rilascio di piano terapeutico e alla prescrizione di specifici principi attivi.

Nello specifico, durante l'anno 2020, è stata effettuata una ricognizione dei Centri prescrittori dell'ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone*, GH o somatropina), chiedendo alle direzioni delle aziende del Servizio Sanitario Regionale (SSR) di confermare la presenza all'interno delle proprie strutture di un Centro autorizzato alla prescrizione dell'ormone somatotropo (secondo quanto stabilito con DCA n. 164/2018 (1) e ss.mm.), certificando la rispondenza del Centro ai requisiti stabiliti nel DCA n. 164/2017 (2) e indicando le referenze dei clinici operanti all'interno dei suddetti Centri. In Tabella 1 sono riportati i Centri prescrittori dell'ormone somatotropo.

Tabella 1. Centri autorizzati alla prescrizione di GH della Regione Calabria

Provincia	Università/Ospedale	Centro/UO
Cosenza	AO "Annunziata"	UOC Pediatria
	PO Cetraro-Paola	UOC Pediatria
	PO Castrovillari	SOC Pediatria
	PO Corigliano-Rossano	SOC Pediatria e ASS Neonatale
Crotone	PO Crotone	UOC Pediatria
Catanzaro	AO "Pugliese-Ciaccio"	SOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche e della Nutrizione
		Auxoendocrinologia SOC Pediatria
	AOU "Mater Domini"	UOC Pediatria
		UOC Endocrinologia
Reggio Calabria	PO Lamezia Terme	UOC Pediatria
	Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli"	UOC Pediatria
		UOC Diabetologia ed Endocrinologia
	PO Locri	SOC Pediatria e Neonatologia

AO: Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **PO:** Presidio Ospedaliero; **SOC:** Struttura Operativa Complessa; **UOC:** Unità Operativa Complessa

Alla fine del 2020 con Nota n. 427568/2020 (3), nell'obiettivo di implementare il Registro Nazionale degli Assuntori Ormone della Crescita (RNAOC), si è stabilito che al momento della redazione del piano terapeutico, il prescrittore inserisca, in alto a sinistra, pena l'invalidazione del piano, il numero di registrazione del paziente nel registro. Tale Determinazione ha portato, nel corso del 2021 a un aumento del numero di prescrizioni inserite nel RNAOC, passando da 14

diagnosi inserite nel 2020 a 65 nel 2021. Al riguardo persistono le difficoltà dei Centri prescrittori di registrare nel registro i pazienti già in terapia.

Al contempo è stata avviata la procedura per il rinnovo della Commissione Regionale per il GH di cui al DD n. 7752/2006 (4). L'iter si è concluso nei primi mesi del 2021 con la costituzione della nuova Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita con Decreto n. 3211/2021 (5). La Commissione per il GH è costituita da componenti che rappresentano tutte le aziende del SSR che annoverano un Centro prescrittore per l'ormone somatotropo.

Attività valutativa

Dall'analisi dei dati presenti nel RNAOC, nel 2020 sono state formulate 14 diagnosi da parte dei Centri prescrittori regionali, nel corso dell'anno 2021 nel RNAOC si rilevano 65 prescrizioni (Tabella 2).

Tabella 2. Prescrizioni inserite nel 2021 dai Centri prescrittori della Regione Calabria

Università/Ospedale	Centro/UO	Pazienti (n.)
AO "Annunziata"	UOC Pediatria	0
PO Cetraro-Paola - ASP Cosenza	UOC Pediatria	3
PO Castrovillari - ASP Cosenza	SOC Pediatria	0
PO Corigliano-Rossano - ASP Cosenza	SOC Pediatria e ASS Neonatale	4
PO Crotone - ASP Crotone	UOC Pediatria	0
AO "Pugliese-Ciaccio"	SOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche e della Nutrizione	40
	Auxoendocrinologia SOC Pediatria	17
AOU "Mater Domini"	UOC Pediatria	1
	UOC Endocrinologia	0
PO Lamezia Terme - ASP Catanzaro	UOC Pediatria	0
Grande Ospedale Metropolitan "Bianchi Melacrino Morelli"	UOC Pediatria	0
	UOC Diabetologia ed Endocrinologia	0
PO Locri - ASP Reggio Calabria	SOC Pediatria e Neonatologia	0
Totale		65

ASP: Azienda Sanitaria Provinciale; **AO:** Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliero-Universitaria **PO:** Presidio Ospedaliero; **UO:** Unità Operativa; **SOC:** Struttura Operativa Complessa; **UOC:** Unità Operativa Complessa

Le diagnosi inserite nel RNAOC sono le seguenti:

- età evolutiva - bassa statura da deficit di GH (GHD) (con diversi quadri clinici)
- età evolutiva - deficit staturale in pazienti con sindrome di Turner dimostrata citogeneticamente
- età di transizione - panipopituitarismo o ipopituitarismo con 3 o più deficit.

Non si registra, dai dati amministrativi relativi alla dispensazione delle ricette, un aumento significativo del numero di pazienti dal 2020 al 2021 (incremento dello 0,01%).

Al contempo nel 2021 si registra una riduzione della spesa per l'acquisto dei farmaci a base di somatotropina pari al 24% a fronte di un numero di pazienti e di ricette spedite pressoché immutato.

Tale riduzione di spesa è riconducibile alle procedure di gara concluse per l'ormone della crescita attraverso la stipula di un accordo quadro con le aziende produttrici di specialità medicinali a base di somatotropina.

Nel corso dell'anno 2022 è stata avviato il percorso per l'implementazione dei piani terapeutici on line sulla piattaforma di gestione della Distribuzione Per Conto (DPC), la prima molecola che sarà interessata da tale progettualità è la somatropina.

Con tale azione che rientra tra gli obiettivi del settore farmaceutico regionale si punta a un maggior controllo sulle prescrizioni, garantendo appropriatezza prescrittiva ed evitando usi impropri del farmaco.

Nella predisposizione del piano terapeutico informatico da inserire sulla piattaforma informatica web, il settore farmaceutico si avvarrà della collaborazione della Commissione per il GH.

Nel corso del 2021, la registrazione sul RNAOC è nettamente inferiore rispetto ai pazienti che sul territorio regionale ricevono specialità medicinali a base di ormone somatotropo come si evince, considerando i dati della DPC derivanti dalla lettura delle ricette del SSR spedite nelle farmacie private convenzionate presenti sul territorio. In Tabella 3 sono riportati i pazienti trattati con GH da gennaio a dicembre 2021, utilizzando i dati provenienti dalla piattaforma informatica WebDPC.

Tabella 3. Pazienti trattati con GH nella Regione Calabria da gennaio a dicembre 2021 (dati WebDPC)

Azienda Sanitaria Provinciale	Pazienti (n.)
Cosenza	451
Crotone	81
Catanzaro	137
Reggio Calabria	129
Vibo Valentia	51
Totale	849

Attività autorizzativa

Le richieste di autorizzazione al trattamento con l'ormone somatotropo fuori indicazione, sono presentate alla Commissione Regionale dai Centri prescrittori tramite un modulo predisposto dalla stessa Commissione, la quale, esamina i valori auxologici, la clinica e il ragionevole beneficio connesso alla terapia con GH ed esprime il proprio parere. Inoltre, dopo eventuale autorizzazione, al fine di poter valutare la prosecuzione della cura, i Centri prescrittori, a cadenza semestrale, sono tenuti a inviare alla Commissione una relazione clinica di follow-up, documentando i risultati ottenuti con la terapia. La Commissione Regionale nel 2021, in modalità on line a causa delle limitazioni imposte dall'emergenza sanitaria legata alla pandemia da SARS-CoV-2, ha espresso parere favorevole su quattro casi clinici per un trattamento fuori Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (6) e ha valutato positivamente la prosecuzione di cura per due pazienti a seguito dell'esame dei dati di follow-up inviati dai Centri prescrittori con cadenza semestrale.

Bibliografia

1. Regione Calabria. Decreto del Commissario ad acta 64 del 6 agosto 2018. Revisione DCA 127/2015 - P.O. 2013-2015 - PROGRAMMA 17.4.2 – Revisione Centri autorizzati alla diagnosi e al rilascio di

- Piano terapeutico e dei centri autorizzati alla prescrizione di specifici principi attivi. Piano Operativo 2016-2018 - Piano 2.4.1.3, azione n. 1.
2. Regione Calabria. Decreto del Commissario ad acta 164 del 13 dicembre 2017. Approvazione dei Requisiti Minimi per l'Individuazione dei Centri prescrittori dell'Ormone Somatotropo. *Bollettino Ufficiale della Regione Calabria* 128 del 19 dicembre 2017.
 3. Regione Calabria. Dipartimento Tutela della Salute e Servizi Sociali e Socio Sanitari. Nota n. 427568 del 29 dicembre 2020 "DCA n. 164/2018 - Centri autorizzati alla diagnosi e al rilascio di Piano terapeutico e dei centri autorizzati alla prescrizione di specifici principi attivi - Integrazioni".
 4. Regione Calabria. Decreto n. 7752 del 21 giugno 2006. Nota AIFA 39 - Istituzione Commissione Regionale e Registro Ormone Somatotropo. *Bollettino Ufficiale della Regione Calabria* 15- Parte I e II - del 16 agosto 2006. Supplemento straordinario 1 del 22 agosto 2006.
 5. Regione Calabria. Decreto n. 3211 del 29 marzo 2021. Commissione Regionale per la Sorveglianza Epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei Trattamenti con Ormone della Crescita. *Bollettino Ufficiale della Regione Calabria* 27- Parte II - del 9 aprile 2021.
 6. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.

REGIONE CAMPANIA

Rosamaria Iommelli (a), Mariangela Mercaldo (b), Annalisa Di Giorgio (b), Mariantonio Costanzo (a), Ugo Trama (a)

a) *Unità Operativa Dipartimentale 06 Politica del farmaco e dispositivi, Direzione Generale Tutela della salute, Regione Campania, Napoli*

b) *Azienda Sanitaria Locale di Caserta, Portale SANIA.R.P., Regione Campania, Caserta*

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone*, GH o somatropina) è stata istituita con DGRC n. 393/2017 (1).

Con tale DGRC è stato demandato al Presidente della Giunta Regionale la nomina dei componenti della Commissione GH, previa istruttoria da parte della Direzione Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale.

I componenti della Commissione sono stati, quindi, nominati con Decreto del Presidente della Regione n. 47/2019 (2) e risultano invariati nel 2021.

Attività valutativa

Nel corso del 2021, l'attività della Commissione per il GH si è concentrata in particolar modo su:

- ricognizione, in collaborazione con i gestori della piattaforma informatica regionale SANI.ARP (SANItà a centralità dell'Assistito e della Risposta Prescrittiva), di tutti i Centri prescrittori della Regione e monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone GH;
- adesione dei Centri prescrittori della Regione Campania al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC);
- coordinamento dei Centri prescrittori mediante la predisposizione di note di indirizzo.

A fine anno 2021, i pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di GH sono stati complessivamente 1809, di cui il 60% di genere maschile e il 40% di genere femminile.

Si conferma, anche per l'anno 2021, un analogo andamento prescrittivo del GH in funzione dell'età, interessando soggetti pediatrici (fascia 3-16 anni) nel 66,3% dei casi. Il numero complessivo di prescrizioni di farmaci a base di somatropina per l'anno 2021 è stato 4109 (di cui il 5,8% ha riguardato pazienti *naïve* e il 94,8% pazienti in prosecuzione cura).

La percentuale di prescrizione del biosimilare Omnitrope, rispetto a tutte le altre somatotropine, è stata del 26,8% e per i pazienti in prosecuzione terapia del 19,1%. La spesa complessiva per i farmaci a base di somatropina per l'anno 2021 è risultata pari a 8.156 euro.

Nel 2021 la Regione Campania ha aderito al RNAOC, comunicando al Registro tutte le strutture cliniche della Regione autorizzate alla prescrizione di farmaci a base di somatropina al fine di consentire, da parte dell'amministratore della piattaforma, l'accreditamento di tali strutture e la creazione dei profili di accesso per i clinici a queste affiliati e per il referente regionale.

Successivamente, con la collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità, sono stati effettuati incontri di formazione, da remoto, con i clinici al fine di illustrare le funzionalità del Registro.

Attività autorizzativa

Le richieste di autorizzazione al trattamento con l'ormone somatotropo sono presentate alla Commissione Regionale dai Centri prescrittori tramite il format predisposto dalla stessa Commissione, la quale, esaminati i valori auxologici, la clinica e il beneficio connesso alla terapia con GH, esprime il proprio parere.

Da sottolineare che nel format predisposto dalla Commissione, nella sezione dedicata alla prescrizione, è necessario indicare la motivazione di eventuali condizioni cliniche, esigenze particolari di somministrazione o di conservazione del farmaco che impediscono l'uso del biosimilare o del farmaco a costo/terapia più basso secondo quanto previsto dalla normativa regionale vigente (DCA n.66/2016 e ss.mm.) (3).

La valutazione delle istanze avviene tramite scambio di e-mail tra i componenti della Commissione, garantendo in tal modo un tempestivo rilascio del parere. Nel corso dell'anno 2021 non risulta pervenuta alcuna richiesta specifica da parte di centri clinici.

Bibliografia

1. Regione Campania. Delibera della Giunta della Regione Campania 393 del 4 luglio 2017. Commissione regionale di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo o GH (Growth Hormone). *Bollettino Ufficiale della Regione Campania* 55 del 10 luglio 2017.
2. Regione Campania. Decreto Presidenziale 47 del 28 marzo 2019. Costituzione Commissione regionale di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo o GH (Growth Hormone) in esecuzione alla DGRC 393 del 4 luglio 2017.
3. Regione Campania. Decreto del Commissario ad Acta 66 del 8 luglio 2016. Misure di incentivazione dei farmaci a brevetto scaduto e dei biosimilari. Monitoraggio delle prescrizioni attraverso la piattaforma Sani.ARP. *Bollettino Ufficiale Regionale Regione Campania* 46 del 11 luglio 2016.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Ilaria Mazzetti, Anna Maria Marata

Servizio Assistenza Territoriale, Regione Emilia-Romagna, Bologna

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH), prorogata fino al terzo mese successivo al termine dello stato di emergenza sanitaria da SARS-CoV-2 (1), ha proseguito il suo mandato riunendosi quattro volte in modalità di videoconferenza.

La composizione della Commissione GH è rimasta, pertanto, invariata con la nomina di dodici professionisti afferenti alle Aziende Sanitarie della Regione (specialisti in pediatria e in endocrinologia, un farmacista) oltre al coordinatore della Commissione Regionale del Farmaco e alla segreteria scientifica (un referente regionale e un farmacista) dell'Area Farmaco del Servizio Assistenza Territoriale della Regione Emilia-Romagna.

Attività valutativa

L'ultimo aggiornamento dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH è riportato nella Determinazione n.10325/2018 (2). In totale sono stati individuati 26 Centri prescrittori, di cui 12 di pediatria e 14 di endocrinologia dell'adulto.

I dati di consumo e spesa per il GH rilevati nei flussi amministrativi regionali dell'assistenza farmaceutica si sono mantenuti sostanzialmente in linea con quanto già osservato nel precedente anno.

Nell'anno 2021 il farmaco è stato erogato a 1.301 pazienti residenti, di cui 1.039 (80%) in età evolutiva (0-17 anni) e 262 (20%) in età adulta. Rispetto al 2020, la prevalenza di trattamento presenta un lieve incremento, pari a +1,34% nell'età evolutiva ed è rimasta invariata nell'età adulta (Tabella 1).

Tabella 1. Soggetti in trattamento con GH in Regione Emilia-Romagna. Anno 2021

Fasce di età	Pazienti (n.)	Popolazione residente	Prevalenza *1000 abitanti	Variazione vs. 2020 (%)
Età Evolutiva (0-17 anni)	1.039	688.527	1,51	+1,34
Adulto (≥ 18 anni)	262	3.771.339	0,07	-
Totale	1.301	4.459.866	-	-

La spesa per la terapia con GH pari a 4,45 milioni di euro ha registrato una riduzione del -12,5%, a fronte di una sostanziale invarianza dei consumi (+0,2%). I consumi complessivi di GH osservati hanno registrato una lieve flessione dell'uso del farmaco biosimilare (47% nel 2021 vs 49% nel 2020) e un incremento del farmaco brand (24% nel 2021 vs 19% nel 2020) con il miglior rapporto costo/opportunità per effetto della nuova gara regionale avviata nel 2021.

Con specifica nota indirizzata ai Centri prescrittori regionali (3), nel 2020 la Commissione ha dato indicazioni per favorire l'uso del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) per la prescrizione di GH sia nell'ambito dell'età evolutiva che dell'adulto.

Nel 2021 i pazienti con prescrizioni inserite nel RNAOC da parte dei Centri prescrittori regionali sono stati complessivamente 940, di cui 845 (90%) per residenti, con un incremento dell'11% rispetto al 2020. Tuttavia, l'attività di utilizzo del registro, che riguarda il 65% dei soggetti residenti a cui il farmaco è stato prescritto da un Centro di riferimento regionale, presenta margini di miglioramento e la sensibilizzazione sarà mantenuta anche per il prossimo anno.

Attività autorizzativa

La Commissione Regionale per il GH ha proseguito l'attività di valutazione delle nuove richieste di trattamento con ormone della crescita nei bambini con bassa statura e normale secrezione di GH e dei follow-up dei casi autorizzati, secondo le modalità già in essere e descritte nel Rapporto ISTISAN 20/31 e 21/26 (4, 5). Nella Tabella 2 sono riportati alcuni dati di sintesi relativi all'attività autorizzativa svolta nel 2021.

Tabella 2. Attività autorizzativa svolta dalla Commissione Regionale GH della Regione Emilia-Romagna. Anno 2021

Nuovi casi valutati	n.	%
Casi presentati da Centri regionali	11	100
Casi presentati da Centri extraregionali	0	0
<i>Diagnosi</i>		
Bassa statura in assenza di deficit di GH	7	64
Bassa statura in assenza di deficit di GH in pazienti con sindrome/anomalia genetica	4	36
<i>Genere</i>		
Pazienti Femmine	5	45
Pazienti Maschi	6	55
<i>Età pazienti (anni)</i>		
Mediana	9	-
Minima	5,7	-
Massima	12,6	-
<i>Pareri espressi dalla Commissione</i>		
Pareri positivi*	9	82
Pareri negativi	2	18
Schede follow-up esaminate	61	-

* di cui 1 dopo aggiornamento della documentazione e ripresentazione della richiesta di trattamento

Bibliografia

1. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. Determinazione n. 22769 del 18 dicembre 2020 "Proroga della Commissione regionale ormone della crescita fino al terzo mese successivo al termine dello stato di emergenza sanitaria da Covid-19".
2. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. Determinazione n. 10325 del 27 giugno 2018 "Aggiornamento dei centri regionali autorizzati alla prescrizione dei

Rapporti ISTISAN 21/26 53 farmaci con piano terapeutico in coerenza con le decisioni della Commissione Regionale del Farmaco a maggio 2018”.

3. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. Servizio Assistenza Territoriale - Area Governo del farmaco e dei Dispositivi Medici. Nota PG/2020/0039366 del 20/01/2020 “Impiego del Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita per la registrazione dei pazienti in terapia e la redazione del Piano Terapeutico”.
4. Regione Emilia-Romagna. Mazzetti I, Silvani MC, Marata AM “Commissioni regionali per il GH - Regione Emilia-Romagna” In: 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 (2019)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/31). p. 73-5.
5. Mazzetti I, Marata AM. Commissioni regionali per il GH - Regione Emilia-Romagna. In: 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 (2020)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISTISAN 21/26). p. 51-53.

REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA

Chiara Roni (a), Gianluca Tornese (b)

- a) *Struttura Semplice di Endocrinologia, diabetologia e altre malattie del metabolismo, Struttura Complessa Universitaria di Clinica Pediatrica, IRCCS materno-infantile “Burlo Garofolo”, Trieste*
 b) *Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità, Servizio assistenza farmaceutica, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Trieste*

La Commissione Regionale per il GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o somatropina) del Friuli Venezia Giulia (FVG), istituita con Decreto del Direttore Centrale Salute n. 15/2015 (1), è stata rinnovata nell'agosto 2018 con Decreto del Direttore Centrale n. 1149/2018 (2) ed è attualmente costituita da 8 componenti: 4 referenti di centri pediatrici, 3 referenti di centri di endocrinologia dell'adulto, 1 rappresentante della Regione (Direttore del Servizio Pianificazione, controllo, economia sanitaria e assistenza farmaceutica della Direzione Centrale salute, politiche sociali e disabilità).

Nel corso del 2021, la Commissione Regionale si è riunita una volta, in data 29 giugno 2021 (per via telematica a causa del perdurare della pandemia da SARS-CoV-2). Nel mese di febbraio, inoltre, la Commissione si è espressa attraverso parere telematico relativamente all'autorizzazione di nuovi casi e prosecuzione di casi già in trattamento, per le indicazioni fuori Nota 39 (3) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Nella seconda parte del 2021 è entrata in vigore la graduatoria della nuova gara regionale (accordo quadro) dell'Azienda Regionale per il Coordinamento della Salute, che prevede 3 specialità (biosimilare + altre 2 specialità) liberamente prescrivibili per i nuovi pazienti, mentre per le altre specialità la scelta deve essere motivata nel piano terapeutico, nel campo di testo a fianco alla diagnosi.

Per garantire la massima aderenza alla terapia con ormone della crescita, nelle Linee di Gestione del Servizio Sanitario Regionale (SSR) 2021 (4), è stato inserito un obiettivo specifico (7.5 *Gestione delle terapie con ormone della crescita*), che prevede l'attivazione di un team aziendale (composto almeno da un medico e un infermiere) presso ciascun Ente del SSR sede di Centro prescrittore della somatropina, che garantisca la formazione dei nuovi pazienti e caregiver al corretto uso degli autoiniettori per la somministrazione dell'ormone della crescita presenti nella graduatoria dell'accordo quadro regionale.

Attività valutativa

Nel corso del 2021, la Commissione si è riunita una volta, in data 29 giugno 2021 (per via telematica a causa del perdurare della pandemia da SARS-CoV-2).

Dall'analisi dei piani terapeutici informatizzati regionali è emerso che nel 2021 ci sono state complessivamente 42 prescrizioni di nuovi piani terapeutici informatizzati (prime prescrizioni) a fronte di 45 nel 2020, 47 nel 2019 e 35 nel 2018.

Complessivamente i piani terapeutici informatizzati per somatropina realizzati nel FVG durante il 2021 sono stati 331 (di cui l'83% redatti dall'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) pediatrico), a fronte di 328 nel 2020, 268 nel 2019 e 154 nel 2018. L'aumento sembra legato al sempre maggiore utilizzo dei piani terapeutici informatizzati, che hanno ormai sostituito completamente quelli cartacei.

Il 70,3% dei piani redatti ha riguardato pazienti residenti in FVG.

La percentuale di prescrizione del biosimilare è passata dal 47,4% del 2018 al 54,7% del 2021.

Dall'analisi dei consumi dei farmaci erogati nei diversi canali distributivi, nel 2021 si è osservata una spesa complessiva di 1.352.831 € per l'erogazione di 72.856 mg di somatropina. Rispetto al 2020, si registrano un aumento del 6,0% nei mg erogati con una contestuale riduzione del -9,8% nella spesa. Il costo medio a mg è passato da 21,84 € nel 2020 a 18,57 € nel 2021.

Il biosimilare risulta il farmaco maggiormente erogato (39% dei mg totali nel 2021, 30% nel 2020).

Attività autorizzativa

Nel mese di febbraio 2021 la Commissione GH si è espressa attraverso parere telematico relativamente all'autorizzazione di nuovi casi (1 caso) e alla prosecuzione dei casi già in trattamento (4 casi), per le indicazioni fuori Nota AIFA 39. Tutte e 5 le richieste sono state autorizzate.

Nel corso della riunione del 29 giugno 2021, la Commissione ha avviato l'attività di revisione dei centri autorizzati alla prescrizione, definiti con la DGR n. 754/2021 (5). Nella seconda metà del 2021 la Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità - Assistenza farmaceutica ha inviato a tutti gli Enti del SSR un questionario, volto a mappare gli aspetti di assistenza, strumentali e organizzativi dei Centri, la numerosità della casistica a loro incarico e l'attività di ricerca scientifica e didattica svolta. Nel corso del 2022 è in programma l'aggiornamento della DGR n. 754/2021 (5).

Bibliografia

1. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Istituzione della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone della crescita. Decreto n. 15/SPS del 16/04/2015.
2. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Rinnovo della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone della crescita. Decreto n. 1149/SPS del 10/08/2018.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.
4. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. LR 22/2019, art 50 – Linee annuali per la gestione del Servizio Sanitario Regionale – Anno 2021 – Approvazione preliminare. DGR n. 144 del 05/02/2021.
5. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Individuazione dei centri per la prescrizione dell'ormone somatotropo ai sensi della Determina AIFA del 26.11.2009. DGR n. 754 del 21/04/2010.

REGIONE LAZIO

Greco Giovanna, Giannini Chiara, Valeria Desiderio
Farmacovigilanza, Regione Lazio, Roma

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH), istituita con Determinazione n. B04195/2013 (1), rinnovata con Determinazione n. G04380/2019 (2), integrata con Determinazione n. G16745/2019 (3), è tuttora in corso di rinnovo.

La Commissione uscente ha, tuttavia, nel corso dell'anno 2021 svolto l'attività valutativa e soprattutto autorizzativa riguardo l'uso dell'ormone della crescita in pazienti che, pur in assenza di deficit ormonale, presentino le caratteristiche clinico auxologiche del punto 1 della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (4).

La valutazione delle richieste di trattamento viene svolta attraverso scambio di e-mail tra i componenti della Commissione GH, per ridurre i tempi di rilascio del parere.

Nel corso dell'anno 2021, risultano pervenute 5 richieste da parte dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH, per le quali la Commissione ha espresso parere positivo, con la condizione di effettuare un controllo di efficacia a sei mesi e richiesta di invio dei dati auxologici.

Attività valutativa

Dall'analisi delle prescrizioni riferite all'anno 2021 emergono i seguenti dati. Sui piani terapeutici attivi nel 2021 il 10,13% sono prescrizioni effettuate da strutture extraregionali ad assistiti residenti nel Lazio.

I maggiori Centri prescrittori fuori regione, intesi come numero di pazienti seguiti sul totale dei pazienti trattati fuori dalla Regione Lazio, risultano essere: l'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (AOUP) (17,59%), la Clinica pediatrica dell'Ospedale policlinico di Chieti (9,98%), la Clinica pediatrica dell'Azienda Ospedaliera ASL 1 L'Aquila (9,40%), seguiti dall'Istituto G. Gaslini di Genova (8,92%), dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer Firenze (7,47%), dall'Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed (7,23%) e dall'ASL 1 Avezzano Sulmona L'Aquila (6,99%) (Figura 1).

I maggiori Centri prescrittori della Regione Lazio, intesi come numero di pazienti seguiti sul totale dei pazienti trattati dai Centri prescrittori della Regione Lazio, risultano essere: l'IRCCS Bambino Gesù (50,96%), il Policlinico Gemelli (15,79%), il Policlinico Umberto I (13,56%), seguiti dal dall'Ospedale S. Eugenio (10,23%) e dall'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini (6,10%) (Figura 2).

La patologia più diffusa è il deficit da GH (52 %), seguito dall'ipopituitarismo idiopatico (10%).

Nel deficit da GH risulta maggiormente prescritto il farmaco Norditropin (28,72%), Humatrope (20,01%), seguito da Genotropin (15,65%), Omnitrope (13,24%) e Saizen (12,48%) (Figura 3).

Nell'ipopituitarismo idiopatico il farmaco più prescritto risulta il Norditropin (29,78%), seguito da Saizen (28,33%), Omnitrope (14,04%) e Humatrope (11,86%) (Figura 4).

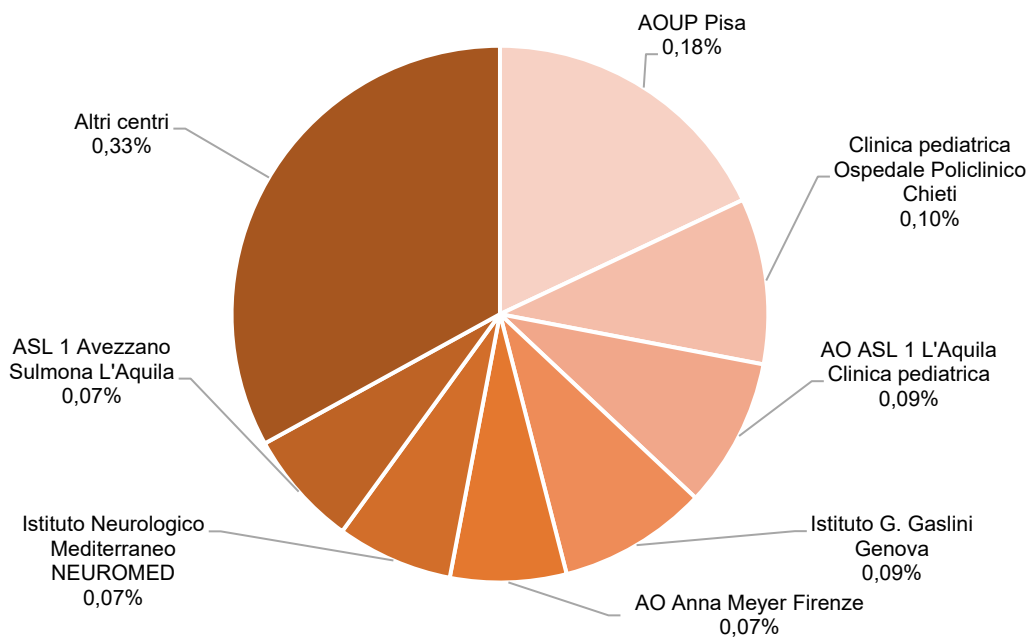


Figura 1. Percentuale di assistiti trattati nei diversi Centri prescrittori della Regione Lazio

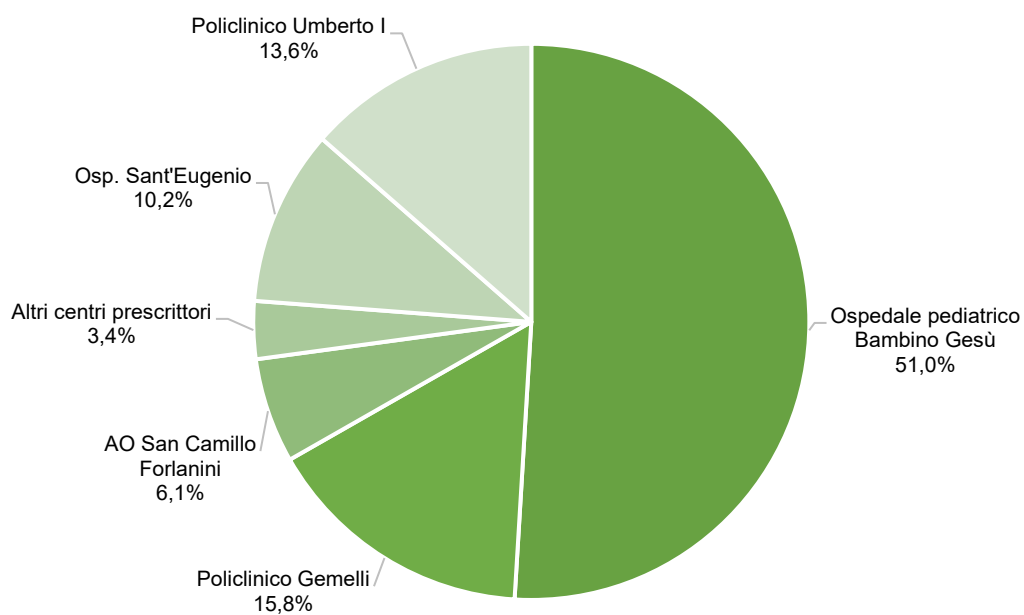


Figura 2. Percentuale di assistiti trattati nei diversi Centri prescrittori della Regione Lazio

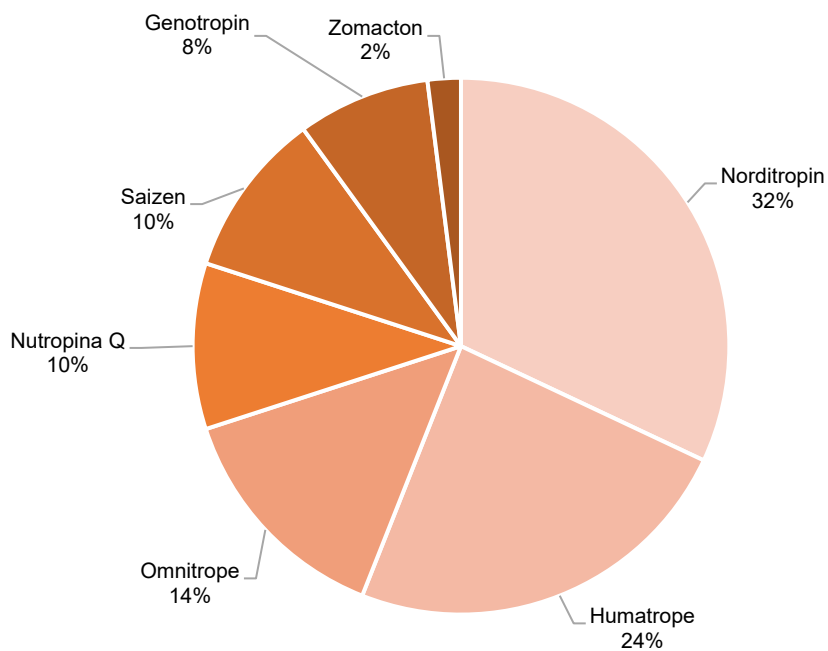


Figura 3. Farmaci maggiormente prescritti nel deficit di GH nella Regione Lazio

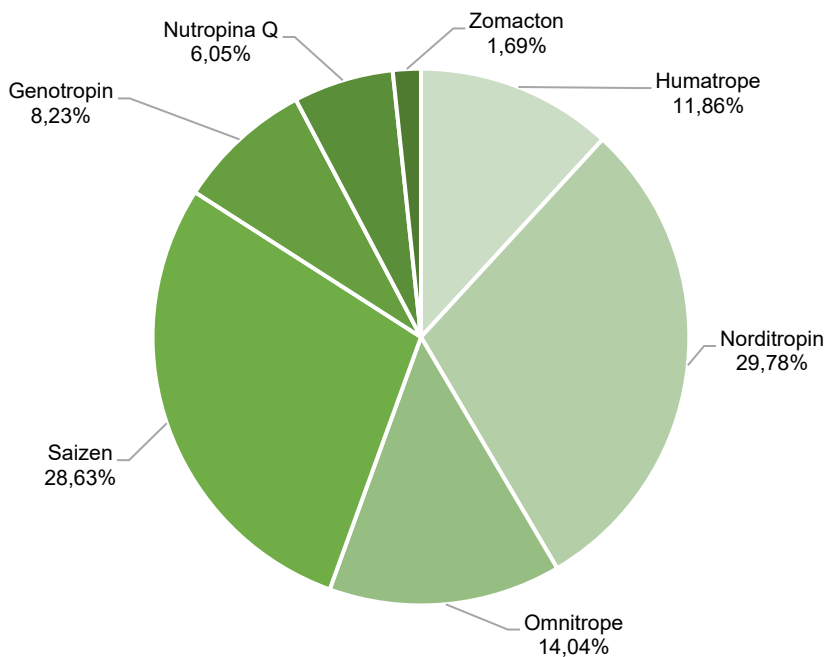


Figura 4. Farmaci maggiormente prescritti nell'ipopituitarismo idiopatico nella Regione Lazio

Nel 2021 si assiste a una leggera diminuzione dei consumi in termini di DDD (*Defined Daily Dose*), che passano da 350.076 nel 2020 a 238.459 nel 2021, con una conseguente diminuzione di spesa da € 3.959.065 nel 2020 a € 2.657.145 nel 2021, in linea con la riduzione del costo/DDD; quest'ultimo scende da € 11,31 nel 2020 a € 11,15 nel 2021 (fonte DWH: Data WareHouse) (Figura 5).

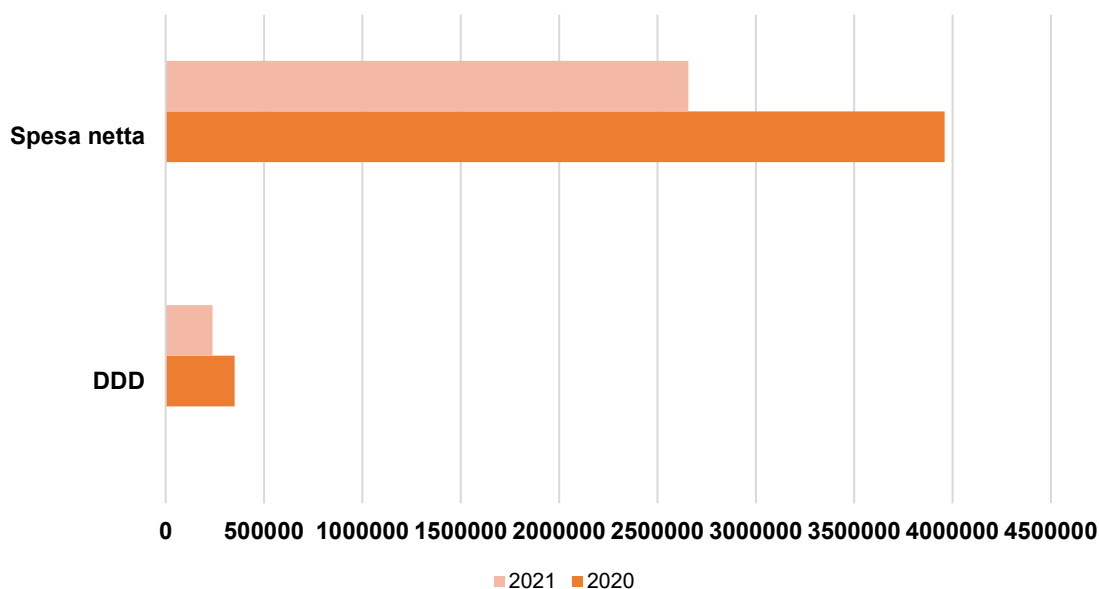


Figura 5. Confronto della spesa netta e dei consumi in termini di DDD tra l'anno 2020 e l'anno 2021

Bibliografia

1. Regione Lazio. Determinazione B04195 del 24 settembre 2013. Istituzione della commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo. Disposizioni inerenti alla prescrizione e dispensazione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla Nota AIFA 39. Aggiornamento elenco centri autorizzati. *Bollettino Ufficiale Regione Lazio* 81 del 1° ottobre 2013.
2. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione 10 aprile 2019, G04380 Nomina della Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo – Disposizioni inerenti alla prescrizione e dispensazione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla Nota AIFA 39. *Bollettino Ufficiale della Regione Lazio* 33 del 23 aprile 2019.
3. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione G16745 del 5 dicembre 2019. Modifica e integrazione della Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo - Determinazione G04380/2019.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.

REGIONE LOMBARDIA

Alba Pilotta (a), Ida Fortino (b), Alberto Strada (b)

(a) Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali Civili di Brescia, Regione Lombardia, Brescia

(b) Struttura Farmaco e Dispositivi Medici, Direzione Generale Welfare, Regione Lombardia, Milano

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone*, GH o somatropina) si è insediata in data 25 novembre 2010, a seguito di istituzione con DDG Sanità Regione Lombardia n. 10319/2010 (1) e successivamente rinnovata annualmente.

Il Decreto n. 8415/2020 (2) ha individuato la composizione della Commissione e la carica della stessa per un anno.

I componenti della Commissione sono i seguenti:

1. Dott.ssa Pilotta Alba, Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Spedali Civili di Brescia, presidente della Commissione;
2. Dott.ssa Fortino Ida, Regione Lombardia;
3. Dott. Baraldo Gedeone, ASST di Lecco;
4. Dott. Giacomozzi Claudio, ASST di Mantova;
5. Dott.ssa Giavoli Claudia, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico;
6. Dott. Lania Andrea, IRCCS Humanitas di Rozzano;
7. Dott.ssa Mameli Chiara, ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano;
8. Dott.ssa Deiana Manuela, ASST Sette Laghi;
9. Dott. Persani Luca, IRCCS Auxologico di Milano;
10. Dott.ssa Pozzobon Gabriella, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.

Il Decreto n. 8415/2020 ha ristabilito che la Commissione Regionale ha le seguenti finalità:

1. definizione delle modalità di autorizzazione per il trattamento con GH in soggetti in età evolutiva con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il background previsto nella Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (3) e con normale secrezione di GH;
2. collaborare con l'Istituto Superiore di Sanità in relazione alla sorveglianza epidemiologica mediante il Registro informatizzato dell'ormone della crescita;
3. monitoraggio e sorveglianza epidemiologica dell'utilizzo della somatropina, mediante il Registro informatizzato dell'ormone della crescita;
4. raccordo del Registro informatizzato dell'ormone della crescita con il registro delle malattie rare;
5. predisposizione di nuove linee guida per il corretto utilizzo dell'ormone della crescita.

La Commissione ha anche il compito di valutare, su richiesta della Direzione Generale Welfare (DGW) di Regione Lombardia, eventuali richieste di strutture che vorrebbero diventare centro accreditato per la prescrizione dell'ormone somatotropo (4).

Tali richieste devono soddisfare determinati criteri di numerosità della casistica, di presenza di medici specializzati, di strumentazione e organizzazione adeguata. Il parere della Commissione non è vincolante per la DGW.

A causa del perdurare dell'emergenza sanitaria da SARS-CoV-2 gli incontri della Commissione si svolgono da remoto, con invio ai componenti delle schede di richiesta di trattamento tramite e-mail almeno una settimana prima dell'incontro. I componenti della

Commissione discutono e approvano/respingono, a maggioranza dei presenti, le richieste di trattamento dopo discussione nell'incontro da remoto.

La Commissione comunica a Regione i trattamenti da autorizzare con comunicazione da inviare alla struttura richiedente e all'ATS (Agenzia per la Tutela della Salute) di residenza del paziente.

Nel 2021 sono pervenute all'attenzione della commissione 21 richieste di trattamento e sono state autorizzate 18 terapie con l'ormone somatotropo Tabella 1.

Tabella 1. Attività autorizzativa svolta dalla Commissione Regionale GH della Regione Lombardia. Anno 2021

Casi valutati	n.
Nuove richieste	21
Terapie approvate	13
Richieste respinte	8

Bibliografia

1. Regione Lombardia. Direzione Generale Sanità. Decreto 10319 del 13 ottobre 2010. Costituzione della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH).
2. Regione Lombardia. Direzione Generale Welfare. Decreto n. 8415 del 14 luglio 2019. Ricostituzione e aggiornamento della commissione regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH).
3. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.
4. Weber G, Medaglia M, Strada A. Regione Lombardia. In: 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 (2017)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. (Rapporti ISTISAN 18/13). p. 72-3.

REGIONE MARCHE

Luigi Patregnani (a), Andrea Marinozzi (b), Anna Maria Resta (c), Cristina Angeletti (d), Enrica Fabbrizi (e), Emanuela Andresciani (f), Valentino Cherubini (g), Giorgio Arnaldi (h), Giulio Lucarelli (i)

- a) *Assistenza Farmaceutica, Agenzia Sanitaria Regione Marche, Ancona*
- b) *Agenzia Sanitaria Regione Marche, Ancona*
- c) *Dipartimento di Politica del farmaco - Azienda Sanitaria Unica Regionale Marche, Ancona*
- d) *Unità Operativa di Pediatria, Azienda Sanitaria Unica Regionale AV2, Senigallia*
- e) *Unità Operativa di Pediatria, Azienda Sanitaria Unica Regionale AV3, Civitanova Marche*
- f) *Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona,*
- g) *Struttura Operativa Dipartimentale di Diabetologia Pediatrica - Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona*
- h) *Struttura Operativa Dipartimentale Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti, Ancona*
- i) *Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e Diabetologia - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Pesaro*

La precedente Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita, ormone somatotropo o somatropina), ha terminato il proprio mandato il 31 dicembre 2020 definito dal Decreto del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria (ARS) n. 87/2018 (1).

Quindi, la Regione Marche con note ns prot. nn. 13120, 13121 e 13122 del 14 dicembre 2020 ha richiesto all'Azienda Ospedali Riuniti di Ancona, all'Azienda Sanitaria Unica Regionale (ASUR) Marche e all'Azienda Ospedali Riuniti Marche Nord di fornire i nominativi per la realizzazione della nuova Commissione, per il biennio 2021-2022, tenendo in considerazione di rappresentare i Centri regionali per la prescrizione dell'ormone somatotropo dei pazienti in età evolutiva (0-18 anni di età) e dei pazienti in età adulta (>18 anni di età).

Gli enti citati hanno comunicato i rispettivi nominativi:

1. Azienda Ospedali Riuniti di Ancona (ns prot. n. 1244 del 4 febbraio 2021): Dott.ssa Emanuela Andresciani, Dott. Valentino Cherubini, Dott. Giorgio Arnaldi;
2. ASUR Marche (ns prot. 1259 del 5 febbraio 2021): Dott.ssa Anna Maria Resta, Dott.ssa Cristina Angeletti, Dott.ssa Enrica Fabbrizi;
3. Azienda Ospedali Riuniti Marche Nord (ns prot. 1052 del 1° febbraio 2021): Dott. Giulio Lucarelli.

Si indica, inoltre, il dott. Andrea Marinozzi, dirigente farmacista in utilizzo presso la posizione di funzione assistenza farmaceutica, come referente della segreteria scientifica, in considerazione che, tra i compiti a carico della Commissione, sono previste anche attività di monitoraggio e predisposizione di reportistiche periodiche che richiedono il supporto tecnico-professionale.

La nuova Commissione Regionale per il GH, in ottemperanza alla normativa nazionale e regionale vigente, Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (2) e Decreto del Direttore dell'ARS n. 87/2018 (1), svolgerà i seguenti compiti:

- a) collaborare con l'Istituto Superiore di Sanità alla sorveglianza epidemiologica della somatropina mediante il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita;
- b) proporre sistemi idonei al miglioramento dell'appropriatezza nella diagnosi e nella prescrizione della somatropina, con particolare riferimento ai farmaci biosimilari e a criteri di costo efficacia;

- c) predisporre rapporti periodici riportanti l'analisi dei consumi in termini di spesa e quantitativi e le informazioni relative a specifiche autorizzazioni di prescrizione;
- d) valutare i contenuti del monitoraggio, verificando l'efficacia e la sicurezza del trattamento e dell'attività dei Centri prescrittori in relazione a un'eventuale rivalutazione dei centri autorizzati sia per l'età evolutiva sia per l'età adulta;
- e) valutare le richieste regionali e extraregionali di trattamento a carico del Servizio Sanitario Nazionale nel rispetto della Nota AIFA 39 vigente (2).

Si propone, inoltre, che la Commissione resti in carica per due anni e che la partecipazione ai lavori della Commissione non dia diritto a compenso e che le spese di viaggio e di trasferta per la partecipazione ai lavori della Commissione siano a carico delle amministrazioni di appartenenza.

Tale commissione è stata istituita con Decreto n. 5/2021 (3).

La Commissione, durante l'attività 2021, oltre ai casi clinici valutati che vedremo alla fine di tale relazione, ha provveduto a comunicare ai Centri prescrittori Regionali GH l'aggiornamento della Nota 39 dell'AIFA (4) e gli esiti della gara per la Distribuzione per Conto (DPC) indetto dall'ASUR.

Nella Tabella 1 sono riportati i farmaci aggiudicati con gara ASUR nella Regione Marche. Con Nota prot. n. 8868 del 30/07/2021 è stato precisato che le ditte farmaceutiche che commercializzano i farmaci GENOTROPIN MINI, GENOTROPIN*GOQUICK, NUTROPINAQ e ZOMACTON a base di GH/somatropina non hanno partecipato alla gara per la DPC indetta dall'ASUR, quindi, tali farmaci saranno forniti fino all'esaurimento delle scorte giacenti presso il CODIN (Consorzio Distributori Intermedi).

I pazienti dovranno essere trasferiti a un altro farmaco a base di GH presente in DPC con il quale l'assistito possa continuare la terapia in modo continuo e certo.

Il passaggio a medicinali alternativi a base di GH non ha alcun effetto sull'efficacia e sulla sicurezza della terapia. Esaurite le scorte non potranno essere erogati in regime convenzionale (5).

Tabella 1. Farmaci a base di somatropina aggiudicati con gara ASUR nella Regione Marche

PA	Descrizione	Risultato gara	Prezzo/mg euro	Nota AIFA	Classe	ATC	Ditta
GH	Omnitrope	1° aggiudicatario	11,69	39	A/PHT	H01AC01	Sandoz
GH	Saizen	2° aggiudicatario	15,90	39	A/PHT	H01AC01	Merk Serono
GH	Humatrope	3° aggiudicatario	16,00	39	A/PHT	H01AC01	Eli Lilly
GH	Norditropin	3° aggiudicatario	16,00	39	A/PHT	H01AC01	Novo Nordisk

ASUR: Azienda Sanitaria Unica Regionale

Inoltre, si fa presente che il clinico prescrittore dovrà redigere un nuovo piano terapeutico ma non sarà più necessario effettuare la dichiarazione/motivazione personalizzata per la sostituzione farmaco.

Nella Tabella 2 sono indicati i farmaci a base di GH in distribuzione per conto.

I servizi farmaceutici ospedalieri e territoriali sono a disposizione per chiarimenti.

Nell'anno 2021, la Commissione Regionale GH si è riunita 4 volte, analizzando 14 casi clinici di cui 8 follow-up e 6 nuovi casi. I casi di follow-up sono stati prorogati di 6 mesi per raggiungimento degli *end-point* prefissati. Riguardo i nuovi casi, 3 sono stati autorizzati al trattamento con un follow-up a 6 mesi e 1 è stato autorizzato con un follow-up a 12 mesi; un caso è stato respinto per assenza di motivazione clinica e parametri per effettuare la terapia con GH e

un caso è stato respinto perché rientra nei parametri delle indicazioni della Nota AIFA 39, per cui non necessita di valutazione da parte della Commissione. Nella Tabella 3 è riportato il dettaglio dei pazienti analizzati.

Tabella 2. Farmaci a base di somatropina dispensati secondo la distribuzione per conto della Regione Marche

PA	Confezione	Aggiudicatario	Ditta (titolare AIC o fornitrice)	ATC5	Nota AIFA
GH	Omnitrope® Surepal Cart 15mg/1,5	1°	Sandoz	H01AC01	39
GH	Omnitrope® Surepal Cart 5mg/1,5	1°	Sandoz	H01AC01	39
GH	Omnitrope® Surepal Cart 10mg/1,5	1°	Sandoz	H01AC01	39
GH	Saizen® 1FL 8mg+1cart+ clickeasy	2°	Merk Serono	H01AC01	39
GH	Saizen® 1cart 5,83mg/ml 1,03ml	2°	Merk Serono	H01AC01	39
GH	Saizen® 1cart 8mg/ml 2,50ml	2°	Merk Serono	H01AC01	39
GH	Humatrope® 1cart 6mg (18UI)+SIR	3°	Eli Lilli	H01AC01	39
GH	Humatrope® 1cart 12mg (36UI)+SIR	3°	Eli Lilli	H01AC01	39
GH	Humatrope® 1cart 24mg (72UI)	3°	Eli Lilli	H01AC01	39
GH	Norditropin® Nordiflex 1 pen 5mg	3°	Novo Nordisk	H01AC01	39
GH	Norditropin® Nordiflex 1 pen 15mg	3°	Novo Nordisk	H01AC01	39

Tabella 3. Pazienti analizzati divisi per genere e anno di nascita dalla Commissione Regionale GH della Regione Marche. Anno 2021

Anno di nascita	Femmine (n.)	Maschi (n.)
2007		1
2008	2	4
2009		2
2011		3
2013	2	

Bibliografia

1. Regione Marche. Agenzia Regionale Sanitaria. Decreto del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria ARS 87 del 21 dicembre 2018. Determina AIFA 29/07/2010 - Nota 39 – Istituzione della nuova Commissione Regionale dell'Ormone Somatotropo (GH).
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021
3. Regione Marche. Decreto del dirigente della p.f. assistenza farmaceutica - ARS n.5 del 15 febbraio 2021. Oggetto: Determina AIFA 16/04/2020 - Nota n. 39 – Istituzione della nuova Commissione Regionale dell'Ormone Somatotropo (GH).
4. Regione Marche. Agenzia Regionale Sanitaria. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG 390/2021).
5. Regione Marche. Agenzia Regionale Sanitaria Distribuzione per Conto di farmaci a base di GH/Somatropina gara ASUR-DG 314/2021.

REGIONE MOLISE

Antonella Lavalle (a), Giuseppina Trofa (a), Stefania Falciglia (b), Antonio Melillo (b), Moreno Ricci (b), Mariarita Fantozzi (b)

(a) *Servizio Politica del Farmaco. Protesica. Integrativa. Cure all'estero. Indennizzi. Registro BLSA.
Regione Molise, Campobasso*

(b) *Unità Operativa di Governance del Farmaco, Azienda Sanitaria Regionale del Molise, Campobasso*

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone* o GH), costituita con deliberazione di Giunta Regionale n. 448/2007 (1), ha proseguito nel corso degli anni 2016-2021 l'attività di monitoraggio delle prescrizioni nel territorio regionale, esercitando un controllo delle prescrizioni farmaceutiche e dei piani terapeutici attraverso il ricorso alla banca dati Farmastat. La Commissione GH è composta da rappresentanze della Direzione Generale per la Salute della Regione Molise, del Servizio Farmaceutico Territoriale Azienda Sanitaria Regionale del Molise (ASReM), delle unità operative di pediatria e di Endocrinologia Pediatrica ASReM e della Cattedra di Endocrinologia dell'Università del Molise. Attualmente la Commissione è in fase di ricostituzione.

Nel territorio regionale è presente un'unica Azienda Sanitaria e tre strutture di Farmaceutica Territoriale, preposte all'accoglimento dei piani terapeutici provenienti dai diversi centri di prescrizione operanti sul territorio. I Centri prescrittori, a partire dall'anno 2022 passano da tre a due, di cui uno a Campobasso, presso l'Ospedale "Cardarelli", mentre il secondo è collocato presso l'ambulatorio di endocrinologia dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Neuromed a Pozzilli (IS). Di questi centri uno solo (la unità operativa di pediatria ASReM dell'Ospedale "Cardarelli") è realmente attivo e responsabile della quasi totalità delle prescrizioni effettuate in Molise.

A partire da gennaio 2012 è 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 è stato possibile effettuare alcune osservazioni.

Sono stati confrontati i dati relativi agli anni 2012-2021.

Il numero degli assistiti seguiti è stato nel primo semestre di 110 (2012), 95 (2013), 115 (2014), 129 (2015), 134 (2016), 132 (2017), 121 (2018), 104 (2019), 105 (2020), 85 (2021). Risulta evidente il recupero di pazienti rispetto all'anno 2013, caratterizzato da un netto calo dei PT; a seguire se ne registra un progressivo decremento nell'arco degli anni 2018-2021.

Non ci sono state variazioni per quanto riguarda la percentuale di soggetti in età evolutiva (78 (2012); 98 (2013), 81 (2014), 84 (2015), 88 (2016), 86 (2017), 98 (2018), 96 (2019), 97 (2020), 91 (2021)); risulta modesta quindi la prescrizione per GH nell'adulto.

Il numero di PT redatti in Molise registra una tendenza in decremento nel 2017 con 150 piani, nel 2018 con 140 piani, nel 2019 con 113 piani, nel 2020 con 78 piani e nel 2021 con 68 piani; le quote percentuali sono rispettivamente di 41 (2012), 62 (2013), 72 (2014), 66 (2015), 67 (2016), 68 (2017), 68 (2018), 63 (2019), 68 (2020) e 59 (2021) (% su totale): (Tabella 1).

Nell'anno 2020 la riduzione del numero di piani terapeutici redatti è dovuta anche all'estensione di validità dei piani terapeutici dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nel contesto della gestione dell'emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2.

L'anno 2021 fa registrare un ulteriore decremento attribuibile alla contrazione del numero dei Centri prescrittori che passa da tre a due, a seguito di quiescenza dei clinici operanti in tale ambito.

Tabella 1. Prescrizioni di terapia con GH nella Regione Molise

Prescrizioni	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Piani Terapeutici redatti in Molise	82	108	143	145	164	150	140	113	78	68
Piani Terapeutici redatti	200	175	199	219	245	220	207	178	114	115
% Molise/totale	41	62	72	66	67	68	68	63	68	59
N. assistiti I semestre	110	95	115	129	134	132	121	104	105	85

Fonte dei dati: Portale Farmastat

La maggior parte dei PT redatti fuori regione provengono dall'Abruzzo (49%); in quota progressivamente minore, da Lazio, a seguire, Campania, Toscana ed Emilia-Romagna; nel 2019 la percentuale sul totale dei PT redatti dalla Regione Abruzzo sale al 65%; nel 2020 si registra una percentuale pari al 35% per poi risalire nel 2021 al 49%.

Le tre specialità farmaceutiche prescritte nell'anno 2021 in misura maggiore sono Saizen, Genotropin e Norditropin (Figura 1).

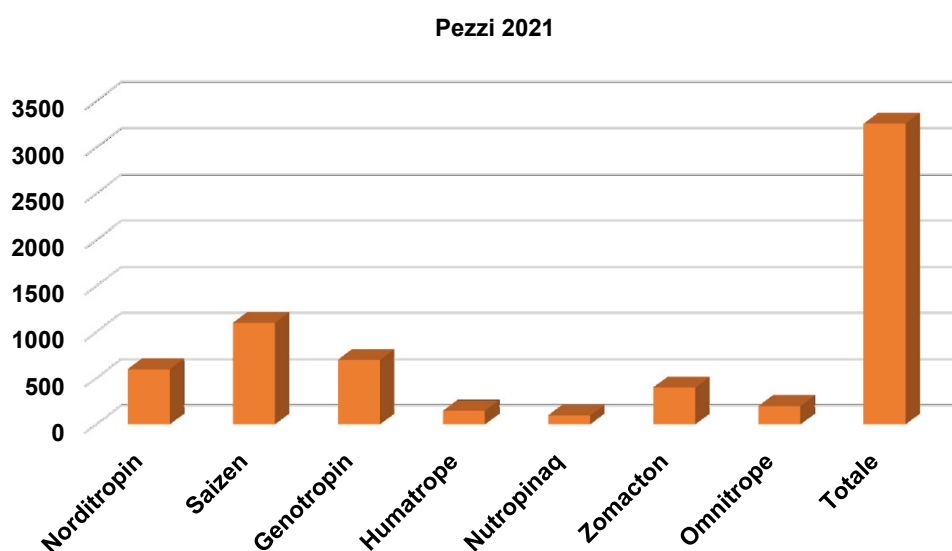


Figura 1. Specialità farmaceutiche prescritte nella Regione Molise

Bibliografia

1. Regione Molise. Delibera della Giunta della Regione Molise 448 del 7 maggio 2007. Sorveglianza epidemiologica e monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (GH) - Nota AIFA 39 - costituzione commissione regionale. *Bollettino Ufficiale della Regione Molise* 15 del 30 giugno 2007.

REGIONE PIEMONTE

Giulia Papotti, Luca Carboni, Laura Poggi

Settore Assistenza Farmaceutica Integrativa e Protesica- Assessorato alla Sanità - Regione Piemonte, Torino

Nella Regione Piemonte, la prima costituzione della Commissione, in conformità degli indirizzi ministeriali, è stata adottata con la Determinazione n. 179 del 26 luglio 1999, nella quale sono stati individuati i compiti di sorveglianza epidemiologica e monitoraggio di appropriatezza dei trattamenti, nello specifico il compito di istituire un registro regionale dei soggetti affetti da deficit di GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita, l'ormone somatotropo) o della sua attività biologica e il compito di verifica della conformità dei trattamenti effettuati dai Centri alle linee guide condivise dalle società scientifiche. Nel corso dell'ultimo anno non sono state apportate variazioni ai Centri prescrittori autorizzati, pur essendo stata fatta una verifica in merito all'attività dei Centri stessi, al fine di proporre eventuali modifiche. In un futuro prossimo è presente la volontà di istituire dei Centri *hub* in cui venga fatta una diagnosi più accurata grazie alla vasta esperienza clinica, dirottando verso tali centri i pazienti *naive* e lasciando ai centri *spoke* solamente la gestione dei follow-up e la continuazione dei trattamenti in corso. Nel corso dell'anno 2021 la Commissione Regionale GH era in scadenza del proprio mandato, pertanto con la DD n. 1276/2021 (1) e successiva parziale modifica dei componenti con DD n. 1382/2021 (2) si è provveduto alla costituzione della nuova Commissione, la quale resta in carica per tre anni a decorrere dall'entrata in vigore del provvedimento. Nella Determinazione citata sono state ribadite le modalità operative e le funzioni della Commissione stessa. La Commissione attuale, in vigore fino a settembre 2024, è costituita dai seguenti membri:

1. Luisa De Sanctis, Responsabile Struttura Semplice Dipartimentale (SSD) di Endocrinologia Pediatrica – Ospedale Infantile Regina Margherita (OIRM) - Azienda Ospedaliero-Universitaria (AOU) Città della Salute e della Scienza di Torino;
2. Simonetta Bellone, Professore Associato presso il Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale - Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio con attività clinica nel servizio di Endocrinologia, all'interno della Clinica Pediatrica dell'AOU Maggiore della Carità di Novara;
3. Franco Barone Adesi, Professore Associato presso l'Università del Piemonte Orientale;
4. Patrizia Matarazzo, Dirigente medico Specialista in Endocrinologia pediatrica SSD di Endocrinologia Pediatrica - OIRM - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino;
5. Claudia Baffoni, Dirigente medico presso la Struttura Complessa (SC) di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo - Dipartimento di Medicina 1 - Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle di Cuneo;
6. Valentina Gasco, Struttura Complessa a Direzione Universitaria (SCDU) di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo Dipartimento di Scienze Mediche – AOU Città della Salute e della Scienza di Torino;
7. Michelangelo Pozzetto, Dirigente Farmacista presso la SC di Farmacie Ospedaliere dell'ASL Città di Torino;
8. Luca Carboni, Funzionario Regionale Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica - Direzione Sanità - Regione Piemonte.

La Commissione Regionale potrà decidere in tempi successivi, in analogia a quanto fatto negli anni passati, l'eventuale individuazione di specifici gruppi di studio e di lavoro, operativi in differenti aree, quale supporto tecnico alla Commissione stessa.

In Regione Piemonte non è più in funzione il Registro di presa in carico dei pazienti e delle prescrizioni. Come già precedentemente comunicato, è da tempo in via di studio un nuovo sistema regionale informatizzato di sorveglianza e monitoraggio delle prescrizioni per i soggetti affetti da deficit dell'ormone della crescita, che tuttavia al momento non è ancora stato completato per molteplici criticità che via via si sono presentate, è di auspicio degli uffici e della Commissione che sia superata al più presto questa problematica.

Attività valutativa

Le attività valutative della Commissione sono:

1. verificare il peso dell'attività dei vari Centri per ridurre eventualmente il numero di quelli autorizzati;
2. conoscere i dati di attività dei Centri autorizzati alla prescrizione in collaborazione con il Settore regionale competente;
3. autorizzare i casi al di fuori delle indicazioni della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (3), presentati dai Centri prescrittori.

Al fine di conoscere i dati di attività dei Centri autorizzati alla prescrizione, il settore regionale competente, in collaborazione con la Commissione, ha richiesto ai Centri prescrittori i dati sui trattamenti con l'ormone somatotropo, relativamente all'anno 2021. I dati riferiti dai Centri prescrittori vengono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1. Pazienti in carico della Regione Piemonte. Anno 2021

Centro prescrittore	Pazienti (n.)		
	naïve	usciti	trattati
AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo (AL) (endocrinologia, pediatria)	7	3	41
Istituto Auxologico Italiano, Ospedale S. Giuseppe, Piancavallo (VB) (auxologia)	2	2	18
AO S. Croce e Carle (CN) (endocrinologia, pediatria)	6	1	38
AOU San Luigi Gonzaga Orbassano (TO) (SSD microcitemie)	0	0	16
AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO) (medicina interna, endocrinologia)	3	0	18
ASL di Asti – Ospedale C. Massaia di Asti (pediatria)	0	0	0
ASL di AL – Ospedale S. Giacomo di Novi Ligure (pediatria)	5	0	5
Città della Salute e della Scienza di Torino-OIRM (auxologia)	64	57	504
Città della Salute e della Scienza di Torino-OIRM (endocrinologia)	44	32	161
Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale S. Giovanni Battista (endocrinologia)	6	14	118
AOU Maggiore della Carità, Novara (endocrinologia, pediatria)	14	5	71
AO Ordine Mauriziano, Torino (pediatria, endocrinologia)	0	0	0
Totale	151	114	990

AO: Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **ASL:** Azienda Sanitaria Locale; **OIRM:** Ospedale Infantile Regina Margherita

Attività autorizzativa

Nel corso dell'anno 2021 la Commissione Regionale si è riunita sette volte, sono stati presentati 50 casi al di fuori delle indicazioni della Nota AIFA 39, di questi sono stati autorizzati al trattamento con GH 38 casi, 12 casi non sono stati autorizzati. I casi non autorizzati includono anche le rivalutazioni dei casi autorizzati gli anni precedenti per i quali la Commissione ha ritenuto opportuno interrompere il trattamento.

Tabella 2. Casi esaminati dalla Commissione GH della Regione Piemonte. Anno 2021

Centri prescrittori	Casi					
	approvati (n.)		non approvati (n.)		presentati alla Commissione (n.)	
	M	F	M	F	M	F
AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo (AL) (endocrinologia, pediatria)	0	0	0	0	0	0
Istituto Auxologico Italiano, Ospedale S. Giuseppe, Piancavallo (VB) (auxologia)	0	0	0	0	0	0
AO Santa Croce e Carle, CN (endocrinologia, pediatria)	0	1	0	0	0	1
AOU San Luigi Gonzaga Orbassano (TO) (SSD microcitemie)	0	0	0	0	0	0
AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO) (medicina interna, endocrinologia)	0	0	0	0	0	0
ASL di Asti – Ospedale C. Massaia di Asti (pediatria)	0	0	0	0	0	0
ASL di AL – Ospedale S. Giacomo di Novi Ligure (pediatria)	0	0	0	0	0	0
Città della Salute e della Scienza di Torino – OIRM (auxologia)	10	9	3	4	13	13
Città della Salute e della Scienza di Torino-OIRM (endocrinologia)	7	2	3	2	10	4
Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale S. Giovanni Battista (endocrinologia)	1	0	0	0	1	0
AOU Maggiore della Carità, Novara (endocrinologia, pediatria)	2	3	0	1	2	4
AO Ordine Mauriziano, Torino (pediatria, endocrinologia)	0	0	0	0	0	0
Centri prescrittori Fuori Regione	1	2	0	0	1	2
Totale	21	17	6	6	27	23

AO: Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **ASL:** Azienda Sanitaria Locale; **OIRM:** Ospedale Infantile Regina Margherita

Ulteriore attività della Commissione Regionale è la valutazione delle relazioni presentate dai Centri prescrittori in merito agli esiti del trattamento. Infatti, il Settore regionale di riferimento ha provveduto a creare un database che tiene conto delle autorizzazioni concesse e dei tempi di trattamento autorizzati. Alla scadenza delle autorizzazioni viene richiesta una relazione al Centro prescrittore in merito agli esiti della cura.

Il Centro presenta la relazione, nell'ambito della quale può anche essere richiesta la prosecuzione del trattamento. La Commissione regionale valuta attentamente tali relazioni e decide in merito.

Bibliografia

1. Regione Piemonte. Determinazione Dirigenziale n. 1276 del 7 settembre 2021. Costituzione nuova Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica dei soggetti affetti da deficit da ormone somatotropo (GH). *Bollettino Ufficiale Regione Piemonte* n. 38 del 23/09/2021.
2. Regione Piemonte. Determinazione Dirigenziale n. 1382 del 22 settembre 2021. Nuova Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica dei soggetti affetti da deficit da ormone somatotropo (GH) istituita con DD n. 1276 del 07/09/2021 – Parziale modifica dei componenti. *Bollettino Ufficiale Regione Piemonte* n. 40 del 07/10/2021.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.

REGIONE PUGLIA

Paolo Stella, Maria Cristina Carbonara, Pietro Leoci, Benedetto Giovanni Pacifico, Vito Montanaro
Dipartimento promozione della salute e del benessere animale, Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche Sanitarie, Servizio Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa, Regione Puglia, Bari

La Regione Puglia, con DGR n. 2235/2021 (1) ha aggiornato la composizione dei componenti e contestualmente prorogato la durata della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH, *recombinant* GH (rGH), somatropina o ormone somatotropo) di cui alla DGR n. 1056/2018 (2), (precedentemente istituita con DGR n. 2625/2009 (3) e n. 39/2010). Nel corso del 2021, la Commissione ha continuato nell'espletamento delle proprie attività di:

1. attività valutativa: individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione (n. 2 aggiornamenti dell'elenco dei Centri prescrittori approvati nel corso del 2021) e monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con rGH (n. 4 valutazioni trimestrali e n. 1 valutazione finale annuale nel corso del 2021);
2. attività autorizzativa: presa in carico delle richieste specifiche sottoposte dai centri clinici GH ai fini dell'autorizzazione alla rimborsabilità della terapia con rGH esclusivamente nei casi di indicazioni autorizzate (come da scheda tecnica del farmaco) ma non corrispondenti ai criteri previsti dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (4) (n. 5 richieste pervenute dai Centri prescrittori di GH nel corso del 2021).

Attività valutativa

Con Deliberazione n. 216/2014 (5), la Giunta Regionale, ai fini del contenimento della spesa farmaceutica regionale, ha disposto che per le categorie di farmaci biotecnologici a brevetto scaduto per le quali risultano disponibili in commercio i relativi farmaci biosimilari, ivi incluso il principio attivo somatropina, i medici prescrittori prediligano l'utilizzo della scelta terapeutica a minor costo.

A partire dal 2017, la Regione Puglia ha reso obbligatorio per i medici specialisti la compilazione delle prescrizioni farmacologiche relative ai medicinali soggetti a Piano Terapeutico (PT), ivi inclusi i farmaci a base di somatropina, in maniera informatizzata per il tramite del sistema informativo regionale Edotto, al fine di implementare le attività di verifica e monitoraggio sull'appropriatezza prescrittiva delle stesse.

Con Deliberazione n. 276/2019 (6), la Giunta ha definito linee di indirizzo per i medici specialisti operanti presso i centri autorizzati dalla Regione alla prescrizione di GH.

Tali linee di indirizzo prevedono che tutti i medici operanti presso i centri autorizzati dalla Regione alla prescrizione di ormone della crescita per i nuovi pazienti (naïve) da avviare al trattamento con somatropina, devono conformare il loro comportamento prescrittivo prioritariamente all'utilizzo del farmaco a minor costo posizionato al primo posto nella graduatoria dei vincitori dell'Accordo Quadro indetto da InnovaPuglia ovvero, in caso di documentata motivazione clinica (da riportare sul PT informatizzato sul sistema informativo regionale Edotto) che ne giustifichi la scelta in deroga, all'utilizzo di altro farmaco a basso costo tra quelli posizionati al secondo o al terzo posto nella graduatoria dei vincitori dell'Accordo Quadro regionale.

La stessa DGR n. 276/2019 (6) prevede altresì il potenziamento delle azioni di monitoraggio da parte degli enti pubblici del Sistema Sanitario Regionale (SSR), anche tramite l'utilizzo di reportistica specifica implementata nel sistema informativo regionale Edotto.

Nel corso del 2021, inoltre, è stata approvata la DGR n. 204/2021 (7), con la quale la Giunta Regionale oltre ad assegnare i tetti di spesa e gli obiettivi minimi di risparmio per l'acquisto diretto di farmaci e gas medicali alle singole Aziende del SSR, ha dato mandato ai Direttori Generali delle Aziende Sanitarie di intensificare le azioni di monitoraggio e verifica dell'appropriatezza prescrittiva sulle categorie di farmaci a maggiore impatto di spesa, ivi inclusi i medicinali a base di GH, già oggetto delle richiamata DGR 276/2019 (6).

Al fine di dare chiara evidenza delle scelte terapeutiche a minor costo rivenienti dall'aggiudicazione di tale gara regionale e fornire ai medici specialisti prescrittori uno strumento finalizzato a migliorare l'appropriatezza prescrittiva, il sistema informativo regionale Edotto (attraverso cui vengono redatti i PT in maniera informatizzata per la Nota AIFA 39), è stato implementato con le informazioni inerenti i prezzi di aggiudicazione di gara dei singoli farmaci a base di somatropina.

Infine, allo scopo di ottemperare alle disposizioni di cui alla Nota AIFA 39, che prevedono la registrazione delle prescrizioni di GH sul Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), disponibile su piattaforma web-based dell'Istituto Superiore di Sanità, il modello di PT informatizzato e implementato nel sistema Edotto prevede che, all'atto della prescrizione da parte del medico specialista operante in un Centro autorizzato dalla Regione, venga registrato anche il codice numerico (campo obbligatorio) rilasciato dalla piattaforma del RNOAC al fine di certificarne la registrazione della prescrizione anche su tale piattaforma. In assenza del codice ID del Registro il sistema informativo Edotto non permette la prescrizione.

Con DD n. 101/2021 (8), in applicazione delle valutazioni effettuate dalla Commissione Regionale GH, è stato approvato l'elenco aggiornato dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di farmaci a base di GH.

Con successiva DD n. 8/2021 (9), in applicazione delle valutazioni effettuate dalla Commissione Regionale GH, è stato approvato un ulteriore aggiornamento dell'elenco dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di farmaci a base di GH.

I Centri autorizzati dalla Regione Puglia alla prescrizione dell'ormone GH nel corso del 2021 sono quantificabili in n. 22 centri distribuiti su tutto il territorio regionale, di cui n. 12 centri per pazienti pediatrici e n. 10 centri per pazienti adulti.

Nel corso del 2021 la Commissione regionale GH ha provveduto a effettuare un'analisi dei dati relativi alle prescrizioni informatizzate di somatropina riferibili allo stesso anno, a fronte della quale è stato possibile rilevare che:

1. i pazienti trattati con GH sono risultati pari a n. 1359, di cui n. 946 (pari al 69,61% circa) in età pediatrica (0-14 anni) (Figura 1);
2. sono stati emessi in totale n. 2721 piani terapeutici relativi a trattamenti farmacologici a base di somatropina, di cui n. 1852 (pari al 68,06% circa) redatti in maniera informatizzata sul sistema informativo regionale Edotto e n. 869 (pari al 31,94% circa) redatti in maniera cartacea (Figura 2).

Il raggiungimento di tale elevato grado di informatizzazione delle prescrizioni farmacologiche a base di GH nel corso del 2021, di concerto con l'aggiudicazione della gara centralizzata in Accordo Quadro sulla somatropina da parte del Soggetto Aggregatore InnovaPuglia e l'implementazione, sul sistema informativo regionale Edotto, di specifici cruscotti dedicati al monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva, ha consentito il rafforzamento delle azioni di governo a livello regionale, portando a una riduzione della spesa farmaceutica relativa a tali medicinali, pari circa a 503.068 euro rispetto al 2020.

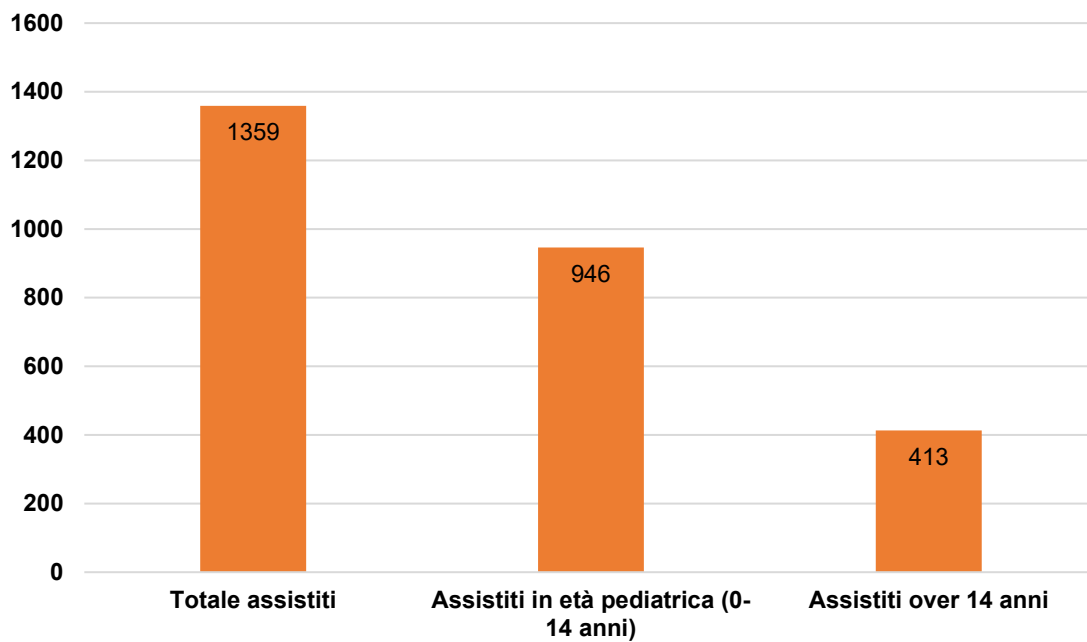


Figura 1. Numero di assistiti in trattamento con somatropina nel 2021 e distribuzione per età nella Regione Puglia

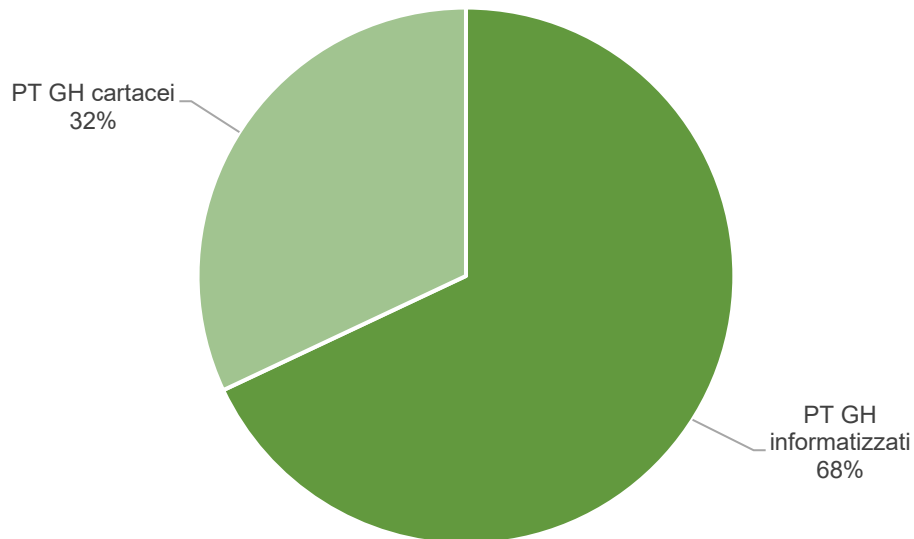


Figura 2. Grado di informatizzazione dei piani terapeutici GH nel 2021 nella Regione Puglia

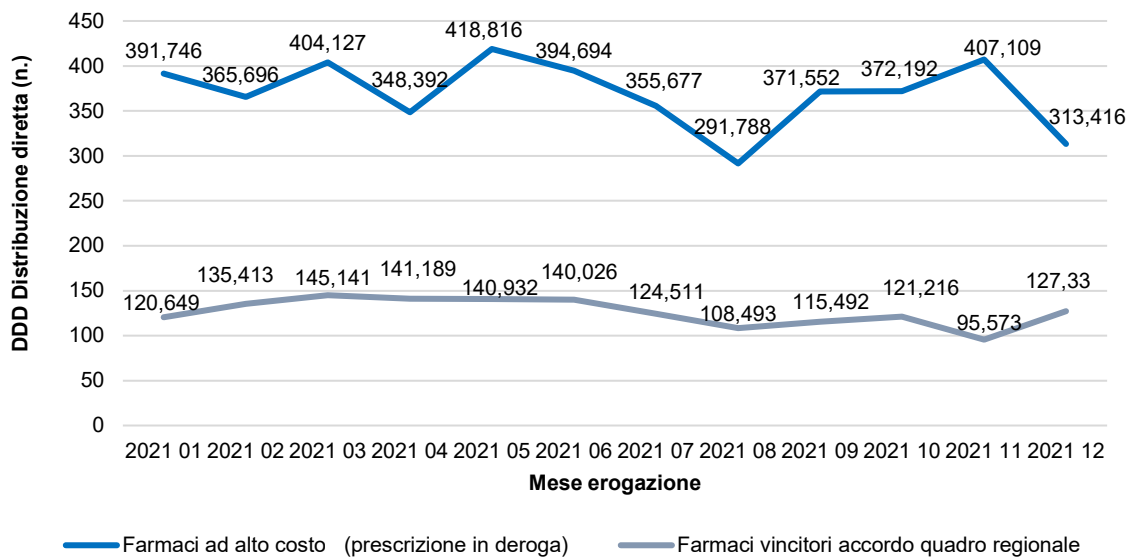


Figura 3. Totale somatropina: andamento mensile DDD

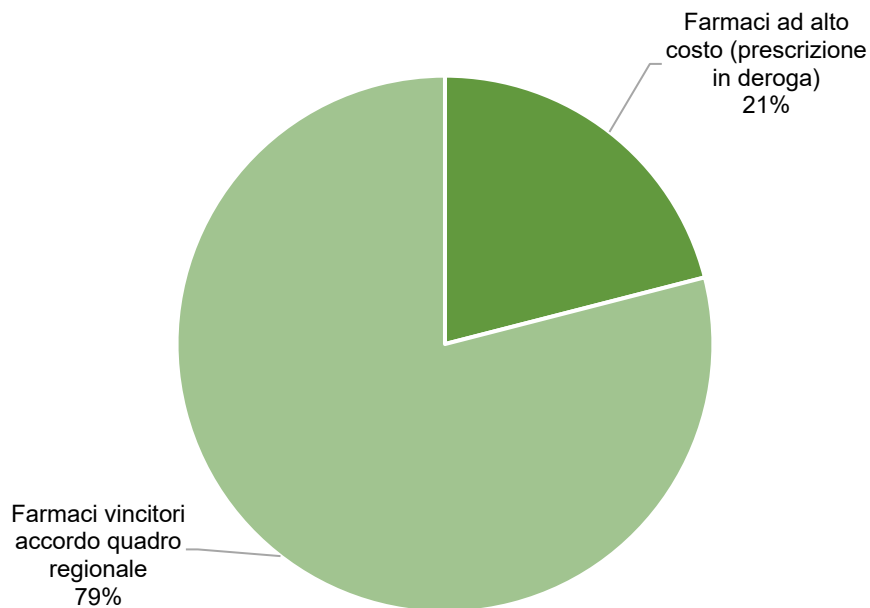


Figura 4. Totale somatropina – DDD

Il consolidamento di tali azioni virtuose, congiuntamente all'allineamento da parte dei medici prescrittori agli esiti delle nuove gare espletate da parte del soggetto Aggregatore InnovaPuglia,

ha consentito una ulteriore riqualificazione della spesa regionale per il GH e un incremento dell'appropriatezza prescrittiva, incentivando l'utilizzo dei farmaci a base di somatropina a minor costo vincitori dell'Accordo Quadro regionale, passati dal 57% nel 2020 al 79% nel 2021 (Figure 3 e 4).

Attività autorizzativa

Con DD n. 77/2019 (10) è stato adottato il regolamento sulle nuove modalità di funzionamento della Commissione Regionale GH, con specifiche di dettaglio anche in merito all'espletamento alle attività autorizzativa sulle prescrizioni *off-label* di somatropina, in linea con le previsioni di cui alla Nota AIFA 39 (4).

Con riferimento a tale attività, si evidenzia che nel corso dell'anno 2021, risultano pervenute in totale, da parte dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH n. 5 richieste:

- per n. 3 richieste è stato espresso parere favorevole al trattamento con GH, prescrivendo per tutte un successivo monitoraggio a 6 mesi;
- per n. 1 richiesta è stato espresso parere non favorevole;
- per n. 1 richiesta non è stato fornito alcun parere, in quanto la richiesta era per una prescrizione *off-label* della terapia con ormone somatotropo e, pertanto, ai sensi della Nota AIFA 39 non soggetta ad autorizzazione da parte della Commissione regionale GH ma soggetta alle previsioni di cui alla L. 94/98.

Bibliografia

1. Regione Puglia. Deliberazione di Giunta Regionale n. 2235 del 29 dicembre 2021. Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita GH di cui alla D.G.R. n. 1056/2018. – Proroga durata Commissione e sostituzione componente medico specialista Pediatra. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 9 del 24 gennaio 2022.
2. Regione Puglia. Delibera di Giunta Regionale 1056/2018. DGR 2625/2009 e 39/2010. Definizione nuovo assetto organizzativo Commissione Regionale GH. Integrazione della DGR 984/2016 Commissione Tecnica Regionale farmaci. Nomina nuovi componenti. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 88 del 3 luglio 2018.
3. Regione Puglia. DGR 2625 del 28 dicembre 2009. Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita GH e realizzazione registro regionale dell'ormone somatotropo. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 15 del 25 gennaio 2010.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021
5. Regione Puglia. Delibera di Giunta Regionale 216 del 26 febbraio 2014. Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva dei farmaci biotecnologici. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* 41 del 25 marzo 2014.
6. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale 276 del 15 febbraio 2019. Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica. Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva sui farmaci biotecnologici ad alto costo a base di Somatropina. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* 30 del 18 marzo 2019.

7. Regione Puglia. Delibera di Giunta Regionale n. 204 del 8 febbraio 2021. Misure per il contenimento della spesa farmaceutica relativa all'acquisto diretto di farmaci. Determinazione dei tetti di spesa, ai sensi di quanto previsto dall'art. 1, comma 475 della L. 178/2020, e degli obiettivi minimi di budget per singola Azienda Sanitaria Locale, Azienda Ospedaliero-Universitaria e IRCCS pubblico per l'anno 2021. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* - n. 28 del 22 febbraio 2021.
8. Regione Puglia. Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche Sanitarie. Determinazione Dirigenziale n.101/2021. DD n. 213/2019. Elenco dei Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone Somatotropo GH. Ricognizione e aggiornamento. Conferma Centro P.O. Cerignola.
9. Regione Puglia. Delibera di Giunta Regionale n. 8 del 12 novembre 2021. "Autorizzazione provvisoria alla prescrizione dell'ormone della Crescita GH del Centro U.O.C. di Pediatria – P.O. SS. Annunziata ASL TA e ricognizione e aggiornamento dei Centri autorizzati alla prescrizione di Somatropina (GH) di cui alla DD n. 213 del 22/11/2019".
10. Regione Puglia. Dipartimento per la Salute Regionale. Determina Dirigenziale 77 del 6 maggio 2019. DGR 2625/2009 e s.m.i. e DGR 1056/2018. Approvazione delle modalità di funzionamento della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita GH.

REGIONE SARDEGNA

Marta Zuccarelli (a), Paolo Carta (b), Enrico Serra (c), Stefano Ledda (c), Donatella Garau (c)
 (a) Scuola di specializzazione Farmacologia e Tossicologia Clinica, Università degli Studi di Cagliari, Cagliari
 (b) Azienda Ospedaliera Brotzu, Regione Sardegna, Cagliari
 (c) Assessorato Igiene Sanità e Assistenza Sociale, Regione Sardegna, Cagliari

La Commissione Regionale, prevista dalla Nota 39 dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1), rispetto alla sua composizione originaria, riportata nella Determinazione n. 375/2008 (2), è stata modificata più volte secondo quanto riportato nelle Determinazioni n. 185/2012 (3) e n. 228/2013 (4).

A seguito della revisione della Nota AIFA 39 (5), l’attività della Commissione si è notevolmente contratta.

I Centri regionali sono invariati rispetto all’anno precedente. Nella Tabella 1 sono riportati i Centri con i corrispettivi supervisori.

Tabella 1. Centri autorizzati alla prescrizione di GH della Regione Sardegna

Azienda Sanitaria	Ospedale/Struttura	Centro/UE	Clinico Supervisore
AOU di Sassari	Cliniche San Pietro	SC di Endocrinologia, Malattie della Nutrizione e del Ricambio	Mario Palermo
AOU di Sassari	Cliniche San Pietro	Ambulatorio di Endocrinologia della Clinica Medica	Alessandro Delitala
AOU di Cagliari	PO Casula	SC di Endocrinologia	Andrea Loviselli
AO Brotzu	PO Cao	UE di Endocrinologia pediatrica	Sandro Loche-Lampis
ATS-ASSL di Cagliari	Citta della Salute	Servizio di Endocrinologia	Guido Almerighi

ASSL: Aree Socio Sanitarie Locali; **ATS:** Azienda per la Tutela della Salute; **AO:** Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **PO:** Presidio Ospedaliero; **SC:** Struttura Complessa; **UE:** Unità Operativa

La Commissione prosegue la sua attività di monitoraggio dei consumi e dell’appropriatezza d’uso dei medicinali a base di somatropina. A tal fine si è provveduto a valutare come varia la percentuale di utilizzo dei medicinali biosimilari rispetto ai medicinali originator.

Nell’ambito di tale analisi di confronto dei dati di spesa di somatropina tra il 2018, 2019, 2020 e 2021 si osserva un aumento della prescrizione di somatropina biosimilare rispetto alla originator (Figura 1). Il confronto mostra uno spostamento della spesa dall’originator al biosimilare con un incremento verso quest’ultimo del 194 % e una corrispettiva riduzione della spesa per l’originator del 77 %, confrontando il 2021 rispetto al 2018.

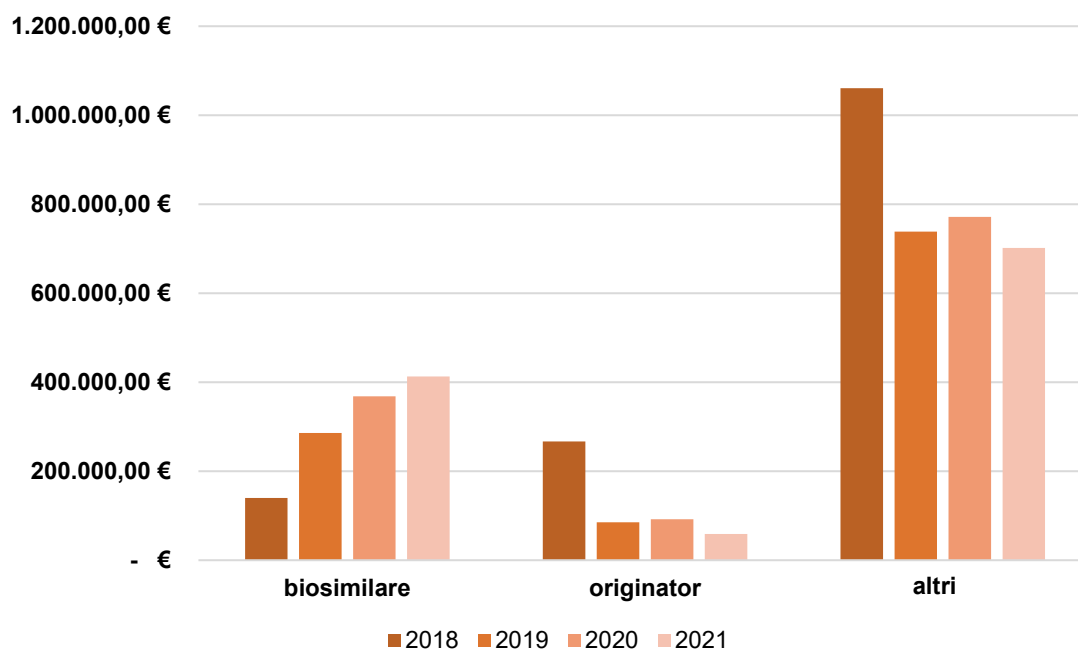


Figura 1. Confronto del dato di spesa per somatropina negli anni 2018-2019-2020-2021

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.
2. Regione Sardegna. Direzione Generale della Sanità. Servizio Assistenza Distrettuale e Ospedaliera e Osservatorio Epidemiologico Determinazione 375 del 11 giugno 2008. Costituzione della Commissione Regionale prevista dalla Nota AIFA 39 "Ormone della crescita" (somatropina).
3. Regione Sardegna. Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale. Direzione Generale della Sanità. Determinazione 185 del 11 febbraio 2012. Revisione della Commissione Regionale prevista dalla Nota AIFA 39 Ormone della Crescita/Somatropina.
4. Regione Sardegna. Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale. Direzione Generale della Sanità. Determinazione 228 del 21 marzo 2013. Revisione della Commissione Regionale prevista dalla Nota AIFA 39 Ormone della Crescita "Somatropina"
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla Determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 154 del 5 luglio 2014.

REGIONE SICILIA

Claudia Minore, Claudia La Cavera, Pasquale Cananzi
*Dipartimento Pianificazione Strategica, Assessorato Regionale della Salute della Regione Siciliana,
Palermo*

La Commissione Regionale per la valutazione e l'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone*, GH), istituita con DA 1532/2009 (1), è composta da un componente interno all'Assessorato Regionale della Salute che ricopre il ruolo di Presidente e da quattro componenti identificati tra i clinici che operano presso Aziende Sanitarie della Regione.

Il DA 42/2020 ha modificato la composizione della Commissione Regionale (2).

Attività valutativa

Con il DDG 820/2021 (3) la Regione Sicilia ha aggiornato i Centri e i Clinici abilitati alla prescrizione dei medicinali a base di GH; si è reso altresì necessario aggiornare i Supervisor dei Centri prescrittori.

Al fine di consentire la sorveglianza epidemiologica e lo stretto monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva delle terapie Servizio Sanitario Nazionale a base di GH, anche nell'anno 2021 è stata ribadito a tutti i prescrittori l'obbligo della registrazione dei pazienti nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC). Per facilitare la verifica di tale adempimento, previsto dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (4), il citato decreto richiede la consegna della copia cartacea del "modello per la definizione del piano terapeutico-Nota 39", generato al termine della compilazione della sezione "terapia" della scheda web di segnalazione, unitamente alla prescrizione per la successiva erogazione della terapia.

In Sicilia i medicinali a base di GH sono distribuiti tramite le farmacie territoriali delle Aziende Sanitarie Provinciali in forma diretta (5).

Attività autorizzativa

La valutazione delle istanze, come negli anni precedenti, avviene tramite scambio di e-mail tra i componenti della Commissione, garantendo in tal modo un tempestivo rilascio del parere.

Come stabilito nel corso del 2016, la Commissione Regionale valuta, ed eventualmente autorizza, le sole prescrizioni di GH effettuate dai Centri autorizzati, per indicazioni al di fuori della Nota AIFA 39 e per eventuali ulteriori utilizzi che prevedano il parere della Commissione (6).

Nel corso dell'anno 2021 non sono pervenute istanze da sottoporre alla valutazione della Commissione.

Si segnala infine che, nel corso dell'anno 2021, sono stati approvati due nuovi modelli di Piano Terapeutico (per l'età evolutiva e l'età di transizione) sulla base delle condizioni di rimborsabilità previste dalla Nota AIFA 39 di cui alla Determina n. 390/2021 (4).

Bibliografia

1. Regione Sicilia. Decreto assessoriale 1532 del 29 luglio 2009. Costituzione della commissione regionale dell'ormone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* 41 - Parte I - del 4 settembre 2009.
2. Regione Siciliana. Decreto assessoriale n. 42 del 28 gennaio 2020. Modifica della Commissione regionale dell'ormone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* 41 - Parte I n. 9 del 21 febbraio 2020.
3. Regione Sicilia. Assessorato della Salute. Dipartimento Pianificazione Strategica. Decreto Dirigente Generale n. 820 del 17 agosto 2021 recante. Aggiornamento dei Centri e dei Clinici abilitati alla prescrizione dei medicinali a base di ormone della crescita.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.
5. Regione Sicilia. Assessorato della Salute. Decreto Assessoriale 1857 del 26 settembre 2017. Approvazione dell'Accordo per la Distribuzione Per Conto dei farmaci di cui al PHT. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana - Parte I* - 44 del 20 ottobre 2017.
6. Regione Sicilia. Assessorato della Salute. Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica. Servizio 7 Farmaceutica. Direttiva n. 56196 del 29 giugno 2016. Prescrizione dei medicinali a base di ormone somatotropo in condizioni non previste dalla Nota AIFA 39.

PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Riccardo Roni (a), Andrea Polverino (a), Vittoria Cauvin (b), Dario Livornese (c)

a) *Servizio Politiche del farmaco e Assistenza Farmaceutica dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento*

b) *Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Santa Chiara di Trento, Trento*

c) *Unità Operativa di Medicina interna del presidio ospedaliero Santa Chiara di Trento, Trento*

La composizione della Commissione Provinciale preposta alla sorveglianza e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (somatropina, ormone della crescita, *Growth Hormone*, GH o rGH), istituita dalla Provincia Autonoma (PA) di Trento con DGP n. 101/2014 (1) è stata modificata, delibera n. 764/2020, come di seguito.

1. Dott. Riccardo Roni, direttore del Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica con funzioni di coordinatore.
2. Dott.ssa Vittoria Cauvin, Unità Operativa di Pediatria Ospedale Santa Chiara di Trento per gli utilizzi di GH in ambito pediatrico.
3. Dott. Dario Livornese, dirigente medico dell'Unità Operativa di Medicina interna del presidio ospedaliero Santa Chiara di Trento, per gli utilizzi di GH in ambito adulto.
4. Dott. Andrea Polverino, dirigente farmacista del Servizio Politiche del farmaco e assistenza Farmaceutica dell'Azienda provinciale per i servizi sanitari, per il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva, dei consumi e della spesa per GH, in qualità di componente.

Attività valutativa

La principale attività della Commissione Provinciale per il GH consiste nella valutazione dell'appropriatezza prescrittiva dell'ormone della crescita ai cittadini della PA di Trento tramite i piani terapeutici pervenuti al Servizio sia dai Centri prescrittori provinciali che extra-provinciali.

La raccolta dei dati farmaco epidemiologici avviene per mezzo di un template adottato dall'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) già nel 2014, aggiornato alle più recenti versioni della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e diffuso a tutte le strutture territoriali autorizzate alla diagnosi e al rilascio del piano terapeutico. Quest'ultimo consente di verificare immediatamente per quale condizione clinica, tra quelle contenute nel testo della Nota AIFA 39, il paziente è posto in trattamento. La rilevazione dell'appropriatezza prescrittiva avviene congiuntamente alla rilevazione dell'appropriatezza economica con particolare riferimento al canale di erogazione del farmaco e al rispetto delle disposizioni aziendali sull'utilizzo dei farmaci acquistati con procedura di gara da parte delle Unità Operative (UO) di pediatria e medicina individuate come Centri prescrittori provinciali. Con riferimento alle modalità distributive il canale di erogazione ha impatto economico in quanto le confezioni acquistate da APSS possono essere distribuite dalle strutture aziendali senza alcun onere aggiuntivo contrariamente a quanto avviene ricorrendo alle strutture convenzionate del territorio, mentre l'incentivazione dei prodotti acquistati a gara garantiscono efficacia terapeutica e liberano risorse disponibili per l'assistenza sanitaria. Dalle elaborazioni epidemiologiche risulta che hanno ricevuto prescrizioni di rGH 117 pazienti (119 del 2020) di cui 111 iscritti all'anagrafe provinciale distribuiti per Centro prescrittore e diagnosi secondo Tabella 1 e 6 fuori provincia (Tabella 1).

Tabella 1. Prescrizioni di rGH in pazienti residenti e non residenti nella PA di Trento

Nuovo paziente	Diagnosi 2021	Provincia del Centro prescrittore								Totale	
		TN	BZ	VR	MI	BO	PD	GE	RE		No info
No	Bassa statura idiopatica			1							1
	Deficit congenito GH			1			1				2
	GHD	42	20	1	2	3		1	1		70
	Ipopituitarismo	2			2		1				5
	Ipopituitarismo post chirurgico	2			1						2
	Ipoplasia sella turcica	1									1
	Panipopituitarismo	2		1							3
	Panipopituitarismo post chirurgico	4									4
	S. Prader Willy	3		1							4
	S. Turner	2									2
	SGA	1									1
	Nanismo ipofisario						1				1
	Ipopituitarismo post chirurgico (adulto)	1									1
	Totale		60	20	5	5	3	3	1	1	98
	Sì	GHD	5			1			1		
GHD (commissione provinciale)		2									2
S. Turner		1									1
SGA			2								2
Panipopituitarismo o ipopituitarismo		1									1
Totale		9	2		1			1		13	
Totale		69	22	5	5	3	3	2	1	6	117

Nel 2021 93 pazienti hanno proseguito la terapia, 13 l'hanno iniziata e 5 l'hanno portata a termine.

Il Centro prescrittore di Trento segue la terapia del 62% dei pazienti, mentre quelli prossimali di Bolzano e Verona rispettivamente il 20% e 5%, il restante 13% in altri centri del nord Italia.

Il deficit di GH in generale è la condizione più frequentemente diagnosticata con 85 casi segnalati (77% del totale) seguiti da ipopituitarismo, S. Prader Willy, S. Turner e SGA (2).

Dati di consumo

I consumi riportati in Tabella 2 sono espressi in DDD/die (*Defined Daily Dose*) e sono suddivisi per canale di erogazione ossia distribuzione diretta (DD) alla dimissione da ricovero o da visita specialistica tramite le UO di Farmacia Ospedaliera di APSS o distribuzione per conto (DPC) di APSS tramite le farmacie pubbliche e private del territorio provinciale e per tipologia di farmaco secondo la classificazione operata da AIFA nell'annuale rapporto OsMed in: A - altri farmaci, O - originator e B - biosimilare. Come è facilmente verificabile il consumo giornaliero è stato pari a 127,7 DDD/die distribuito per 82% nel canale della DPC e suddiviso in 44% altri, 36% biosimilari e 20% originator.

Tabella 2. Consumi di farmaci a base di somatropina suddivisi per canale di erogazione: distribuzione diretta (DD) e distribuzione per conto (DPC)

Tipo farmaco	DD (alla dimissione)	DPC per conto di APSS	Totale DDD/die
A (altri)	1,7	54,8	56,5
B (biosimilare)	20,3	25,5	45,9
O (originator)	1,3	23,7	25,1
Totale DDD/die	23,3	104,2	127,7

Oltre ai dati epidemiologici sono stati rilevati i consumi dei farmaci acquistati in gara secondo le modalità dell'accordo quadro interregionale stipulato secondo art. 1, comma 407, Legge 232/2016.

In base a esso le aziende sanitarie hanno la possibilità di proporre ai prescrittori, come vincitrice di gara, tre diverse specialità medicinali tra quelle partecipanti, anche se una sola di esse a prezzo più basso, al fine di ridurre gli switch terapeutici e di consentire l'utilizzo sia dei farmaci dichiarati offerenti, perché riservati alla prosecuzione delle terapie in atto, che di quelli non partecipanti all'accordo, quindi fuori gara, per motivate ragioni cliniche.

In relazione alle procedure di acquisto, utilizzando come unità di misura la DDD/die, i consumi delle varie specialità si sono distribuiti secondo le seguenti percentuali da confrontare rispetto ai valori del 2020 riportati tra parentesi: vincitori 61% (52%) di cui 36% al prezzo più basso (32%), 31% offerenti (34%) e non partecipanti alle procedure di acquisto 8% (14%) (Figura 1).

Rispetto al 2020 è aumentato il consumo dei farmaci vincitori e tra questi quello a prezzo più basso (V1), si è ridotto il consumo di offerenti ossia farmaci con un prezzo lievemente più alto, mentre sono quasi dimezzati i non partecipanti.

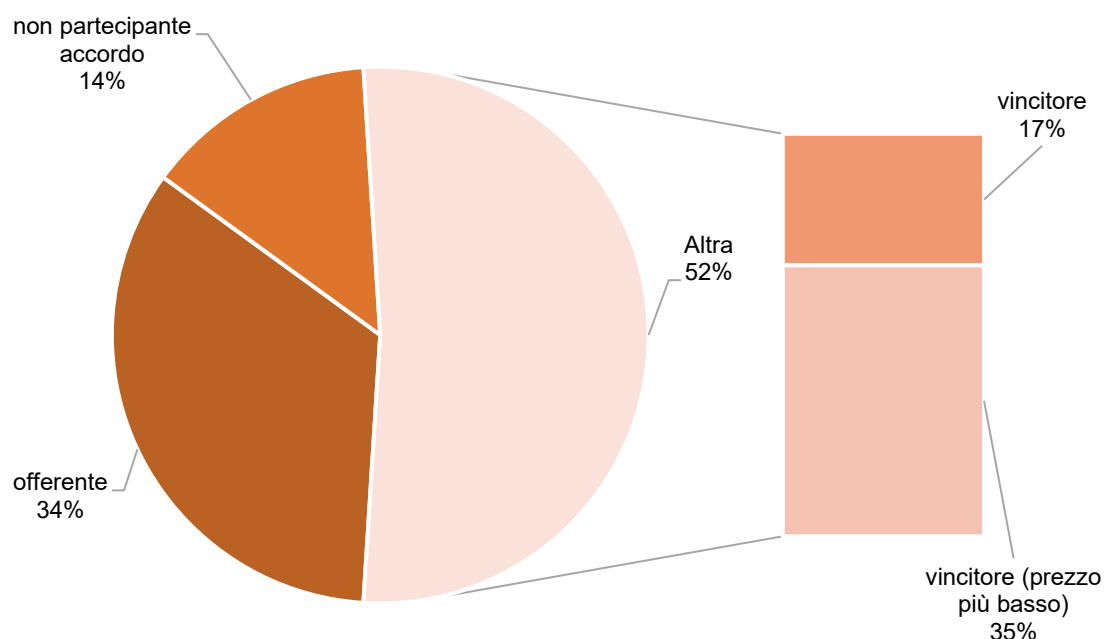


Figura 1. Distribuzione dei consumi di somatropina in base alle procedure di acquisto

Anche nel corso del 2021, in piena pandemia, APSS ha implementato ulteriormente il processo di dematerializzazione della prescrizione dei farmaci in distribuzione per conto tra cui il rGH senza alcuna penalizzazione nella fase di approvvigionamento da parte degli utenti.

Attività della commissione

Nel 2021 la Commissione per il GH ha valutato due casi dell'età evolutiva:

- un caso per bassa statura e ridotta velocità di crescita (<-3 DS) e test di stimolo ai limiti bassi della norma e età ossea ritardata rispetto all'età cronologica è stato, come da Nota AIFA vigente, autorizzato un trattamento annuale con il farmaco meno costoso a dosaggio terapeutico;
- un caso valutato come *Small for Gestational Age* è stato autorizzato al trattamento extra Nota 39 per due mesi e successivamente alla conferma di diagnosi di SGA è stato trattato con l'unico farmaco avente indicazione terapeutica.

È stata anche esaminata la relazione clinica di un paziente autorizzato nell'anno 2020.

REGIONE UMBRIA

Mariangela Rossi

Sezione Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica, Regione Umbria, Perugia

Nel corso del 2021, la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio del trattamento con GH (*Growth Hormone*), costituita con DD n. 10166/2009 e ss.mm., non ha modificato la sua composizione. Fanno parte della Commissione Regionale:

1. il Dirigente del competente Servizio della Regione, con funzioni di Coordinatore;
2. il Responsabile della Sezione Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica della Regione;
3. 2 rappresentanti della pediatria di libera scelta;
4. i Medici Specialisti appartenenti ai Centri prescrittori autorizzati dalla Regione (2 presso l'Azienda Ospedaliera di Perugia, 2 presso l'Azienda Ospedaliera di Terni, sia ambito pediatrico che adulti, 1 presso le Strutture Complesse di Pediatria della USL Umbria 1, 2 presso le Strutture Complesse di Pediatria della USL Umbria 2).

Nell'anno 2021 la Commissione Regionale GH ha autorizzato 3 richieste di rinnovo di autorizzazioni già concesse, riferibili a bassa statura idiopatica.

REGIONE VALLE D'AOSTA

Giulio Doveri (a), Jacopo Luboz (a), Claudio Perratone (b), Alessandra Caci (b)

(a) Azienda Unità Sanitaria Locale della Valle d'Aosta, Aosta

(b) Assessorato regionale sanità, salute e politiche sociali, Regione Autonoma Valle d'Aosta, Aosta

Nella Regione autonoma Valle d'Aosta, tenendo conto sia del fatto che il territorio di competenza dell'unica Azienda Unità Sanitaria Locale (USL) (con un unico presidio ospedaliero) coincide con quello della Regione, sia del numero esiguo dei casi in trattamento, non si è ritenuto opportuno istituire una Commissione Regionale per il GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita, ormone somatotropo).

La struttura complessa Medicina Interna avente attività ambulatoriale specifica in endocrinologia e la struttura complessa Pediatria sono state individuate quali Centri prescrittori dell'ormone della crescita. La prescrizione del GH avviene secondo le limitazioni cliniche previste dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1), sulla base di un piano terapeutico redatto dalle suddette strutture complesse. Il piano terapeutico è generato mediante un software dedicato, accessibile anche alla struttura complessa Farmacia, e stampato in duplice copia, di cui una per il medico di medicina generale.

Con riferimento alle modalità di valutazione delle prescrizioni di cui trattasi, nell'ambito dell'attività svolta dall'Azienda USL Valle d'Aosta sono effettuati audit a campione sui piani terapeutici, i cui esiti sono trasmessi all'Assessorato competente.

L'atto di autorizzazione dei centri è il provvedimento dirigenziale n. 4050/2022 (2).

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Attualmente in Valle d'Aosta, l'ormone somatotropo viene distribuito in distribuzione per conto, sulla base di un accordo tra la Regione Autonoma Valle d'Aosta, Federfarma, Assofarm e Azienda USL Valle d'Aosta del 20 dicembre 2021(3).

Accordi per distribuzione per conto/distribuzione diretta dei farmaci di cui al Prontuario Ospedale - Territorio (PHT)

Per l'acquisto del farmaco, la struttura complessa Farmacia dell'Azienda USL fa riferimento alle procedure di gara espletate dalla Società di Committenza di Regione Piemonte.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

L'Azienda USL promuove attivamente la prescrizione del biosimilare e ha regolamentato, riconducendola a circostanze eccezionali, la prescrizione del medicinale *originator*.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.
2. Regione Autonoma Valle d'Aosta. Provvedimento dirigenziale n. 4050 del 12 luglio 2022. 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 del Decreto Legge 323/1996. Disponibile all'indirizzo:

https://consultazionepd.regione.vda.it/amministrazione/atti/default_i.aspx. Ultimo aggiornamento: 30/12/2022.

3. Regione Autonoma Valle d'Aosta. Deliberazione della Giunta regionale n. 1709 del 20 dicembre 2021. Approvazione dello schema di Accordo triennale per la distribuzione di medicinali in regime di distribuzione per conto tra la Regione autonoma Valle d'Aosta, Federfarma Valle d'Aosta, Assofarm Valle d'Aosta e l'Azienda USL Valle d'Aosta. Disponibile all'indirizzo: file:///C:/Users/Zoe/Downloads/Deliberazione_Della_Giunta_Regionale_N_1709_In_Data_20_Di_cembre_2021_%E2%80%9CApprovazione_Dello_Schema_Di_Accordo_Triennale_Per_La_Distribuzione_Di_Medicinali_In_Regime_Di_Distribuzione_Per_Conto,_Tra_La_Regione_Autonomia_Valle_D-3.pdf. Ultimo aggiornamento 30/12/2022.

REGIONE VENETO

Cinzia Minichiello (a), Olivia Basadonna (b), Monica Mazzucato (a), Laura Visonà Dalla Pozza (a), Andrea Vianello (a), Ema Toto (a), Laura Guazzarotti (c), Nella Augusta Greggio (f), Roberto Castello (d), Susanna Zardo (e), Giovanna Scroccaro (b), Paola Facchin (a)
(a) *Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Regione del Veneto, Padova*
(b) *Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Regione del Veneto, Venezia*
(c) *Azienda Ospedale Università di Padova, Regione del Veneto, Padova*
(d) *Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Regione del Veneto, Verona*
(e) *Azienda ULSS 3 Serenissima, Regione del Veneto, Venezia*
(f) *Esperto endocrinologo*

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o somatotropina) della Regione del Veneto è stata istituita con DGR n. 2170/2008 (1) e nominata, con validità triennale, con Decreto n. 177/2008 (2).

È stata rinnovata e poi aggiornata nella sua composizione con i Decreti n. 60/2018 (3) e n. 14/2019 (4).

La Commissione svolge sostanzialmente due generi di azioni:

1. funzione di programmazione della rete di servizi esistenti per questi pazienti e di pianificazione degli strumenti e delle azioni idonee per facilitare i percorsi assistenziali, l'accesso al farmaco, il monitoraggio dei trattamenti in essere e la valutazione dei risultati.
2. valutazione dei singoli casi per cui è richiesta l'autorizzazione all'uso del GH, quando non rientrano nelle condizioni previste dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (5).

Come prodotto e conseguenza della prima area di azione, dal 2015 nella Regione del Veneto è attivo il sistema informativo denominato Registro GH, secondo quanto previsto dalla DGR n. 248/2014 (6).

Lo sviluppo, la gestione e la manutenzione del Registro sono affidati al Coordinamento regionale per le malattie rare.

Il Registro regionale GH ha la principale finalità di consentire, disporre e regolare le prescrizioni, dispensazioni e monitoraggio del GH per i residenti nella Regione del Veneto e per gli assistiti nei Centri del Veneto residenti in altre Regioni.

Di seguito verranno descritti, oltre al disegno e all'organizzazione, i dati raccolti dal sistema informativo per l'anno 2021.

Attività valutativa

Con DGR n. 1451/2018 (7), la Giunta Regionale ha provveduto al rinnovo dei Centri prescrittori di GH già autorizzati, rispettivamente, con le DGR n. 1121/2016 (8), n. 754/2015 (9) e n. 641/2013 (10), in adempimento a quanto previsto dalla Nota AIFA.

La revisione della lista dei centri autorizzati alla prescrizione del GH nel 2018, ha tenuto conto dei criteri di accreditamento proposti nel Rapporto ISTISAN 17/9 (11).

La prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) da parte dei Centri autorizzati e l'erogazione mediante il canale della distribuzione diretta del GH, avvengono esclusivamente attraverso il sistema informativo - Registro regionale GH.

Si tratta di un registro *web-based* che collega tutti i professionisti della rete di assistenza regionale coinvolti nella presa in carico dei pazienti in trattamento con GH, e precisamente:

1. i Centri abilitati alla prescrizione del farmaco;
2. i reparti ospedalieri individuati per effettuare il follow-up dei pazienti;
3. le farmacie ospedaliere e/o territoriali delle Aziende Unità Sanitarie Locali (ULSS) di residenza, che devono erogare il farmaco;
4. la Commissione Regionale che valuta e autorizza gli usi del farmaco sia *extra-Nota AIFA 39* che *off-label*, secondo quanto stabilito dalla DGR n. 756/2015 (12).

L'intero percorso di prescrizione, eventuale autorizzazione, dispensazione e monitoraggio del GH viene gestito attraverso il sistema informativo che supporta e regola tutte le attività di selezione e diagnosi dei pazienti, definizione dei piani assistenziali e quindi delle prescrizioni, approvvigionamento e distribuzione del farmaco e del monitoraggio della sua efficacia e sicurezza.

Attraverso dei controlli a priori sui dati inseriti relativi al paziente (diagnosi, età, parametri clinico-auxologici, di laboratorio) e su quelli di prescrizione, il sistema informativo distingue i pazienti ai quali verrà direttamente prescritto ed erogato il GH, a carico dell'SSN, in modo conforme alle indicazioni della Nota AIFA 39 e alle indicazioni presenti nella Scheda Tecnica-Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del farmaco e quelli che, trovandosi in condizioni non corrispondenti ai criteri previsti dalla Nota o non autorizzate in RCP, devono essere valutati dalla Commissione Regionale.

Nello specifico, il sistema informativo ha al proprio interno degli algoritmi che verificano automaticamente la coerenza della diagnosi, dei parametri registrati e dei dosaggi inseriti con quanto definito dalla Nota AIFA 39 in funzione dell'età dei pazienti e della variabilità ammessa della condizione. Per i casi che rispondono a tutti i requisiti della Nota viene, in tempo reale, attivata la farmacia ospedaliera, che approvvigiona e distribuisce il farmaco prescritto. Nel caso uno o più parametri non corrispondano a quanto previsto dalla Nota il caso diventa, in tempo reale, oggetto della valutazione della Commissione Regionale e l'erogazione del farmaco dipende dall'esito di tale valutazione.

Il modulo del piano terapeutico consente di prescrivere, oltre al GH, anche gli altri trattamenti di cui necessitano i pazienti, in combinazione e/o in associazione con il trattamento sostitutivo.

Il piano terapeutico in linea è interamente visibile alle farmacie ospedaliere e/o territoriali delle Aziende ULSS, chiamate a registrare, nell'applicativo, i dati delle dispensazioni effettuate consentendo, nel contempo, un monitoraggio dei consumi e della spesa regionale per il farmaco.

Nell'anno 2021 i pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di GH attraverso il sistema informativo regionale sono 1.146, di cui 156 sono soggetti completamente naïve al trattamento.

Il dato dei nuovi casi incidenti che fanno uso di GH nel 2021 non si discosta da quello rilevato nell'anno precedente, tenuto conto del perdurare dell'emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2.

Nell'anno 2021, la prevalenza dei pazienti in Veneto in trattamento con GH si attesta intorno a 22 casi su 100.000 residenti.

La Figura 1 riporta la distribuzione percentuale dei pazienti in funzione della diagnosi, indipendentemente dal fatto che si tratti di una diagnosi di patologia rara, di cui all'Allegato 7 del DPCM 12.01.2017 (13), oppure di una diagnosi di patologia non rara. La Figura mette in rilievo, tra tutti gli usi di GH registrati, quelli più frequenti previsti dalla Nota AIFA 39.

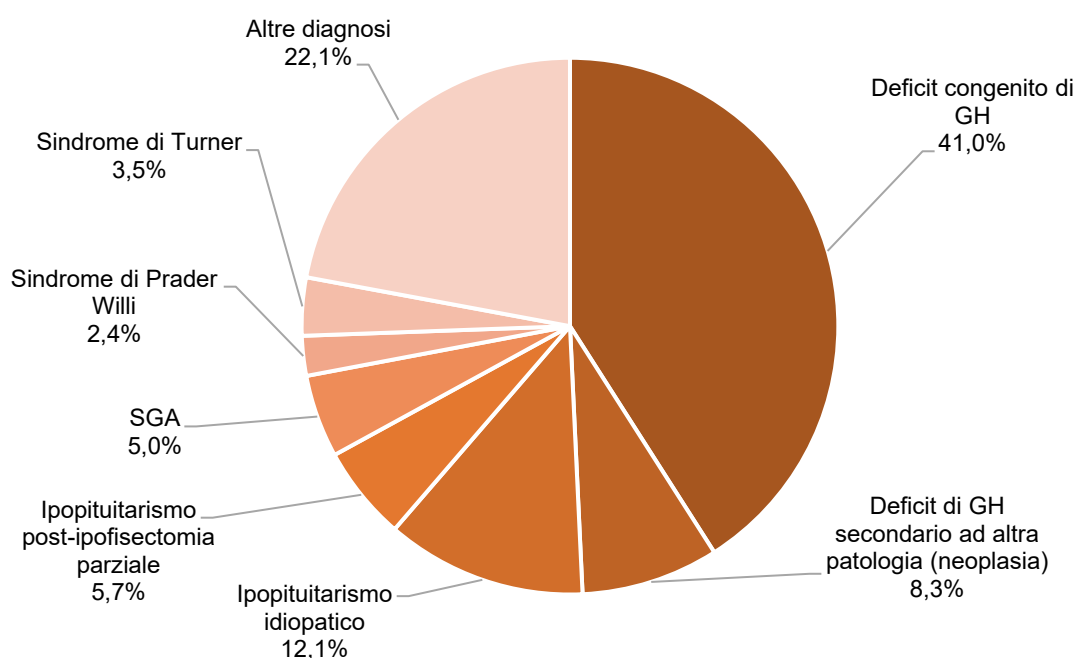


Figura 1. Distribuzione percentuale per diagnosi dei pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di GH attraverso il sistema informativo nell'anno 2021.

Nell'anno 2021, il numero complessivo di piani terapeutici contenenti GH formulati nel sistema informativo per i pazienti di competenza della Regione del Veneto e/o seguiti da Centri prescrittori della Regione del Veneto è pari a 2.133, di cui 1.206 sono nuovi piani redatti nell'anno in esame, con una tendenza sensibile all'aumento rispetto all'anno precedente.

Pertanto, nonostante il perdurare dell'emergenza sanitaria da SARS-CoV-2, il dato di attività prescrittiva conferma il mantenimento dell'accesso al trattamento con GH dei pazienti, essendo state intraprese tutte le iniziative utili per la presa in carico terapeutico-assistenziale di questi pazienti.

Come negli anni precedenti, anche per l'anno 2021, la prescrizione del GH in funzione dell'età del paziente evidenzia un andamento peculiare e stabile negli anni, riguardando, in netta prevalenza, i soggetti pediatrici (fino a 17 anni) nel 73,0% dei casi, considerato l'insieme di tutte le patologie.

Il 61,1% dei soggetti trattati con GH è rappresentato da pazienti di sesso maschile.

Nell'anno 2021, la prescrizione del prodotto biosimilare nei piani terapeutici in linea rende conto del 27,5% del totale delle specialità prescritte a base di GH da parte dei Centri della Regione del Veneto, con un trend d'uso in generale in crescita negli ultimi anni, in accordo con quanto raccomandato dalle linee di indirizzo, specificamente elaborate dalla Commissione Regionale GH, in applicazione al Decreto n. 112/2018, di recepimento dell'Allegato A "Documento regionale di approfondimento sui Medicinali Biosimilari" (14).

Tra i nuovi pazienti entrati in terapia con GH nell'anno 2021, il 26,9% ha ricevuto la prima prescrizione a base di biosimilare.

Nell'anno 2021, la spesa per somatropina è risultata pari a 4,55 milioni di euro (+ 3,8% rispetto al 2020) per un numero di confezioni pari a 23.370 (+ 0,6% rispetto al 2020). La Figura 2 descrive l'andamento della spesa regionale per il GH nel periodo 2016-2021.

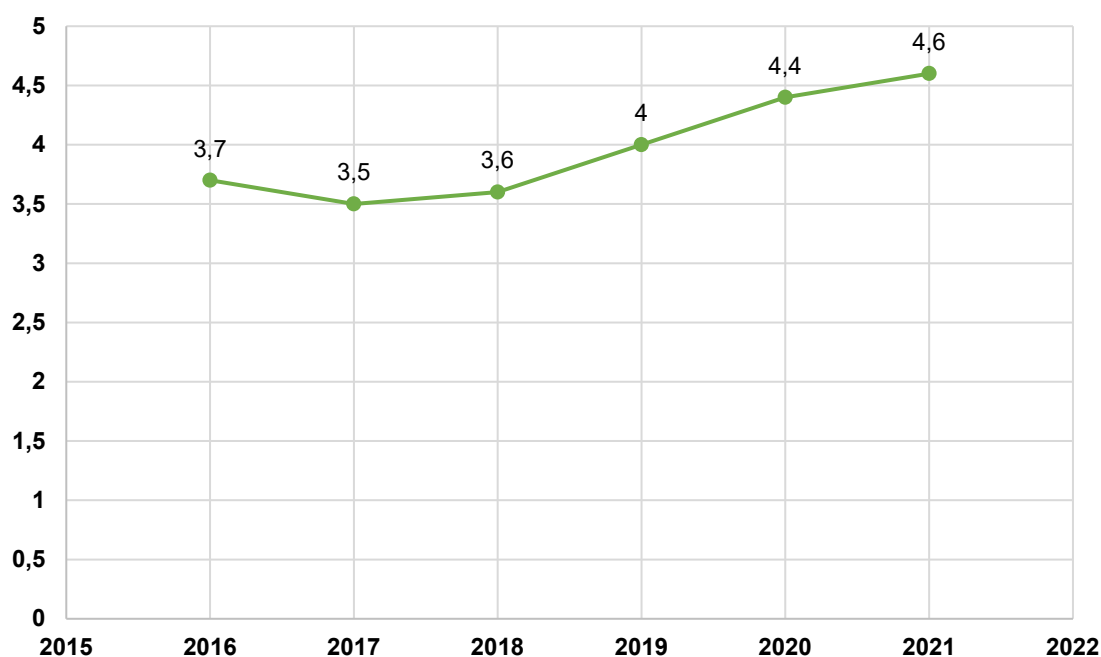


Figura 2. Trend di spesa per somatropina nella Regione del Veneto dal 2016 al 2021

Attività autorizzativa

Come descritto, la prescrizione, eventuale autorizzazione e dispensazione del GH per usi non ricompresi all'interno dei criteri definiti dalla Nota AIFA 39, oppure *off-label*, avvengono attraverso l'applicativo regionale informatizzato. Le richieste vengono valutate dalla Commissione Regionale direttamente tramite l'uso dell'applicativo. Esso consente ai membri della Commissione la visualizzazione diretta delle richieste di GH in attesa di valutazione, nonché di tutte le informazioni necessarie alla valutazione della richiesta (motivazioni, parametri, condizioni cliniche del paziente).

Nel contempo, la Commissione dispone di un archivio delle richieste di autorizzazione e dei rispettivi pareri espressi, consultabile in linea in tempo reale.

Lo stato di valutazione, l'esito e le motivazioni a supporto della decisione possono essere visualizzati direttamente nell'applicativo dal medico prescrittore, così come dagli utenti abilitati del Distretto, della Farmacia ospedaliera e/o territoriale dell'Azienda ULSS di residenza dove avviene la distribuzione del farmaco. In questo modo, all'autorizzazione corrisponde in tempo reale, in caso di parere favorevole, la vista per le strutture deputate all'erogazione, riducendo per i pazienti i tempi per l'accesso al trattamento.

Nell'anno 2021, sono state valutate e autorizzate le richieste di trattamento con GH contenute nei piani terapeutici di 117 pazienti. Il dettaglio è riportato in Figura 3.

Come si può osservare, le autorizzazioni hanno riguardato sia usi di GH per pazienti con diagnosi comprese nella Nota AIFA 39 ma non corrispondenti ai criteri definiti dalla stessa Nota e/o per dosaggi non previsti in Scheda Tecnica-RCP, sia usi di GH per indicazioni terapeutiche *off-label*.

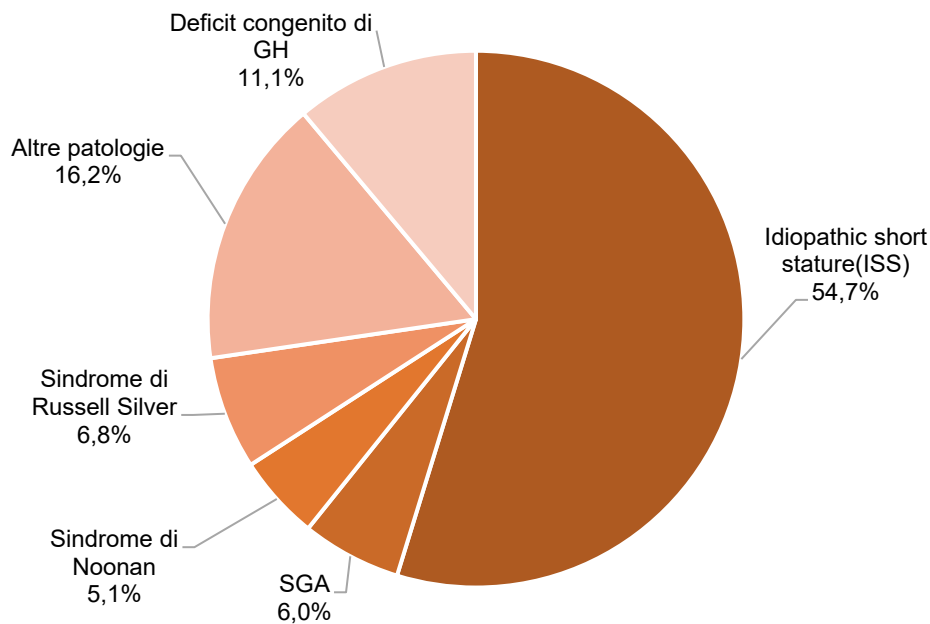


Figura 3. Distribuzione percentuale delle autorizzazioni al trattamento con GH rilasciate nella Regione del Veneto nell'anno 2021 in funzione della diagnosi del paziente

Bibliografia

1. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 2170 del 8 agosto 2008. Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 77 del 16 settembre 2008.
2. Regione del Veneto. Decreto del Dirigente della Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari 177 del 23 dicembre 2008. Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita: nomina componenti. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 4 del 13 gennaio 2009.
3. Regione del Veneto. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale 60 del 19 aprile 2018. Commissione regionale per la sorveglianza e il monitoraggio dei trattamenti con ormone della crescita. Rinnovo. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 43 del 8 maggio 2018.
4. Regione del Veneto. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale 14 del 30 gennaio 2019. Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita. Sostituzione e integrazione della composizione. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 18 del 19 febbraio 2019.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.

6. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 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 della Regione del Veneto* 32 del 21 marzo 2014.
7. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 1451 del 8 ottobre 2018. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico: aggiornamento e ricognizione - anno 2018. *Bollettino Ufficiale del Veneto* 104 del 19 ottobre 2018.
8. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 1121 del 29 giugno 2016. DGR 754 del 14.5.2015. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico e approvazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci con PT. Modifiche. *Bollettino Ufficiale del Veneto* 68 del 15 luglio 2016.
9. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 754 del 14 maggio 2015. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico e approvazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci con PT. *Bollettino Ufficiale del Veneto* 52 del 26 maggio 2015.
10. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 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 del Veneto* 45 del 28 maggio 2013.
11. Pricci F, Panei P, Borraccino A, Cavallo F, Ravaglia A, Cappa M, Garofalo P, Aimaretti G, Colao A, Ghigo E, Lombardi G, Bona G, Buzi F, Loche S, Maghnie M, Mazzanti L, Bernasconi S, Boscherini B, Cianfarani S, Saggese G. A supporto delle Commissioni Regionali per il trattamento con ormone della crescita: i criteri regionali di accreditamento dei Centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita. Documento congiunto. In: 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* (2016). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/9). p. 34-41.
12. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 756 del 14 maggio 2015. Modalità di prescrizione, autorizzazione e dispensazione dell'ormone della crescita (GH) in caso di uso *off-label*. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 53 del 29 maggio 2015.
13. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017, Allegato 7. Elenco malattie rare esentate dalla partecipazione al costo. Supplemento ordinario n. 15 alla *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 65 del 18 marzo 2017.
14. Regione del Veneto. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale 112 del 13/09/2018. Medicinali Biosimilari. Aggiornamento a maggio 2018. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 99 del 2 ottobre 2018.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre 2022, 7° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, dicembre 2022