



# RAPPORTI ISTISAN 14|24

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

**V Convegno**

## **Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia**

Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 27 novembre 2013

**ATTI**

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



EPIDEMIOLOGIA  
E SANITÀ PUBBLICA



**ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ**

**V Convegno nazionale**

**Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia**

**Istituto Superiore di Sanità  
Roma, 27 novembre 2013**

**ATTI**

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

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

**Rapporti ISTISAN  
14/24**

Istituto Superiore di Sanità

**V Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2013. Atti.**

A cura di Flavia Pricci, Elvira Agazio e Marika Villa  
2014, vi, 84 p. Rapporti ISTISAN 14/24

L'Istituto Superiore di Sanità è incaricato della farmacovigilanza nazionale relativa alle prescrizioni di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) attraverso un registro nazionale. Dal 2004 questa attività è regolamentata dalle "Note per l'utilizzo dei Farmaci" dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che, nella stesura attualmente in vigore, hanno richiesto l'informatizzazione del Registro stesso. Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) informatizzato si basa su una piattaforma web che consente la segnalazione online della prescrizione di terapia a base di GH da parte dei centri accreditati, sia sulla connessione con altri database locali, in base alle disposizioni regionali. L'RNAOC informatizzato si propone come uno strumento unico e indispensabile per fornire informazioni complete sugli aspetti clinico-epidemiologici, farmacologici ed economici della terapia con GH, sia a livello nazionale che locale, e sugli interrogativi scientifici ancora aperti. La disponibilità di dati nazionali consente, infatti, di superare le problematiche connesse alla rarità del trattamento e alla eterogeneità dei soggetti trattati che lasciano aperti importanti quesiti di sicurezza ed efficacia. Come ogni anno, questo volume raccoglie i contributi del Convegno annuale organizzato dall'RNAOC, giunto alla V edizione, in cui sono stati presentati lo stato di diffusione e attività del registro informatizzato, letture di aggiornamento sul tema del trattamento con l'ormone della crescita e le attività delle Commissioni Regionali per il GH.

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

Istituto Superiore di Sanità

**5<sup>th</sup> Meeting. Growth hormone treatment in Italy. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 27, 2013. Proceedings.**

Edited by Flavia Pricci, Elvira Agazio and Marika Villa  
2014, vi, 84 p. Rapporti ISTISAN 14/24 (in Italian)

The Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) is in charge of the national pharmacovigilance on the use of Growth Hormone (GH) therapy, by means of a national registry collecting all the specific medical prescriptions. Since 2004, this activity has been regulated by the "Notes for the use of drugs", by the Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA, Italian Medicines Agency), which, in the currently in force version, require the computerization of the registry itself. The computerized national register of growth hormone therapy (Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, RNAOC) relies on a web platform that enables online reporting of GH-prescription therapy by the regional accredited centers. In addition the already active regional databases could send the data useful for the national pharmacovigilance system to the central database. The RNAOC represent a unique and indispensable tool to provide comprehensive clinical, epidemiological, pharmacological and economic aspects of GH therapy, both at national and local level. This approach could provide data for answering the scientific questions which are still open. In fact, the availability of national data allows to overcome the problems related to the rarity and heterogeneity of the treated patients, which leaves already open important questions of safety and effectiveness. This volume collects the contributions to the Annual Meeting organized by RNAOC and the fifth edition is based on an update of the activities of the computerized register, reviews of relevant scientific issues on growth hormone treatment and the activities of the Regional Commissions for the GH.

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

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

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

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

Citare questo documento come segue:

Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *V Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2013. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2014. (Rapporti ISTISAN 14/24).

---

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro* e *Sandra Salinetti*

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



# INDICE

## Premessa

<i>Flavia Pricci</i> .....	v
----------------------------	---

## PRIMA SESSIONE

---

### Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita: terzo anno del registro informatizzato

#### Sorveglianza epidemiologica e registri

<i>Marina Maggini, Roberto Raschetti</i> .....	3
--	---

#### Aggiornamenti, criticità ed elaborazioni dati delle segnalazioni di terapia con *Growth Hormone* al registro web

<i>Flavia Pricci, Elvira Agazio, Cristina Fazzini, Daniela Rotondi</i> .....	5
--	---

## SECONDA SESSIONE

---

### Terapia con GH: in soggetti adulti, in soggetti con bassa statura non convenzionale e in soggetti con sindromi genetiche non previste dalla Nota AIFA 39

#### Deficit di GH nel paziente adulto e 18 anni di terapia sostitutiva: dosi sostitutive, efficacia e sicurezza della terapia

<i>Marco Zavattaro, Chiara Mele, Luisa Chasseurs, Ilaria Massa, Loredana Pagano, Paolo Marzullo, Gianluca Aimaretti, Flavia Prodam</i> .....	19
--	----

#### Terapia con ormone della crescita nei soggetti con bassa statura non convenzionale (follow-up a 2 anni in Regione Piemonte)

<i>Patrizia Matarazzo, Alberto Borraccino, Aldo Ravaglia, Giuseppe Migliaretti, Franco Cavallo</i> .....	24
--	----

#### Terapia con *Growth Hormone* nei soggetti con sindromi genetiche non previste dalla NOTA AIFA 39

<i>Marco Cappa</i> .....	29
--------------------------	----

## TERZA SESSIONE

---

### Argomenti in rilievo sul tema del trattamento con GH

#### Il laboratorio e l'asse GH-IGF-I: standardizzazione delle metodiche analitiche e *cut-off* diagnostici

<i>Mauro Bozzola, Cristina Meazza, Silvano G. Cella</i> .....	37
---	----

<b>Bio-equivalenti: aspetti legislativi e farmacovalutazione</b>	
<i>Patrizia Popoli</i> .....	41
<b>Dalla parte dei pazienti</b>	
<i>Cinzia Sacchetti</i> .....	44

## QUARTA SESSIONE

---

### Commissioni Regionali per il GH: stato di attuazione e strumenti di monitoraggio regionale del trattamento con GH

<b>Regione Abruzzo</b>	
<i>Federica Margiotta, Stefania Melena, Giovanni Farello</i> .....	49
<b>Regione Basilicata</b>	
<i>Antonella Angione</i> .....	52
<b>Provincia Autonoma di Bolzano</b>	
<i>Giorgio Radetti</i> .....	54
<b>Regione Calabria</b>	
<i>Giuseppe Raiola, Giuseppe Romano, Maria Cristina Galati, Massimo Barreca, Bruno Zito</i> .....	55
<b>Regione Campania</b>	
<i>Laura Perrone</i> .....	58
<b>Regione Emilia Romagna</b>	
<i>Stefano Zucchini, Ilaria Mazzetti</i> .....	60
<b>Regione Friuli-Venezia Giulia</b>	
<i>Franco Grimaldi, Erica Zimarelli, Francesca Tosolini</i> .....	62
<b>Regione Lazio</b>	
<i>Marco Cappa</i> .....	63
<b>Regione Molise</b>	
<i>Maurizio Gasperi, Annamaria Macchiaroli</i> .....	65
<b>Regione Piemonte</b>	
<i>Alberto Borraccino, Aldo Ravaglia, Franco Cavallo</i> .....	66
<b>Regione Puglia</b>	
<i>Luciano Cavallo</i> .....	68

<b>Regione Sardegna</b>	
<i>Donatella Garau, Marcello Tidore, Sandro Loche</i> .....	70
<b>Regione Sicilia</b>	
<i>Carla Giordano, Alessandro Cirese</i> .....	72
<b>Regione Toscana</b>	
<i>Giuseppe Saggese</i> .....	74
<b>Regione Umbria</b>	
<i>Daniela Galeazzi, Maria Elisabetta Latini, Mariangela Rossi</i> .....	76
<b>Regione Veneto</b>	
<i>Nella A. Greggio, Sara Azzolini, Paola Facchin</i> .....	83





## PREMESSA

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dalla fine degli anni '80 in base al DL 30 ottobre 1987, n. 443, al parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità nelle sedute del 26 gennaio 1989, del 25 settembre e 23 ottobre 1991 e al successivo DM del 29 novembre 1993 (*Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 290 dell'11 dicembre 1993), che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, detto anche ormone della crescita, *Growth Hormone* (GH) o anche *recombinant* GH (rGH). Il Registro Nazionale è stato, in seguito, confermato nella sua attività dalle disposizioni della Commissione Unica del Farmaco, prima, e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) dal 2004 ad oggi.

Nelle "Note per l'uso appropriato dei farmaci" disposte dall'AIFA attualmente in vigore (*Gazzetta Ufficiale* n. 270 del 18 novembre 2010), la Nota 39 dispone le condizioni per autorizzare il trattamento con GH e indica il Registro Nazionale come lo strumento per la sorveglianza epidemiologica nazionale relativa a tale trattamento, richiedendo che l'RNAOC sia strutturato sotto forma di registro informatizzato.

La Nota AIFA 39, inoltre, stabilisce che la sorveglianza epidemiologica deve avvalersi delle attività delle Commissioni Regionali, che effettuano il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello locale.

Si viene, pertanto, a configurare un sistema di sorveglianza a rete in cui RNAOC rappresenta il collettore centrale delle informazioni dai centri prescrittori e dai registri regionali, avvalendosi della piattaforma web e di integrazioni da parte dei database locali, con modalità e contenuti compatibili, al fine di costituire il registro nazionale informatizzato delle segnalazioni di terapia a base di ormone della crescita.

Infatti, l'elaborazione dei dati raccolti a livello nazionale permette di avere informazioni complete e corrette e di metterle a disposizione dei centri prescrittori, delle Regioni e degli organi centrali (AIFA e Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità), al fine di impostare eventuali interventi utili per la farmacovigilanza. Di conseguenza, la Nota AIFA 39 predispone che l'Istituto Superiore di Sanità rediga e sottoponga all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità un rapporto annuale sul trattamento con GH in Italia.

Facendo seguito alla Nota AIFA che ha richiesto l'informatizzazione del Registro Nazionale, il gruppo di lavoro dell'RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, ha progettato una scheda di segnalazione che contenesse le informazioni richieste dalla normativa e consentisse l'immissione dei dati online con la conseguente generazione di un database centrale. La scheda online per la raccolta delle segnalazioni di terapia con GH è stata proposta alle Regioni che, in gran parte, hanno aderito, tranne nei casi in cui fossero già in uso sistemi alternativi, quali registri locali dedicati al GH oppure contenenti informazioni su tale terapia.

L'adesione alla scheda web prevede una specifica procedura di accreditamento, con l'attribuzione delle credenziali di accesso e consente di accedere con profili, e quindi autorizzazioni, personalizzati in base al ruolo che si ricopre. La scheda è stata pubblicata online nella metà del 2010 e nel corso di questi anni ha mostrato un crescente numero di accreditamenti e di segnalazioni di terapia. Nei casi in cui le Regioni non abbiano aderito alla piattaforma web, perché già in possesso di un proprio sistema di registrazione delle segnalazioni, si stanno individuando i percorsi di condivisione dei dati necessari per la farmacovigilanza nazionale su questo trattamento.

Il presente volume raccoglie i dati prodotti dal Registro Nazionale informatizzato, i contributi delle Commissioni Regionali per il GH e gli aggiornamenti scientifici più attuali e rappresenta il rapporto annuale che l'RNAOC invia alle autorità competenti previste dalla Nota dell'AIFA, procedura già adottata per i due anni precedenti, in concomitanza con l'attivazione del registro informatizzato.

Sentiti ringraziamenti vanno al gruppo di lavoro dell'RNAOC, cui partecipano colleghi dell'Istituto Superiore di Sanità, con le proprie competenze specifiche, ed esperti, delegati dalle società scientifiche e dalle istituzioni che hanno esperienza in questa materia.

Il gruppo di lavoro dell'ISS è composto da Flavia Pricci, Elvira Agazio, Daniela Rotondi, Cristina Fazzini, Paolo Roazzi, Fabio Maccari, Piero Panei e Marina Maggini.

L'elaborazione della scheda web si è avvalsa della consulenza della Commissione Regionale GH del Piemonte e di un gruppo di esperti clinici, individuati dalle società scientifiche che raccolgono i medici specialisti coinvolti in tale problematica, nelle persone di Gianluca Aimaretti, Sergio Bernasconi, Gianni Bona, Alberto Borraccino, Fabio Buzi, Marco Cappa, Franco Cavallo, Piernicola Garofalo, Ezio Ghigo, Gaetano Lombardi, Aldo Ravaglia, Giuseppe Saggese e di Francesca Renda, del settore di farmacovigilanza dell'AIFA.

Ringraziamo, inoltre, i relatori che hanno contribuito con le loro conoscenze al programma scientifico del V Convegno nazionale "Il trattamento con l'ormone della crescita in Italia" e i colleghi delle Commissioni Regionali per il GH che collaborano attivamente con l'RNAOC e, come ogni anno, partecipando al convegno, mettono a disposizione di tutta la comunità le proprie attività.

A tutti va il nostro sentito ringraziamento.

Flavia Pricci  
*Responsabile Scientifico*  
*del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita*  
*Dipartimento Biologia Cellulare e Neuroscienze*  
*Istituto Superiore di Sanità, Roma*

**PRIMA SESSIONE**

**Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita:  
terzo anno del registro informatizzato**



## SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA E REGISTRI

Marina Maggini, Roberto Raschetti

*Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Dopo l'immissione in commercio, il farmaco è soggetto ad un uso allargato sia in termini quantitativi che qualitativi e diventa pertanto imperativo continuare, soprattutto per molecole di elevato interesse clinico, lo studio del loro profilo beneficio/rischio in una situazione epidemiologica dove i casi sono rappresentati dalla popolazione naturalmente esposta alla terapia e le condizioni di utilizzo sono quelle proprie della pratica clinica. Ciò comporta due ordini di questioni: una relativa alla efficacia effettivamente osservata nelle popolazioni generali (*effectiveness*) ed una relativa al profilo di sicurezza nella pratica clinica.

Per quanto concerne il profilo di sicurezza dei farmaci vi sono tre principali problemi nei *trial* che precedono la registrazione dei farmaci (*Randomized Clinical Trials*, RCT): le sperimentazioni riguardano un numero relativamente limitato di persone, hanno una durata in genere breve, e sono effettuate in popolazioni selezionate di soggetti. Inoltre la documentazione sulla sicurezza è in genere insufficiente, almeno per quanto riguarda la pubblicazione dei risultati su riviste scientifiche. Per quanto riguarda la numerosità della popolazione in studio, di norma non sono più di qualche centinaio le persone incluse in uno studio finalizzato a valutare l'efficacia di un farmaco prima della registrazione. Il problema della numerosità è solo in parte superato quando vengono effettuate grandi sperimentazioni che coinvolgono anche migliaia di persone (rarissime sono le sperimentazioni che ne hanno coinvolte decine di migliaia). Infatti, quando un farmaco entra nel mercato i potenziali assuntori possono essere anche milioni, ed effetti indesiderati gravi ma rari possono sempre insorgere e diventare un problema di salute rilevante. Relativamente alla durata, dato che le sperimentazioni si prolungano per un intervallo di tempo in genere non superiore alle settimane o mesi, non è possibile mettere in evidenza né le reazioni avverse che si verificano a seguito di esposizioni prolungate, né quelle che insorgono solo a distanza di tempo dalla fine dell'assunzione del farmaco. Complessivamente si può affermare che il profilo beneficio/rischio di un farmaco è soggetto a variazioni nel tempo e che, di conseguenza, il profilo studiato nelle fasi pre-registrative deve essere monitorato e rivalutato nell'ambito delle popolazioni che effettivamente utilizzano il farmaco identificando modelli più efficienti per promuovere un uso clinico sicuro dei farmaci.

È da sottolineare che, già a partire dagli anni '50 dello scorso secolo, medici e ricercatori avevano sempre più adottato il modello degli RCT, dimenticando però il messaggio, sul quale molto insisteva *Ronald Aylmer Fisher* (1890-1962), che qualsiasi risultato sperimentale è solo una stima della vera differenza tra i trattamenti e che un qualsiasi risultato della ricerca empirica, anche se derivante da studi randomizzati, fornisce al più una "conoscenza provvisoria" della situazione reale. Al posto di queste riflessioni di *Fisher* è emersa l'idea degli RCT come "macchine-dispositivi" in grado di fornire una risposta dicotomica definitiva di tipo Sì-No. Recentemente c'è stato un rinnovato interesse su questi temi che hanno condotto ad esplorare l'area di ciò che chiamiamo "forza delle prove scientifiche" stimolando la consapevolezza che su molti argomenti clinici abbiamo bisogno di una pluralità di metodi per presentare ed analizzare le stime degli effetti di un trattamento. Tutto ciò, ancora una volta, nella logica che guidava *Fisher* per il quale le inferenze statistiche valide non devono solo soddisfare certe condizioni matematiche ma ci devono anche ricordare il carattere provvisorio della nostra conoscenza – rigorosamente incerta (*rigorously specified uncertainty*).

Ragionando all'interno del contesto della *Evidence Based Medicine* (EBM) una delle principali esigenze che, nel caso delle terapie farmacologiche, è emersa nel corso degli anni è stata quella di una più attenta valutazione della effettiva trasferibilità nella pratica clinica delle conoscenze originate dagli RCT condotti nelle fasi pre-registrative dei farmaci. Necessità determinata dall'accelerazione dei tempi per l'approvazione e la commercializzazione dei farmaci, ma anche da una fiducia, talvolta acritica, nei risultati ottenuti nei trial. Una delle posizioni che involontariamente è stata stimolata dalla EBM è stata, infatti, quella di far ritenere gli RCT come la forma di ricerca epistemologicamente più valida (se non addirittura l'unica) disponibile in campo biomedico. Ma questo punto di vista è sostanzialmente quello della "validità interna", vale a dire quello che meglio garantisce la correttezza dei risultati nella conduzione di uno specifico studio.

Nella valutazione del ruolo giocato dagli RCT, nell'ambito del processo di acquisizione di nuova conoscenza, esistono però anche altre dimensioni legate ad aspetti quali, ad esempio, quello della "validità esterna" o generalizzabilità dei risultati ottenuti da un RCT alla popolazione di persone destinatarie del trattamento. In pratica, mentre il disegno sperimentale risponde bene alla domanda "il trattamento è efficace in condizioni ideali?", la questione se il trattamento sia utile in situazioni ordinarie per un paziente medio reale non trova, in generale, adeguata risposta negli RCT. In aggiunta a ciò, dopo l'immissione in commercio, i farmaci sono molto spesso soggetti ad un uso allargato, in termini quantitativi e qualitativi, rendendo molto diverse le condizioni reali di uso rispetto a quelle studiate nei trial. D'altra parte è divenuto chiaro come molta della conoscenza relativa, ad esempio, al profilo di rischio di un farmaco non possa essere acquisita nell'ambito delle attività di sperimentazione clinica.

Nel corso degli ultimi decenni si è affermata, quindi, l'esigenza, soprattutto per molecole di particolare interesse clinico, di continuare il loro studio in una situazione epidemiologica in cui la popolazione in studio è quella "naturalmente" esposta alla terapia e le condizioni di utilizzo sono quelle derivanti dalla realtà prescrittiva. Tale impostazione, sempre più evidenziata anche nel dibattito scientifico internazionale, non ha come finalità la ridiscussione dei risultati eventualmente ottenuti nell'ambito degli RCT, ma quella di completare il quadro conoscitivo complessivamente disponibile affermando l'irrinunciabile complementarità fra i vari tipi di studi. Le stesse Agenzie regolatorie hanno sempre più adottato strategie che, al momento della autorizzazione all'immissione in commercio, richiedono alle aziende processi di valutazione post-marketing personalizzati per molecola.

In Italia la procedura di registrazione della Ribavirina per il trattamento dell'epatite cronica C, atto di per sé puramente regolatorio pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* il 19 novembre 1999, ha consentito di creare un'occasione che per la prima volta in Italia, grazie al coinvolgimento dei diversi livelli istituzionali (Ministero della Salute, Commissione Unica del Farmaco (CUF), Istituto Superiore di Sanità, Regioni) e delle diverse componenti della ricerca clinica, ha portato alla predisposizione di un "modello" di studio i cui obiettivi generali erano quelli di: migliorare la conoscenza delle caratteristiche della popolazione effettivamente trattata, valutare l'appropriatezza del trattamento, migliorare la definizione dei profili di rischio, identificare variabili predittive per la ottimizzazione del profilo di efficacia. Allo studio IMPROVE ne sono seguiti molti altri (CRONOS, ANTARES, ecc.). Nel tempo c'è stata anche una evoluzione terminologica passando dall'idea di studio post-marketing a quella di registro inteso come sistema organizzato per una raccolta sistematica di dati (sia clinici, sia di altra natura) che utilizza i metodi degli studi osservazionali per valutare esiti specifici.

# AGGIORNAMENTI, CRITICITÀ ED ELABORAZIONI DATI DELLE SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON GROWTH HORMONE AL REGISTRO WEB

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

In riferimento alle indicazioni della Nota 39 dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (*Gazzetta Ufficiale* n.7 del 10 gennaio 2007 e s.m.) (1-4) che richiedono l’informatizzazione del registro nazionale, il gruppo di lavoro del Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita (RNAOC), in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell’AIFA, ha progettato una scheda di segnalazione che contiene le informazioni richieste dalla normativa e che consente l’immissione dei dati online, con la conseguente generazione di un database centrale.

La scheda online per la raccolta delle segnalazioni di terapia con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita od ormone somatotropo) è stata proposta alle Regioni che hanno aderito in gran parte, tranne nei casi in cui fossero già in uso sistemi alternativi, quali registri locali dedicati al GH oppure contenenti informazioni su tale terapia.

In questi ultimi casi si stanno attuando le procedure, individualizzate in base al tipo di raccolta e concordate con le singole Regioni, che consentiranno la confluenza dei dati ritenuti essenziali per la farmacovigilanza. La raccolta di questi dati avverrà a scadenze prefissate, secondo le esigenze centrali e/o regionali.

## Scheda web

La scheda web per le segnalazioni di terapia con GH è operativa dal 2010, con una prima fase di sperimentazione attuata con centri e/o Regioni che si sono proposti di testare il sistema.

Per consentire l’accesso alla scheda, è stata predisposta una procedura di accreditamento alla piattaforma web che prevede che la Regione comunichi all’RNAOC i Centri autorizzati alla prescrizione, insieme ai nominativi dei rispettivi responsabili. I criteri di autorizzazione variano da regione a regione e sono, in genere, decisi dalla Commissione Regionale per il GH, istituita sulla base della Nota 39 dell’AIFA. I centri segnalati vengono quindi inseriti dall’amministratore nella scheda web e i rispettivi responsabili ricevono le credenziali di accesso (username e password) dal Portale GH.

L’accesso alla scheda web avviene tramite l’area riservata presente sul sito web dell’RNAOC (<http://www.iss.it/rnoc/index.php>), in cui è reso disponibile anche il manuale con le istruzioni per l’utilizzo della scheda stessa (versione web 1.08.02).

I profili di accesso sono diversi in base al tipo di utenza, se clinica (Unità Operativa) o amministrativa (Centri e Regioni), e prevedono il profilo di “Supervisore”, “Utente” ed “Esaminatore”, e sono gestibili nella parte “Gestione Profilo” della scheda, in cui è possibile anche modificare la propria password di accesso.

Il “Supervisore” coincide con il responsabile della Unità Operativa e ha facoltà di creare, e gestire, gli “Utenti”, che corrispondono agli operatori sanitari autorizzati ad inserire le informazioni nella scheda web.

L'“Esaminatore” può essere regionale, in tal caso corrisponde al referente regionale o alla commissione regionale per il GH, o clinico, ad esempio il Direttore Sanitario della struttura clinica. Questo profilo consente solo la visione delle informazioni inserite, non inserimenti o modifiche.

La parte della scheda dedicata agli aspetti clinici consente l'inserimento dei dati, anagrafici e clinici, relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita e comprende una sezione anagrafica, di residenza, di diagnosi e di terapia. Oltre al dataset minimo di variabili obbligatorie, sono previste sezioni facoltative nelle quali è possibile specificare gli esami clinici, strumentali e di laboratorio effettuati, l'anamnesi, l'esame obiettivo, eventuali altri deficit ipofisari, gli eventi avversi e la sospensione trattamento.

## Attuazione del registro informatizzato

### Web-RNAOC e Regioni

Nella Figura 1 è riportato lo stato di adesione alla piattaforma web da parte delle Regioni, aggiornato a giugno 2013. Hanno aderito 17 regioni e, di queste, 4 hanno richiesto ai centri autorizzati di inserire anche le cartelle cliniche “storiche”, cioè riferite a pazienti assistiti negli anni precedenti l'attivazione del registro informatizzato.

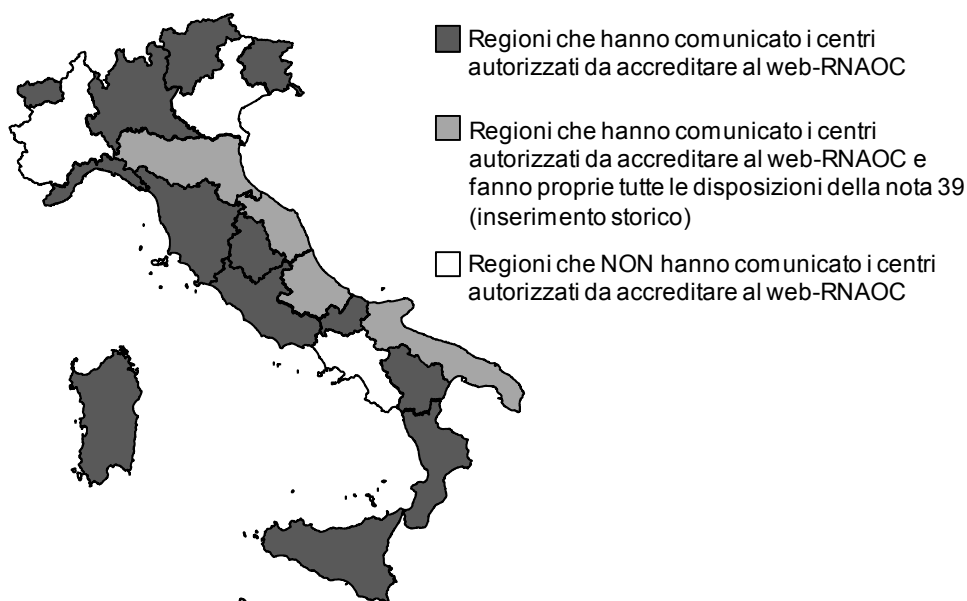


Figura 1. Mappa delle adesioni regionali alla piattaforma web dell'RNAOC a giugno 2013

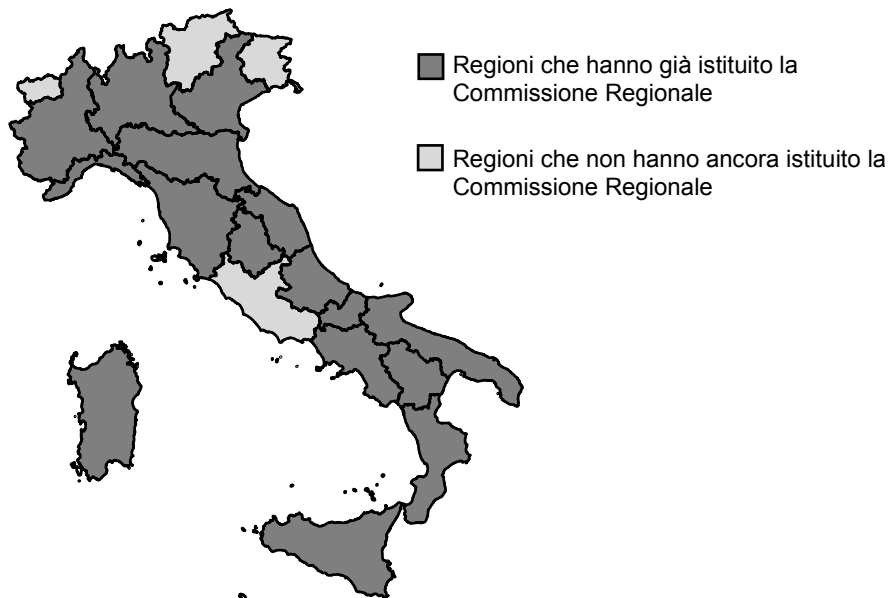
Nel corso degli ultimi anni, le Regioni, come richiesto dalla Nota AIFA 39, hanno istituito le Commissioni Regionali per il GH, la cui composizione è, in linea generale, costituita da esperti provenienti da ambiti diversi, clinico, amministrativo o farmaceutico, in modo da essere in grado di valutare le molteplici problematiche connesse a questo trattamento.



Le Commissioni rappresentano un importante strumento per l'attuazione delle procedure di controllo della somministrazione e della appropriatezza prescrittiva della terapia con GH, anche ai fini del contenimento della spesa farmaceutica, attraverso l'esercizio di una regolare attività di controllo.

Inoltre esse svolgono anche una importante attività valutativa, legata alle richieste di autorizzazione al trattamento nei casi non previsti dalla nota stessa, tra cui la valutazione delle autorizzazioni al trattamento nei casi di bambini nati piccoli per l'età gestazionale, i cosiddetti SGA (*Small for Gestational Age*), per i quali la Nota AIFA 39 definisce i criteri diagnostici ma richiede l'autorizzazione regionale, e di casi più complessi, come le richieste per trattamenti fuori Nota AIFA 39. Altre competenze di rilievo sono: la definizione dei criteri attraverso cui accreditare i Centri, il monitoraggio dell'attività dei Centri prescrittori e l'attività di consulenza per le decisioni regionali in ambito di economia sanitaria farmaceutica che riguardi questa terapia.

A giugno 2013, mancano le istituzioni delle Commissioni Regionali di Lazio, Trentino Alto-Adige, Friuli-Venezia Giulia e Valle d'Aosta (Figura 2).



**Figura 2. Stato di istituzione delle Commissioni Regionali per il GH a giugno 2013**

In seguito all'istituzione delle Commissioni Regionali GH, le regioni hanno proceduto alla richiesta di attivazione del profilo di "Esaminatore" che, a giugno 2013, è stato attribuito a 10 regioni. L'accesso come "Esaminatore regionale" è connesso ai referenti e/o alla Commissione Regionale e permette di visualizzare le prescrizioni di trattamento con GH presso i centri afferenti alla Regione stessa.

Per consentire l'attività valutativa della Commissione, questo accesso permette di visualizzare le richieste di autorizzazione alla terapia, con la possibilità di produrre un file pdf anonimo contenente le informazioni cliniche necessarie e che può essere condiviso tra tutti i componenti tramite e-mail.

Inoltre è possibile visualizzare le prescrizioni effettuate a pazienti residenti nella propria regione ma in cura presso centri specialistici di altre regioni, se anche queste ultime aderiscono alla piattaforma web, in modo da monitorare con esattezza la spesa farmaceutica regionale.

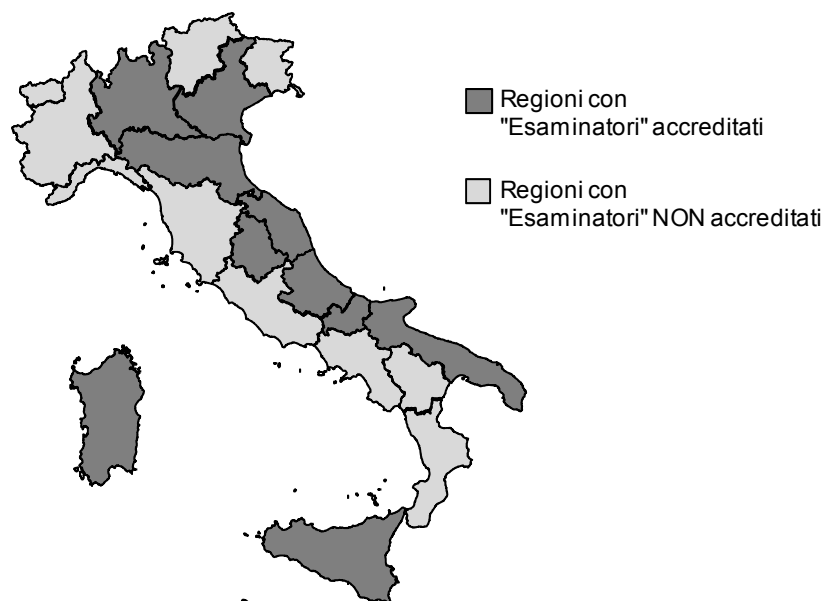


Figura 3. Regioni con attivazione del profilo di “Esaminatore” alla piattaforma web a giugno 2013

### Scheda web e Centri Clinici

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

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

Negli anni 2012-2013 si è proceduto con una notevole attività di gestione degli accreditamenti alla piattaforma web. Sono stati attivati o modificati gli accreditamenti di Centri e UO in base agli aggiornamenti delle disposizioni regionali, anche in relazione all’insediamento della Commissione Regionale GH. Inoltre è stato necessario mantenere aggiornati gli accreditamenti di Supervisor e Esaminatori, a causa di pensionamenti o trasferimenti dei responsabili. Questo flusso di informazioni è basato sulla continuità di contatti regolari tra l’amministratore dell’RNAOC, i referenti regionali e i supervisor delle UO ed è vitale per il mantenimento di un sistema aggiornato e adeguato alle esigenze locali e centrali.

Nel corso dell’anno 2013 sono state attribuite e/o aggiornate le credenziali di accesso alla scheda web relative a 167 Centri e a 230 UO/Responsabili di UO (Supervisor). Di queste, 61 UO presentano almeno 1 segnalazione di terapia (visita spedita).

Nella Tabella 1 sono riportate, per Regione, il numero delle UO autorizzate alla compilazione online, e, di queste, le UO che hanno inviato segnalazioni di terapia all'RNAOC.

**Tabella 1. Unità Operative attive accreditate alla piattaforma web dell'RNAOC a giugno 2013**

Regione	UO accreditate alla piattaforma web	UO con almeno 1 segnalazione di terapia
Abruzzo	7	4
Basilicata	8	3
Campania	2	1
Calabria	13	2
Emilia Romagna	25	6
Friuli-Venezia Giulia	7	1
Lazio	18	9
Liguria	5	4
Lombardia	39	7
Marche	11	5
Molise	4	1
Puglia	22	7
Sardegna	6	1
Sicilia	10	3
Toscana	45	3
Umbria	5	4
<b>Totale</b>	<b>227</b>	<b>61</b>

## Applicativo web

L'accesso alla scheda web dell'RNAOC avviene attraverso l'apposita sezione presente nella homepage del sito web ([www.iss.it/rnoc](http://www.iss.it/rnoc)). Nella nuova versione del sito dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), la sezione "Scheda di segnalazione web" è posta nel menù principale (colonna di sinistra) e permette di accedere all'area riservata, in cui vanno inserite le proprie credenziali. Nella stessa sezione è disponibile il manuale con le istruzioni, nella sua versione più aggiornata (v 1.08.02). Negli ultimi due anni, in cui gli accreditamenti alla piattaforma hanno raggiunto un numero significativo, abbiamo potuto verificare i punti della scheda web che presentano criticità di utilizzo:

– *Scheda "Visita"*

Tra le criticità che abbiamo rilevato, assumono una certa rilevanza numerica le visite che non vengono completate attraverso la "Spedizione" oppure le schede che non presentano visite per più di un anno senza che ne sia comunicata "Chiusura" o "Sospensione Trattamento". La scheda web, infatti, prevede che la segnalazione di una prescrizione di terapia con GH corrisponda alla "Spedizione" della visita. Questa *utility* consente al clinico di completare la scheda nel corso di una o più visite, in base alle necessità, riferite, ad esempio, al completamento delle indagini diagnostiche. Il sistema, inoltre, effettua controlli sui alcuni campi, segnalando gli eventuali errori (mostrate come "Avvertenze" nella pagina della Scheda "Visita") che ne impediscono la spedizione per mancanza, o incongruenza, di informazioni obbligatorie. La scheda "Visita" spedita non è più modificabile ed è la base delle elaborazioni del database nazionale. Altro aspetto rilevante è la segnalazione di "Sospensione del Trattamento", utilizzabile nel caso in cui si voglia mantenere il paziente sotto controllo anche in assenza di prescrizione di terapia, oppure la "Chiusura" della cartella, che è prevista per i casi in cui il paziente cessi il suo percorso

terapeutico. Con la sospensione, si può riprendere il trattamento inserendo una nuova visita, mentre con la chiusura, l'intera cartella clinica non è più modificabile e, quindi, non possono essere aggiunte visite, in quanto sottintende la fine del trattamento con *recombinant* GH (rGH). Queste informazioni sono fondamentali per la farmacovigilanza nazionale e, quindi, è importante che la corretta modalità di segnalazione, sia recepita ed attuata dagli utenti della scheda web.

– *Scheda “Diagnosi”*

La scheda “Diagnosi” è basata sulla Nota AIFA 39 e presenta dei controlli interni, ad esempio in base alla fascia d'età dichiarata per il paziente o alla presenza del tipo di criteri richiesti. Questa *utility* ha lo scopo di evitare errori di compilazione da parte del clinico, ma non è in grado di effettuare i controlli rispetto alla presenza/assenza dei test o dei dati auxologici. Le criticità maggiori sono state evidenziate nella sezione di “Valutazione commissione”. Il sistema controlla l'obbligatorietà di richiedere l'autorizzazione per la diagnosi di *Small for Gestational Age* (SGA) in base ai criteri della Nota 39, ma non è in grado di gestire la rivalutazione ogni 2 anni per l'autorizzazione al trattamento nei pazienti SGA, prevista dalla nota, per cui è importante che il clinico controlli i tempi di autorizzazione. Anche riguardo le richieste di autorizzazione “Fuori Nota AIFA 39”, è importante che i clinici aggiornino lo stato della richiesta di valutazione, “Richiesta/Acceptata/Non accettata”, in base alle risposte ricevute dalle Commissioni Regionali o dall'ISS, nei casi di propria competenza. Ci sembra opportuno sottolineare i casi di pazienti visitati presso centri in regioni diverse da quella di residenza per i quali venga richiesta autorizzazione al trattamento da parte della Commissione Regionale. Se entrambe le regioni aderiscono al web-RNAOC, la Commissione della regione di residenza può visualizzare il caso, attraverso il profilo di “Esaminatore” regionale. Nel caso in cui sia la regione di residenza a non aderire, l'RNAOC può rendere disponibile la scheda riassuntiva del paziente (in formato *pdf*).

– *Scheda “Esami”*

La scheda “Esami” è stata aggiornata con l'aggiunta degli esami clinici che non erano previsti nella precedente versione, ma che sono stati registrati nel campo “Note” con maggior frequenza. Questa integrazione consente al clinico di visualizzare l'elenco degli esami, con i relativi referti, nel riepilogo della scheda stessa, consentendo una visione più utile e immediata.

– *Scheda “Terapia”*

La scheda “Terapia” presenta, ancora, numerosi errori di compilazione da parte degli utenti che verranno dettagliati nel paragrafo dell'elaborazione dati. In particolare rileviamo le incongruenze tra “Dose” e “Posologia”. Inoltre ci sembra utile sottolineare che è possibile utilizzare “Aggiungi terapia” per inserire una doppia prescrizione di terapia con rGH, come nei casi in cui sia necessario prescrivere due tipologie di confezionamento.

## Elaborazione dati

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

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

I dati sono stati gestiti, attraverso l'applicativo web dell'RNAOC, dal server dell'ISS e successivamente elaborati con l'impiego di funzioni dedicate di Access, Excel e del pacchetto statistico "STATA". L'estrazione dei dati contenuti nel database è prevista per il 31 dicembre e il 30 giugno di ogni anno. Sui dati estratti si effettuano preliminari controlli di congruità e quindi si procede con le analisi utilizzando la metodologia statistica adeguata.

I dati presentati di seguito provengono dalle schede visita "spedite" a giugno 2013, su cui è stata effettuata l'estrazione dei valori dei campi e sono state approntate delle *query* per interrogare le tabelle (Access). I risultati sono stati poi elaborati con STATA.

## Soggetti e visite

A giugno 2013, il conteggio dell'intera popolazione delle segnalazioni alla scheda web dell'RNAOC, mostra 5586 visite spedite riferite a 1654 pazienti inserite da 61 UO (Tabella 2). Nella Tabella 3 sono riportati i dati suddivisi in base alla provenienza regionale.

**Tabella 2. Soggetti in trattamento e visite segnalati attraverso la piattaforma web dell'RNAOC fino a giugno 2013**

Anno	Soggetti in trattamento	Visite spedite
1976-2009	709	2387
2010	208	529
2011	372	904
2012	311	1252
I semestre 2013	54	514
<b>Totale</b>	<b>1654</b>	<b>5586</b>

**Tabella 3. Soggetti in trattamento e visite presenti nel database della scheda web (giugno 2013) in base alla Regione di segnalazione**

Regione	Soggetti in trattamento	Visite spedite
Abruzzo	253	682
Basilicata	59	103
Campania	2	2
Calabria	16	16
Emilia Romagna	106	279
Friuli-Venezia Giulia	15	61
Lazio	34	67
Liguria	155	157
Lombardia	101	390
Marche	69	144
Molise	6	16
Puglia	561	2518
Sardegna	29	30
Sicilia	28	38
Toscana	50	112
Umbria	170	971
<b>Totale</b>	<b>1654</b>	<b>5586</b>

Abbiamo esaminato il flusso di segnalazioni in relazione al tempo, che ha dimostrato una stabilizzazione dei soggetti segnalati con un lieve aumento delle visite, che potrebbe indicare che viene seguita la procedura di registrare i follow-up e le conseguenti prescrizioni di terapia con GH. Al contrario, l'aumento del numero degli accreditamenti dei centri alla piattaforma web, che è stato effettuato nel corso del 2013, non si associa ad aumento della segnalazione di soggetti in terapia (Tabelle 4 e 5).

**Tabella 4. Soggetti in trattamento suddivisi per anno o intervalli di anni**

Regioni	Anni													Totale soggetti	
	1976- 2000	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11	'12		giugno 2013
Abruzzo		2			5	6	10	11	21	32	47	39	61	19	<b>253</b>
Basilicata											9	44	6		<b>59</b>
Calabria											1	1	10	4	<b>16</b>
Campania											2				<b>2</b>
Emilia		1	0	0	2	1	1	4	9	8	18	28	31	3	<b>106</b>
Friuli								1	4	2	2	3	2	1	<b>15</b>
Lazio											12	8	12	2	<b>34</b>
Liguria	39	9	9	3	6	6	10	19	11	8	15	14	4	2	<b>155</b>
Lombardia		3		1	2	0	1	4	7	4	20	46	12	1	<b>101</b>
Marche		1	1		2		2	2	2	3	10	23	19	4	<b>69</b>
Molise											1	3	1	1	<b>6</b>
Puglia	139	22	32	22	17	13	20	22	21	18	21	66	135	13	<b>561</b>
Sardegna											7	19	3		<b>29</b>
Sicilia						1	3	3		5	11	4	1		<b>28</b>
Toscana			1	3	2	2	2	3	3	5	7	21	1		<b>50</b>
Umbria	9	2	1	7	3	6	5	10	15	17	25	53	13	4	<b>170</b>
<b>Totale</b>	<b>187</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>36</b>	<b>39</b>	<b>35</b>	<b>54</b>	<b>79</b>	<b>93</b>	<b>102</b>	<b>208</b>	<b>372</b>	<b>311</b>	<b>54</b>	<b>1654</b>

**Tabella 5. Visite suddivise per anno o intervalli di anni**

Regioni	Anni													Totale visite	
	1976- 2000	'01	'02	'03	'04	'05	'06	'07	'08	'09	'10	'11	'12		giugno 2013
Abruzzo		2			5	6	10	12	31	62	83	100	257	114	<b>682</b>
Basilicata											9	60	30	4	<b>103</b>
Calabria											1	1	10	4	<b>16</b>
Campania											2				<b>2</b>
Emilia		2	3	2	4	6	7	14	27	43	71	30	47	23	<b>279</b>
Friuli								1	8	11	11	19	6	5	<b>61</b>
Lazio											17	20	27	3	<b>67</b>
Liguria	39	9	9	3	6	6	10	19	11	8	16	15	4	2	<b>157</b>
Lombardia		4		4	3	5	3	12	16	21	40	117	123	42	<b>390</b>
Marche		1	1		2		2	4	3	5	16	31	47	32	<b>144</b>
Molise											1	5	8	2	<b>16</b>
Puglia	495	77	100	113	111	107	111	110	111	117	152	238	467	209	<b>2518</b>
Sardegna											7	20	3		<b>30</b>
Sicilia						1	3	3		5	11	12	3		<b>38</b>
Toscana			1	3	3	4	4	6	8	9	14	43	17		<b>112</b>
Umbria	60	20	20	32	38	43	40	52	57	61	78	193	203	74	<b>971</b>
<b>Totale</b>	<b>594</b>	<b>115</b>	<b>134</b>	<b>157</b>	<b>172</b>	<b>178</b>	<b>190</b>	<b>233</b>	<b>272</b>	<b>342</b>	<b>529</b>	<b>904</b>	<b>1252</b>	<b>514</b>	<b>5586</b>

## Dati clinici

La piattaforma web prevede che il soggetto che viene inserito nel database sia definito come “Bambino”, “Età di transizione” e “Adulto” nel campo “Fascia di età”, presente nella sezione anagrafica del paziente stesso. Questa definizione si è resa necessaria per poter inquadrare il soggetto nelle diagnosi, suddivise per età, previste dalla Nota AIFA 39. Non essendo possibile tracciare *cut-off* di età predefinite, abbiamo progettato che il clinico possa autonomamente definire la fascia di età riferita al paziente. È utile precisare che la fascia “Bambino” comprende l’età neonatale.

L’analisi di questo campo mostra la netta prevalenza dei soggetti in trattamento nella fascia di età neonatale ed evolutiva, mentre il numero di soggetti in età adulta appare decisamente basso rispetto all’atteso, considerando che i casi di deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency*, GHD) dell’età evolutiva dovrebbero continuare la terapia per tutto il corso della vita. Probabilmente questi numeri sono dovuti alla scarsa segnalazione all’RNAOC da parte delle UO per adulti accreditate alla prescrizione (Tabella 6).

**Tabella 6. Soggetti in trattamento distribuiti per fasce d’età e genere**

Fasce d’età	M	F	Totale
Bambino (età neonatale ed evolutiva)	824	552	1376
Età di transizione	12	10	22
Adulto	146	110	255
<b>Totale</b>	<b>982</b>	<b>672</b>	<b>1654</b>

Riguardo le criticità di compilazione della scheda web, abbiamo esaminato, in particolare, le schede “Diagnosi” e “Terapia”, che appaiono le più complesse ma anche le più informative in termini di adesione alla Nota AIFA 39.

L’analisi dei dati riferiti alla diagnosi per cui viene prescritta la terapia con rGH mostra che la maggioranza (75%) dei bambini presenta un deficit di GH, mentre gli adulti sono quasi equamente divisi tra ipofisectomia e ipopituitarismo (Tabella 7).

Da questa tabella emergono alcuni dati mancanti (NoInfo) che risalgono alle fasi di sperimentazione dell’applicativo web, in cui non erano presenti alcuni controlli, e che stiamo provvedendo a colmare attraverso il contatto diretto con i centri prescrittori. Una parte di questi dati probabilmente deriva dai pazienti “storici”, in quanto le diagnosi previste nelle disposizioni precedenti non sono presenti nella normativa attuale.

L’altro dato interessante riguarda le incongruenze che abbiamo rilevato tra le diagnosi autorizzate per età dalla Nota AIFA 39 e le fasce di età in cui i pazienti sono collocati. Nel dettaglio vi sono pazienti classificati come “età di transizione” in cui sono state effettuate diagnosi previste per l’età evolutiva (8 casi) e 1 “adulto” in cui la diagnosi appartiene all’età evolutiva. Anche in questo caso si tratta di informazioni inserite nella fase sperimentale dell’applicativo web, in quanto attualmente sono presenti controlli che non consentono di “spedire” visite in cui vi sia una incongruenza tra diagnosi e fascia di età. Anche in questo caso provvederemo a segnalare l’incongruenza al centro prescrittore.

**Tabella 7. Confronto tra le diagnosi effettuate e le fasce d'età dei soggetti in trattamento (in grigio le fasce d'età incongruenti con la diagnosi)**

Diagnosi in base alla Nota 39		Fasce d'età			Totale
		Bambino	Transizione	Adulto	
Età Neonatale	NoInfo	147	1	2	150
	Panipopituitarismo	6	0	0	6
Età Evolutiva	Deficit GH	1032	7	0	1039
	Turner	56	0	1	57
	IRC	1	1	0	2
	PWS	18	0	0	18
Età Transizione	SGA	101	0	0	101
	MutGenet	0	1	0	1
	Panipopituitarismo	0	5	0	5
	GH+ITT	0	1	0	1
Età Adulto	GH+Arginina	0	6	0	6
	Ipofisectomia	0	0	144	144
	Ipopituitarismo	0	0	108	108
	FuoriNota	15	0	1	16
<b>Totale</b>		<b>1376</b>	<b>22</b>	<b>256</b>	<b>1654</b>

La Tabella 8 mostra la posologia prescritta per la terapia con rGH in relazione alla diagnosi, che, in linea generale, conferma l'adesione alle linee guida e/o ai dati presenti in letteratura.

La scheda "Terapia" contiene il campo "Dose" che consente di inserire la dose di riferimento che si ritiene opportuna (in mg/kg/die o mg/kg/settimana) e in base alla quale stabilire la posologia di somministrazione. Nella Tabella 8 sono riportate le dosi di riferimento utilizzate in relazione alle diagnosi e il numero delle visite in cui sono state inserite.

L'inserimento del campo "Dose" fa parte di una *utility* di calcolo che se presente il peso (sia direttamente nella scheda "Terapia" o nella scheda "Esame obiettivo") calcola la posologia. Questa elaborazione è un suggerimento che il medico può confermare o correggere.

Analizzando i campi utilizzati, si può evincere che questa *utility* è stata utilizzata in una media di 3161,5 visite su 5574, facendo, quindi, presumere una sua utilità nella pratica clinica.

**Tabella 8. Dose di riferimento e posologia della terapia con rGH in relazione alla diagnosi**

Diagnosi in base alla Nota 39		Soggetti	Visite	Dose mg/kg/die		Dose mg/kg/sett		Posologia mg/die	
				50°	visite	50°	visite	50°	visite
				Età Neonatale	NoInfo	150	787	0,0283	30
Età Evolutiva	Panipopituitarismo	6	46	0,0309	7	0,2163	70	1,200	46
Età Evolutiva	Deficit GH	1039	3336	0,0321	2262	0,2045	2626	1,100	3331
	Turner	57	246	0,0403	144	0,2700	167	1,200	246
	IRC	2	18	0,0372	18	0,2601	18	0,800	18
	PWS	18	45	0,0257	41	0,1764	42	0,800	45
Età Transizione	SGA	101	247	0,0350	161	0,2100	177	0,800	240
	MutGenet	1	9		0		0	0,800	9
	Panipopituitarismo	5	15	0,0062	7	0,0434	7	0,400	15
	GH+ITT	1	1	0,0047	1	0,0329	1	0,300	1
Età Adulto	GH+Arginina	6	11	0,0024	8	0,0167	8	0,200	11
	Ipofisectomia	144	486	0,0043	122	0,0216	121	0,400	486
	Ipopituitarismo	108	281	0,0058	112	0,0385	113	0,400	281
	FuoriNota	16	58	0,0280	45	0,1922	46	0,670	58
<b>Totale</b>		<b>1654</b>	<b>5586</b>	<b>0,0317</b>	<b>2958</b>	<b>0,2023</b>	<b>3365</b>	<b>1,000</b>	<b>5574</b>



La Tabella 9 evidenzia i campi utilizzati nella compilazione della scheda “Terapia”. I campi obbligatori sono rappresentati dal nome del farmaco, la posologia e la frequenza di somministrazione, mentre dose e peso sono campi opzionali, collegati alla *utility* di cui sopra. I campi obbligatori “Posologia” e “Frequenza” sono stati inseriti in 2189 visite, mentre tutti i campi, cioè “Peso/Dose/Posologia/Frequenza” sono stati utilizzati in 3030 visite, su un totale di 5586. Solo 12 visite non presentano i campi necessari ma potrebbe trattarsi di segnalazioni di cessato trattamento o di richiesta di autorizzazione alle Commissioni, che consentono di proporre o meno una terapia. In linea generale l’analisi di questi campi ha evidenziato un buon grado di completezza delle informazioni, anche se è presente una certa disomogeneità nei campi compilati.

**Tabella 9. Numero di visite per campi compilati nella “Scheda Terapia” in relazione alla diagnosi**

Diagnosi in base alla Nota 39		Peso, Dose, Posologia, Frequenza	Peso, Posologia, Frequenza oppure Dose, Posologia, Frequenza	Posologia, Frequenza	Solo Peso	NoInfo Terapia	Totale Visite
	NoInfo	22	11	754	0	0	787
Età Neonatale	Panipopituitarismo	7	0	39	0	0	46
Età Evolutiva	Deficit GH	2446	195	692	1	2	3336
	Turner	162	6	78	0	0	246
	IRC	2	16	0	0	0	18
	PWS	38	4	3	0	0	45
	SGA	161	16	61	1	8	247
Età Transizione	MutGenet	0	0	9	0	0	9
	Panipopituitarismo	6	1	8	0	0	15
	GH+ITT	1	0	0	0	0	1
	GH+Arginina	1	7	3	0	0	11
Età Adulto	Ipfisectomia	61	62	363	0	0	486
	Ipopituitarismo	78	35	168	0	0	281
	FuoriNota	45	2	11	0	0	58
<b>Totale</b>		<b>3030</b>	<b>355</b>	<b>2189</b>	<b>2</b>	<b>10</b>	<b>5586</b>

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

## Conclusioni

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

L'impegno alla diffusione dei dati avviene annualmente nel corso del convegno, attraverso la pubblicazione di un rapporto nella serie "Rapporti ISTISAN" edita dall'ISS e con la newsletter quadrimestrale che l'RNAOC invia agli accreditati al registro web.

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

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

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

## Bibliografia

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

**SECONDA SESSIONE**  
**Terapia con GH: in soggetti adulti,**  
**in soggetti con bassa statura non convenzionale e in soggetti**  
**con sindromi genetiche non previste dalla Nota AIFA 39**



# DEFICIT DI GH NEL PAZIENTE ADULTO E 18 ANNI DI TERAPIA SOSTITUTIVA: DOSI SOSTITUTIVE, EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA

Marco Zavattaro (a), Chiara Mele (a), Luisa Chasseurs (a), Ilaria Massa (a), Loredana Pagano (a), Paolo Marzullo (b), Gianluca Aimaretti (a), Flavia Prodam (a)

(a) Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

(b) Divisione di Medicina generale, Ospedale S. Giuseppe, Istituto Auxologico Italiano, Piancavallo Verbania

L'ormone della crescita (GH, *Growth Hormone*, od ormone somatotropo) esercita importanti azioni metaboliche e strutturali. Il progredire della neuroendocrinologia clinica negli ultimi 18-20 anni ha evidenziato l'esistenza della sindrome da deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency*, GHD) in età adulta. Questa sindrome non si presenta con segni e/o sintomi specifici ma mostra un'analogia fortissima con la sindrome metabolica, determinando un chiaro aumento dei fattori di rischio di malattia cardiovascolare e comunque un'evidente compromissione della funzione di organi e sistemi oltre che della composizione corporea. La qualità di vita è nel complesso compromessa ed è stato ipotizzato che un appropriato trattamento sostitutivo giova al paziente in termini di normalizzazione delle alterazioni sopra descritte. È atteso che l'incidenza di morte da cause cardiovascolari sarà normalizzata in questa popolazione di pazienti sottoposti a terapia sostitutiva. Il trattamento sostitutivo richiede dosi minime di GH biosintetico (*recombinant hormone* GH, rhGH) da definirsi sul piano individuale. Come ogni terapia sostitutiva a dosi ottimizzate il trattamento con ormone somatotropo determina pochi e prevedibili effetti collaterali ed è verosimilmente da mantenersi per tutta la vita (1-5).

## Terapia con ormone somatotropo nel paziente adulto

La terapia con rhGH nel paziente adulto va iniziata a dosi basse e successivamente deve essere titolata (*titration model*) sulla base dei livelli di IGF-I (*Insulin-like Growth Factor*) e sull'efficacia clinica nel determinare la remissione dei sintomi e dei segni clinici. Esiste una spiccata variabilità inter-individuale nella sensibilità all'rhGH e ciò spiega perché le dosi di mantenimento siano assai variabili. A scopo clinico pratico, è consigliabile iniziare il trattamento con dosi di rhGH di 0,15-0,40 mg/die. L'adeguamento della posologia dovrà essere perseguito ad intervalli di uno-due mesi sulla base dei valori di IGF-I che dovranno rientrare nei limiti di norma per età (valori ottimali compresi attorno al 50° centile) (1-4). Le dosi medie di mantenimento variano nelle diverse fasi della vita e si riducono con l'avanzare dell'età. La dose di rhGH richiesta per la terapia sostitutiva nelle pazienti di sesso femminile è mediamente superiore rispetto al sesso maschile, sia se normalmente mestruate, sia se assumono terapia sostitutiva estro-progestinica, in particolare con preparati *per os*. La terapia sostitutiva con rhGH deve essere iniziata in pazienti in cui le altre concomitanti terapie sostitutive dei deficit endocrini siano già state impostate e ottimizzate. Una volta raggiunti livelli normali di IGF-I, l'efficacia del trattamento andrà monitorata ad intervalli regolari. Inoltre è consigliato fin dall'inizio della terapia dosare la Tiroxina libera (FT<sub>4</sub>) e la cortisolemia, per la possibile riduzione della desiodazione della T<sub>4</sub> e della conversione di cortisone a cortisolo che potrebbe

determinare la comparsa o il peggioramento di una condizione di ipotiroidismo e/o di iposurrenalismo centrale. Per aumentare la *compliance* del paziente può essere effettuata anche la somministrazione a giorni alterni, che non espone il paziente ad una perdita di efficacia della terapia sostitutiva stessa (1-5). Per quanto concerne il monitoraggio degli effetti collaterali, va ricordato che un trattamento sostitutivo raramente determina effetti collaterali sistemici se il dosaggio è appropriatamente ottimizzato. È comunque consigliato un controllo periodico (inizialmente semestrale poi annuale) di indici di “sicurezza” tra cui ovviamente la glicemia a digiuno e l'emoglobina glicosilata (HbA1c). Un dosaggio eccessivo determina invece effetti collaterali assai frequenti in pazienti adulti con deficit di GH e tali effetti ricordano i sintomi riscontrabili in pazienti con acromegalia (artralgie e edemi declivi in particolare) (1-5).

L'efficacia e la sicurezza della terapia con rhGH nel paziente adulto è uno dei capitoli ancora aperti nell'endocrinologia clinica. Parliamo di una terapia relativamente giovane (autorizzata da: FDA - *Food and Drug Administration*, EMA - *European Medicine Agency* e AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco dal 1994-1995), solo ora maggiorenne e pertanto con un periodo di sorveglianza post marketing non così prolungato da permettere conclusioni sicure.

Di seguito riportiamo alcune riflessioni terapeutiche desunte dalla più recenti revisioni sistematiche della letteratura (6):

- 1) In pazienti con GHD, la qualità della vita è generalmente compromessa. Per tale motivo la raccolta di una accurata storia clinica e la compilazione di specifici questionari da parte del paziente, sono raccomandate sia prima che in corso di terapia sostitutiva in quanto possono essere un valido aiuto al monitoraggio della risposta alla terapia stessa. Quest'ultimo aspetto è sottostimato nella pratica clinica endocrinologica italiana mentre riveste un ruolo fondamentale nella pratica clinica anglosassone. Infatti secondo le linee guida NICE (*National Institute for Care Excellence*) la terapia con rhGH può essere prescritta solo in presenza di una documentata e chiara compromissione della “quality of life” (QoL) (1-4). I dati finora pubblicati nella letteratura scientifica dimostrano che la QoL migliora in corso di periodi prolungati di terapia, in particolare nel primo anno di trattamento. Tali studi però non sono stati effettuati verso placebo e pertanto le conclusioni riportate non possono e non potranno essere definitive (5, 6).
- 2) Gli adulti con GHD presentano un rischio aumentato di sviluppare osteopenia e osteoporosi, pertanto la preservazione della massa ossea rappresenta uno degli obiettivi terapeutici durante trattamento con GH in questi pazienti. Sebbene durante il primo anno di terapia la densità minerale ossea possa ridursi per aumento del rimodellamento osseo, questo parametro tende a migliorare sensibilmente durante trattamento; viene quindi raccomandata l'esecuzione di un'indagine densitometrica (MOC/DEXA: Mineralometria ossea computerizzata/*Dual energy X-ray Absorptiometry*) prima di iniziare la terapia sostitutiva e periodicamente ogni 2 anni nel corso del trattamento (1-4). Le evidenze della letteratura riportano un incremento significativo della densità minerale ossea nei pazienti trattati nei primi 5 anni di terapia. Dopo tale periodo i dati sono meno evidenti, ma comunque un effetto di mantenimento sulla densità minerale ossea permane apprezzabile nel lungo periodo (5, 6).
- 3) Relativamente agli effetti favorevoli circa la composizione corporea i dati di letteratura pubblicati ne dimostrano un effetto favorevole in termini di riduzione della massa grassa e aumento di quella magra (effetto anabolico dell'ormone somatotropo). Analogo effetto favorevole si evidenzia sulla forza muscolare nei primi 5 anni di terapia. Tale effetto però si affievolisce nel periodo successivo. I dati sul BMI (*Body Mass Index*) non sono ancora definitivi e conclusivi. Alcuni studi dimostrano un aumento del BMI, altri non riportano

effetti in termini di riduzione. In generale pare apprezzarsi un aumento del peso corporeo, forse anche per un aumento della massa muscolare (5, 6).

- 4) Circa gli effetti sull'apparato cardiovascolare e sui fattori di rischio per le patologie cardiache i dati sono ancora iniziali e in via di definizione e pubblicazione. Gli effetti sui parametri lipidici sono positivi, ma i dati pubblicati non hanno tenuto in giusta considerazione le concomitanti terapie ipo-lipemizzanti. Effetti su pressione arteriosa e massa ventricolare sinistra non sono stati evidenziati, mentre è positivo l'effetto di riduzione dello spessore carotideo medio-intimale (IMT). I dati sulla sindrome metabolica come "contenitore" del rischio cardiovascolare sono ancora iniziali e non conclusivi e richiedono ulteriori valutazioni (5, 6). Va però menzionato che in un recente lavoro, derivante dall'analisi del Database KIMS della Pfizer, si dimostra come già entro 2 anni dall'inizio della terapia con rhGH sia osservabile una riduzione del 50% degli indici di rischio cardiovascolare (Framingham, PROCAM, ESCscore) che permangono poi stabili e significativamente inferiori dopo altri 2 anni rispetto a una popolazione di controllo non GHD. Tale effetto è evidente, in particolare in pazienti GHD di sesso maschile e con alti livelli di colesterolo totale e bassi di HDL (7). Tali dati richiedono però ulteriori studi soprattutto su ampie casistiche che dimostrino una riduzione significativa della mortalità cardio- cerebrovascolare ad oggi non ancora evidenziabile.
- 5) Le recenti linee guida, consensus conference e revisioni sistematiche sull'argomento hanno chiaramente definito che in presenza di residui di neoplasie della regione ipotalamo-ipofisaria stabili nel tempo (con indici di proliferazione sotto la soglia di rischio) associati ad ipopituitarismo con deficit di GH è provato, dagli studi pubblicati, che il trattamento sostitutivo con rhGH non determina un rischio di incrementare la massa tumorale residua (1-6). Nell'immaginare un aumento del rischio oncologico "de novo" o il rischio di ricrescita tumorale ("recurrence") in pazienti con ipopituitarismo e GHD si devono tenere in debita considerazione i seguenti aspetti: a) l'effetto anabolico e di promozione della crescita peculiare di GH e IGF-I giustificerebbe il timore che la terapia con GH possa presentare un effetto di promozione della crescita neoplastica o di stimolare la ricrescita tumorale (8); b) i dati relativi all'aumentata mortalità per cancro al colon in pazienti con patologica e non controllata ipersecrezione di GH (acromegalia) invitano alla cautela nell'utilizzare la terapia sostitutiva in pazienti potenzialmente a rischio (1-6). Nonostante queste giuste considerazioni i dati attualmente pubblicati non evidenziano che la terapia con ormone somatotropo sia associata ad un aumento del residuo tumorale o all'insorgenza di altre neoplasie. Le consensus dell'AACE (*American Association of Clinical Endocrinologists*), dell'Endocrine Society e della Growth Hormone Research Society (1-3) suggeriscono di seguire tali pazienti secondo le ben note raccomandazioni per le patologie oncologiche utilizzate nella popolazione generale. Pertanto, in pazienti con ipopituitarismo in terapia con ormone della crescita la sorveglianza del rischio oncologico deve essere proseguita costantemente nel tempo.
- 6) Da ultimo, relativamente gli effetti della terapia con rhGH sul metabolismo glicolinsulinemico, i dati provenienti dal database internazionale KIMS (9) hanno evidenziato una neo-diagnosi di diabete mellito in 43/5120 pazienti ipopituitarici (0,83%) in corso di terapia con rhGH. Sedici di questi pazienti svilupparono il diabete nel corso del primo anno di terapia con ormone somatotropo. Il BMI medio dei pazienti che svilupparono il diabete era indicativo per una condizione di franca obesità. Questi dati sono confermati da recenti lavori derivanti dall'analisi dello studio osservazionale internazionale HypoCCS (10, 11). Gli autori concludono affermando che il rischio di sviluppare diabete mellito nella popolazione GHD trattata dipende dal grado di obesità del paziente: maggior

è il BMI e la coesistenza di altre caratteristiche della sindrome metabolica, maggiore è il rischio di sviluppare diabete. In pazienti con normale BMI l'incidenza di diabete mellito non era differente da quella della popolazione non ipopituitarica, suggerendo che verosimilmente gli elevati livelli di BMI erano la causa delle alterazioni glicometaboliche. Sia nel soggetto non ipopituitarico, sia in quello con deficit di GH oltre alla composizione corporea anche l'avanzare dell'età rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di diabete mellito. Pertanto in pazienti ipopituitarici con GHD a rischio di sviluppare diabete mellito (obesi, con familiarità positiva, con storia di diabete gestazionale) la terapia con ormone somatotropo dovrà essere iniziata con dosi giornaliere assai ridotte (0,1-0,2 mg/die), incrementandola sulla base dei livelli di IGF-I (da mantenere sul 50° centile per età), sulla risposta clinica e sui livelli di glicemia. Con tale approccio il rischio di peggiorare il quadro di insulino-resistenza è ridotto e in alcuni casi si può perfino ottenerne un miglioramento.

## Conclusioni

Il deficit di GH nell'adulto è un'entità clinica ben conosciuta e caratterizzata, associata a anomalie metaboliche, fisiche e psicosociali, per la maggior parte migliorabili mediante terapia sostitutiva con GH.

Benché tale trattamento appaia relativamente sicuro nell'adulto, le linee guida della gestione del paziente con GHD raccomandano un attento e periodico monitoraggio ogni 6-12 mesi ed una sorveglianza a lungo termine delle possibili complicanze.

Al fine di trovare e ottimizzare la dose sostitutiva efficace e sicura si raccomanda la valutazione periodica di IGF-I sierica, quale indicatore dell'azione del GH, considerando come target i valori compresi nel range di riferimento per sesso ed età. Il follow-up deve prevedere una valutazione periodica della funzionalità dei diversi assi ipofisari, che potrebbero essere influenzati dalla terapia con GH.

È necessaria l'esecuzione di un attento esame clinico, con particolare attenzione a peso, altezza, BMI, rapporto vita/fianchi, parametri antropometrici che dovranno essere rivalutati ad ogni controllo per monitorizzare la risposta alla terapia sostitutiva.

Non esiste al momento evidenza che il trattamento sostitutivo con GH nell'adulto incrementi il rischio di ricrescita del residuo di tumore ipotalamo-ipofisario o residuo post-chirurgico, né che aumenti il rischio di insorgenza di nuova neoplasia. Per tale motivo, non si raccomanda un'intensificazione del follow-up nei pazienti trattati con GH, ma in caso di residuo è utile l'esecuzione periodica di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) ipofisaria per monitorizzare le dimensioni della lesione, e in tutti i pazienti si raccomanda l'esecuzione di indagini di screening oncologico, valide per la popolazione generale, in base a sesso ed età.

In tutti i pazienti è raccomandato il monitoraggio periodico di pressione arteriosa, profilo lipidico, frequenza cardiaca e l'esecuzione di un elettrocardiogramma, mentre le indagini più invasive e costose, come l'ecocardiogramma o l'ecodoppler dei tronchi sovra aortici, sono da riservare solo ai casi selezionati. Per le stesse ragioni, anche i valori di glicemia a digiuno, emoglobina glicata e quadro lipidico dovrebbero essere valutati annualmente. Per quanto riguarda tutti i fattori di rischio citati, i target terapeutici sono gli stessi della popolazione generale, in relazione a sesso ed età.



## Bibliografia

1. National Institute for Clinical Excellence. Human growth hormone (somatropin) in adults with growth hormone deficiency. *Technology Appraisal* 2006;64.
2. Ho K. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007;157:695.
3. Cook D, Yuen K, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients – 2009 update. *End Pract* 2009;15:1.
4. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1587.
5. Snyder PJ, Cooper DS, A Martin KA (Ed.) *Growth hormone deficiency in adults*. UpToDate®; 2013.
6. Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Roelfsema F, *et al*. Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2013;169:R1.
7. Schneider HJ, Klotsche J, Wittchen HU, Stalla GK, Schopohl J, Kann PH, Kreitschmann-Andermahr I, Wallaschofski H, on behalf of the German KIMS board and of the DETECT study. Effects of growth hormone replacement within the KIMS survey on estimated cardiovascular risk and predictors of risk reduction in patients with growth hormone deficiency. *Clin End* 2011;75:825-30.
8. Cohen P, Clemmons DR, Rosenfeld RG. Does the GH-IGF axis play a role in cancer pathogenesis? *Growth Horm IGF Res* 2000;10:297.
9. Monson JP, Bengtsson BA, Abs R, Feldt-Rasmussen U, Wuster C. Can growth hormone therapy cause diabetes? KIMS Strategic Committee. *Lancet* 2000;355:1728.
10. Attanasio AF, Jung H, Mo D, Chanson P, Bouillon R, Ho KK, Lamberts SW, Clemmons DR; for the HypoCCS International Advisory Board. Prevalence and Incidence of Diabetes Mellitus in Adult Patients on Growth Hormone Replacement for Growth Hormone Deficiency: a Surveillance Database Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2255-61.
11. Woodmansee WW, Hartman ML, Lamberts SW, Zagar AJ, Clemmons DR. International HypoCCS Advisory Board. Occurrence of impaired fasting glucose in GH-deficient adults receiving GH replacement compared with untreated subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:59.

## **TERAPIA CON ORMONE DELLA CRESCITA NEI SOGGETTI CON BASSA STATURA NON CONVENZIONALE (FOLLOW-UP A 2 ANNI IN REGIONE PIEMONTE)**

Patrizia Matarazzo (a), Alberto Borraccino (b), Aldo Ravaglia (c), Giuseppe Migliaretti (d),  
Franco Cavallo (b)

(a) *Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Città della Salute, Torino*

(b) *Università di Torino, Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Torino*

(c) *Azienda Sanitaria Locale Torino 4, Regione Piemonte, Chivasso, Torino*

(d) *Università di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Torino*

La bassa statura non convenzionale comprende quelle categorie diagnostiche per le quali il trattamento con ormone della crescita ricombinante umano (*recombinant hormone Growth Hormone*, rhGH) non è convenzionale, cioè non rientra tra le indicazioni ufficiali della Nota 39 dell'Agenda Italiana del Farmaco (AIFA); parliamo quindi di Bassa Statura Idiopatica (BSI), bassa statura associata a displasie scheletriche, malattie croniche, sindromi diverse dalla sindrome di Turner o di Prader Willi che sono comprese nella Nota AIFA 39. Un'altra condizione in cui il trattamento con rhGH è previsto nella Nota AIFA 39 ma necessita ancora dell'approvazione delle Commissioni Regionali è quella dei soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA, *Small for Gestational Age*).

Il denominatore comune di queste situazioni è proprio la bassa statura, talora così severa da costituire di per sé una patologia o da tradursi in una disabilità sociale.

Per questa ragione, sono stati effettuati vari trial in tutto il mondo che valutano l'efficacia (e la sicurezza) di rhGH in queste condizioni. I risultati delle esperienze riportate in letteratura non sono peraltro definitivi e mancano tuttora linee guida valide per i vari contesti clinici, economici e socio-culturali (1-6).

La Nota AIFA 39 con la Determinazione 29 luglio 2010 (*Gazzetta Ufficiale* n. 270 del 18 novembre 2010) stabiliva che in "Età evolutiva, in soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo, ormone della crescita) (punto II), la terapia può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH in base alle più recenti acquisizioni scientifiche in materia", ma non specificava le tipologie di pazienti da prendere in considerazione, la durata del trattamento, i criteri per valutarne la risposta.

In assenza di indicazioni ufficiali internazionali o nazionali, la Commissione Piemontese GH ha stabilito al suo interno alcuni criteri per l'inclusione al trattamento con rhGH e per la valutazione dei risultati della terapia nei soggetti affetti da "bassa statura non convenzionale". Come criteri di inclusione al trattamento con rhGH si è stabilito che:

- a) i criteri auxologici debbano essere conformi al punto Ia della Nota AIFA 39;
- b) i criteri diagnostici siano conformi al PDTA (Percorsi Diagnostici Terapeutici e Assistenziali) della bassa statura elaborato dalla sottocommissione tecnica a questo designata dalla Commissione GH della Regione Piemonte.

A questo punto il paziente viene inserito nella sezione "Supervisione" del Registro GH Piemontese, e sottoposto alla Commissione GH per la possibile approvazione. In caso di approvazione il trattamento viene autorizzato per un periodo di tempo limitato, in particolare per

2 anni nei soggetti < 10 anni con BSI, SGA, deficit di SHOX (*Short stature Homeobox-containing*), Ipocondroplasia, per 1 anno nei soggetti <10 anni con acondroplasia, sindromi, malattie croniche, e nei soggetti >10 anni con qualunque diagnosi. Al termine del periodo stabilito, l'eventuale prosecuzione terapeutica viene autorizzata solo se il soggetto risponde ai criteri di efficacia concordati dai componenti della Commissione stessa, di seguito elencati:

- a) a 12 e a 24 mesi una velocità di crescita uguale o superiore a 0,66 SDS (*Standard Deviation Score*) (75° centile) nei soggetti con BSI, SGA, deficit di SHOX, ipocondroplasia, sindromi, malattie croniche;
- b) un incremento del 50% della velocità di crescita rispetto alla pre-terapia nelle acondroplasie e displasie della colonna;
- c) dopo i 24 mesi una velocità di crescita uguale o superiore a 0,66 SDS (25° centile).

Abbiamo sottoposto a questi criteri i 144 pazienti, di cui 42 SGA e 102 approvati dalla Commissione GH, che negli ultimi 3 anni (dall'ultimo emendamento della Nota AIFA 39) avevano effettuato almeno un anno di terapia (Tabella 1); di questi, 116 hanno effettuato anche il secondo anno.

**Tabella 1. Casistica dei pazienti con diagnosi SGA sottoposti alla Commissione GH della regione Piemonte - aggiornamento ottobre 2013**

Diagnosi	Totale pazienti con almeno 1 anno di terapia	Rispondenti a 1 anno (velocità di crescita > 0,66 SDS)	Totale pazienti con almeno 2 anni di terapia	Rispondenti a 2 anni (velocità di crescita > 0,66 SDS)
<b>SGA</b>	<b>42</b>	<b>38</b>	<b>35</b>	<b>27</b>

Considerando la risposta al trattamento in base ai gruppi diagnostici e ai criteri di efficacia sopra-riportati, si può evidenziare che al primo anno di terapia il criterio di efficacia risulta soddisfatto da tutte le cinque categorie diagnostiche, che presentano mediamente delle SDS della velocità di crescita superiori a 0,66 SDS. Nel secondo anno il criterio viene rispettato dai pazienti con diagnosi di BSI, SGA e displasia scheletrica (rappresentate per lo più da deficit di SHOX); le malattie croniche mantengono comunque una velocità di crescita superiore a 0 SDS, mentre le sindromi (in prevalenza rappresentate da sindromi di Noonan) mostrano una velocità di crescita insoddisfacente. Da una analisi effettuata sui singoli casi, nel primo anno rispettano i criteri di efficacia 127 soggetti su 144 trattati, e nel secondo anno 93 su 116 (Tabella 2).

**Tabella 2. Casistica delle richieste di autorizzazione al trattamento con GH approvate dalla Commissione GH della regione Piemonte - Aggiornamento ottobre 2013**

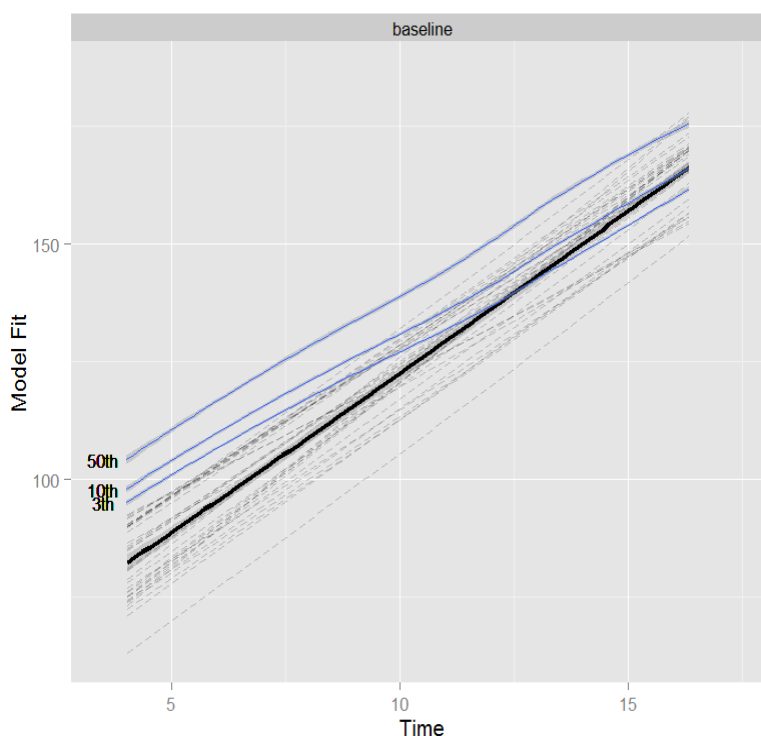
Diagnosi	Totale pazienti con almeno 1 anno di terapia	Rispondenti a 1 anno (velocità di crescita > 0,66 SDS)	Totale pazienti con almeno 2 anni di terapia	Rispondenti a 2 anni (velocità di crescita > 0,66 SDS)
BSI	72	65	57	48
DS	16	13	13	11
Sindromi	9	6	5	3
Malattie croniche	5	5	5	4
<b>Totale</b>	<b>102</b>	<b>89</b>	<b>80</b>	<b>66</b>

Sono state condotte inoltre alcune analisi sulla variazione delle SDS dell'altezza valutata nel periodo compreso tra inizio terapia e dopo 2 anni, dalle quali emerge un guadagno medio in SDS compreso tra 0,43 e 0,66 SDS.

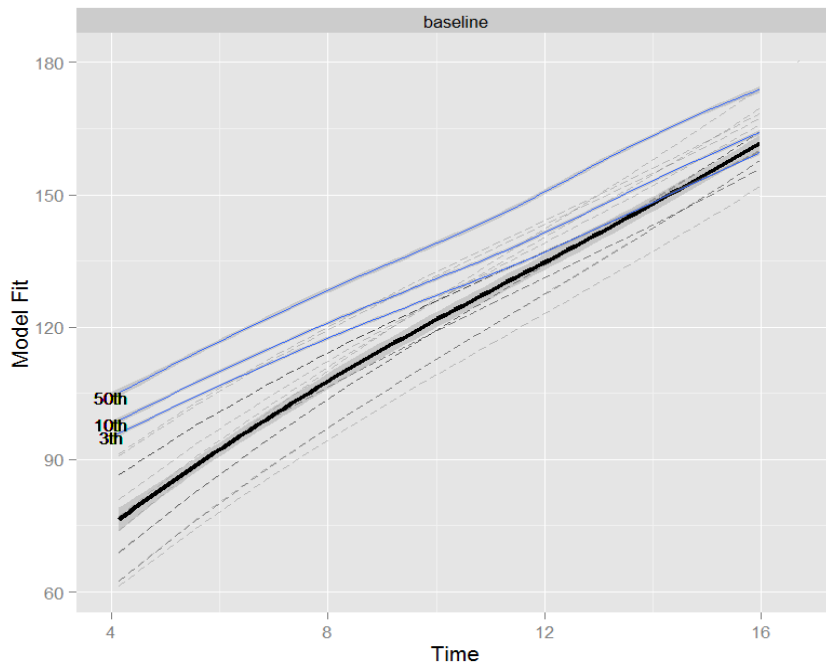
Al fine di approfondire lo studio sulla crescita dei pazienti con diagnosi di "bassa statura non convenzionale" in trattamento con GH, è stato preso in considerazione il follow-up completo (compreso tra 1 e 4 anni) di tutti i 144 pazienti in studio e su questa base è stata costruita una curva di crescita specifica per ciascuna categoria diagnostica e per sesso.

Mediante un approccio bayesiano già utilizzato in letteratura (7), basato su un modello gerarchico semiparametrico per dati longitudinali (8), sono state stimate le curve di crescita per i pazienti con diagnosi di BSI e SGA e deficit di SHOX (solo femmine a causa della bassa numerosità campionaria disponibile). A causa della instabilità delle stime, dovuta ad una dimensione campionaria non adeguata, non vengono presentati i modelli relativi alle altre categorie diagnostiche.

I risultati presentano una ipotesi dell'andamento della crescita per i pazienti in trattamento per ciascuna diagnosi, evidenziando anche un effetto del trattamento che, sotto l'ipotesi di una crescita attesa lungo il centile di riferimento all'inizio della terapia ( $< 3^{\circ}$ ), sembrerebbe portare il paziente a raggiungere (e superare) il  $3^{\circ}$  centile a fine crescita. In Figura 1 e in Figura 2 vengono presentate le curve più significative per pazienti maschi con diagnosi di BSI e SGA.



**Figura 1. Stima di una curva di crescita per pazienti con bassa statura idiopatica (BSI) trattati con ormone somatotropo – Maschi (n. 40)**



**Figura 2. Stima di una curva di crescita per pazienti *Small for Gestational Age* (SGA) trattati con ormone somatotropo – Maschi (n. 21)**

I modelli hanno evidenziato risultati degni di approfondimento, e meritano ulteriori sviluppi anche mediante un aggiustamento delle stime per i fattori che influiscono sulla risposta al GH, (come età all’inizio della terapia, target genetico, ecc.), anche nell’ottica di giungere a modelli che siano di ausilio nella previsione di crescita “individualizzata” per il paziente a inizio terapia.

In conclusione, dai nostri dati sembra emergere che il trattamento con rhGH in alcune forme di bassa statura severa consenta di migliorare la velocità di crescita nei primi 2 anni di terapia in almeno 2/3 dei casi esaminati, che si traduce in un guadagno in altezza dopo 2 anni di trattamento di circa 0,5 SDS. La reale efficacia dell’rhGH in queste forme di bassa statura andrebbe comunque verificata al termine dell’accrescimento. Degni di approfondimento risultano inoltre modelli previsionali a lungo termine che, tenendo conto di fattori predittivi di risposta al trattamento, forniscano al medico uno strumento di valutazione della crescita del paziente.

È sempre comunque opportuno che l’endocrinologo pediatra utilizzi gli strumenti di diagnosi e di monitoraggio terapeutico (PDTA, criteri di efficacia, modelli previsionali) nel contesto della valutazione clinica globale, che deve tener conto in prima istanza del paziente come persona, con un’attenzione particolare agli aspetti di qualità di vita e sofferenza psicologica, se presenti.

## Ringraziamenti

Si ringrazia la dott.ssa Paola Berchialla del Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche dell’Università di Torino per il supporto fornito nelle analisi statistiche.

## Bibliografia

1. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-7.
2. Lee PA, Säwendahl L, Oliver I, Tauber M, Blankenstein O, Ross J, Snajderova M, Rakov V, Tønnes Pedersen B, Christesen HT. Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies. *International Journal of Pediatric Endocrinol* 2012;2012:22.
3. Kemp SF, Frindik JP. Emerging options in growth hormone therapy: an update. *Drug Design, Development and Therapy* 2011;5:411-419.
4. Bang P, Ahmed SF, Argente J, Backeljauw P, Bettendorf M, Bona G, Coutant R, Rosenfeld RG, Walenkamp MJ, Savage MO. Identification and management of poor response to growth-promoting therapy in children with short stature. *Clinical Endocrinol* 2012;77:169-81.
5. Barreto AM, Bigolin MC, Ramos JC, Machado LP, Silva Ldos R, Silveira RB, Boguszewski MC. [Growth hormone therapy for children with chronic diseases]. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(5):774-782.
6. Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, Lippe B. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome Treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2338-44.
7. Migliaretti G, Berchiolla P, Borraccino A, Gregori D, Cavallo F; Commissione GH Piemonte. A mathematical model in the analysis of the response to growth hormone treatment in pediatric patients with diagnosis of growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* 2012;35(2):209-14.
8. Savitsky TD, Paddock SM. Bayesian hierarchical semiparametric modeling of longitudinal post-treatment outcomes from open-enrolment therapy groups. *Journal of the Royal Statistical Society* 2013 Series A; 176(3):795-808.

## TERAPIA CON *GROWTH HORMONE* NEI SOGGETTI CON SINDROMI GENETICHE NON PREVISTE DALLA NOTA AIFA 39

Marco Cappa

Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento Universitario-Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Le sindromi genetiche pluridismorfiche (SGPD) sono un gruppo molto eterogeneo di patologie genetiche con diverse cause; esiste un gruppo di esse che ha come caratteristica la bassa statura, altre forme, invece, sono associate a una crescita eccessiva o ad una importante sproporzione corporea.

Elencare la grande quantità di queste condizioni ci sembra inutile, pertanto accenneremo soltanto ad alcune di esse, considerando che se considerate nel loro insieme le SGPD sono più frequenti del classico deficit di ormone della crescita (*Growth Hormone Deficiency*, GHD).

In letteratura, sempre più numerose, sono le segnalazioni di singoli casi di pazienti con particolari sindromi che sono stati trattati con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita od ormone somatotropo) con risultati in alcuni casi decisamente positivi, mentre in altri con scarso risultato clinico (1-3).

Un recente lavoro ha evidenziato diverse anomalie ipotalamo-ipofisarie in pazienti con la sindrome di Kabuki, le anomalie riscontrate erano strutturali e non solo localizzate alla zona ipotalamo-ipofisaria ma ad altre aree del sistema nervoso centrale (4). Nella nostra esperienza su 45 casi di sindrome di Kabuki ne abbiamo evidenziati 7 con bassa statura, deficit di GH e anomalie alla Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) (Tabella 1).

**Tabella 1. Pazienti con sindrome di Kabuki: dati clinici, di laboratorio e neuroradiologici (dati non pubblicati)**

Paziente /Sesso	Altezza (SDS)	BMI (SDS)	Velocità di crescita (SDS)	Età ossea (a,m)	Picco GH (arginina) (ng/mL)	Picco GH (clonidina) (ng/mL)	IGF-1 (ng/mL)	RMN
1/F	-2,9	-0,8	-0,8	3	3,4	2,2	<25	Ipoplasia del corpo calloso
2/F	-2,6	0	-2,4	2	3,4	2,1	<25	Normale
3/F	-2,1	-0,4	-1,4	1	6,8	4,7	<25	Ipoplasia del corpo calloso
4/M	-3,3	-2,3	-3,8	0,5	2,0	5,7	<25	Ectopia neuroipofisi
5/M	-2,3	1	-0,9	0,5	2,6	2,0	70	Normale
6/M	-1,9	-1,8	-2,4	5,6	8,5	3,7	42	Ipoplasia ipofisaria
7/F	-2,6	-0,6	-1	9,5	8	2,9	38	Ipoplasia ipofisaria

SDS: *Standard Deviation Score*

Altre considerazioni cliniche, in precedenza definite come associazioni di sintomi come la CHARGE (*Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness*), presentano una anomalia strutturale dell'ipofisi legata a mutazione del gene CHD7, che rientra fra le cause non comuni di displasia setto-ottica o ipopituitarismo (5).

Considerando che lo scopo della terapia con GH è aumentare la velocità di crescita staturale, aumentare la statura adulta, modificare la composizione corporea, determinare positivi effetti metabolici e migliorare la qualità di vita, è comprensibile che anche patologie complesse come le sindromi pluridismorfiche possano essere candidate alla terapia. Il problema rimane quello di individuare i pazienti che hanno un deficit staturale correlato ad un deficit ormonale e quelli che hanno la possibilità di una adeguata risposta con la terapia.

## Chi sottoporre allo studio ormonale

Le patologie in cui è indicato effettuare lo studio dell'ormone della crescita sono:

- a) forme con anomalie strutturali del massiccio facciale medio con possibilità di anomalie della morfogenesi della zona ipotalamo-ipofisaria (es. anomalie della linea mediana) o comunque tutte le forme che presentano un fenotipo che possa far sospettare una anomalia della zona ipotalamica-ipofisaria, e che hanno, ad esempio, l'aumento della distanza intercantale, anomalie dell'impianto nasale, anomalie della posizione della zona del massiccio facciale medio. In un lavoro del 2008 un gruppo olandese correlava la morfologia della faccia con un aumento di ectopia della neuroipofisi (6);
- b) sindromi pluridismorfiche che hanno grave deficit staturale (statura  $\leq 3$  SDS; velocità di crescita  $\leq 10^{\circ}$  centile) o inferiore al 3° percentile delle curve specifiche.

Naturalmente rimane fondamentale riconoscere le forme di SGPD che sicuramente non devono essere studiate perché c'è una controindicazione assoluta al trattamento o perché ci sono evidenze di una completa assenza di risposta, come in alcune forme di displasia ossea (3).

## Criteri di esclusione

I criteri di esclusione per il trattamento con GH sono:

- a) sindromi pluridismorfiche con fragilità cromosomica o del DNA/RNA o aumentato rischio oncologico (Tabella 2);
- b) sindromi pluridismorfiche che hanno grave compromissione della vita di relazione o con grave ritardo mentale se non affetti da alterazioni metaboliche da deficit di GH (ipoglicemia e altre alterazioni metaboliche legate al GHD);
- c) sindromi pluridismorfiche con diagnosi specifica non affetta da GHD e con statura  $\geq -3$  SDS o  $\geq 3^{\circ}$  centile per le curve specifiche.

Un altro punto da analizzare è quello di quale dose di GH usare una volta posta diagnosi di deficit o si è deciso di iniziare il trattamento per i criteri auxologici come già indicato. La dose di GH per le forme associate a deficit di GH non si dovrebbero discostare da quelle usualmente utilizzate, ricordando che per il deficit di GH classico il fabbisogno giornaliero è inferiore a quello usato nelle forme senza GHD come la sindrome di Turner o deficit staturale da aploinsufficienza del gene SHOX (*Short stature Homeobox-containing*).



Il trattamento con GH analogamente ai pazienti non sindromici con grave deficit staturale, ma in assenza di carenza ormonale, potrebbe essere effettuato nei SGPD che hanno:

- deficit di GH o statura  $\leq -3$  SDS; velocità di crescita  $\leq 10^{\circ}$  centile;
- evidenza in letteratura di risultato positivo con la terapia di GH ma con statura  $\leq -3$  SDS in assenza dei criteri d'esclusione.

**Tabella 2. Condizioni genetiche con aumentata predisposizione al cancro (modificata da Rif. 7)**

Malattia	Gene	Cromosoma	Trasmissione	Fenotipo del cancro
<b>Atassia telengectasia</b>	ATM	11q22.3	Recessiva	Leucemia, linfoma
<b>BWS</b>	CDKN1C,KCNQ10T1, LIT1,H19,IGF2	11p15	Complessa	Tumore di Wilms, epatoblastoma, carcinoma surrene, neuroblastoma
<b>Sindrome di Bloom</b>	BLM	15q26.1	Recessiva	Leucemia, linfoma, cancro epiteliale, carcinoma epatocellulare, sarcoma, tumori cerebrali, tumore di Wilms
<b>Poliposi familiare adenomatosa</b>	APC	5q21	Dominante	Epatoblastoma, carcinoma coloretale, carcinoma tiroideo, tumore cerebrale (medulloblastoma)
<b>Anemia di Fanconi</b>	Mutipli	Mutipli	Recessiva	Leucemia, cancro a cellule squamose della cute e del tratto gastrointestinale, tumori del tratto urogenitale, tumore di Wilms
<b>Poliposi giovanile</b>	SMAD4/DPC4, BMRP1A,ENG	18q21,10q22.3,9q34.1	Dominante	Tumori gastrointestinali
<b>Sindrome di Li-Fraumeni</b>	TP53,CHEK2	17p13.1, 22q12.1	Dominante	Sarcomi dei tessuti molli e dell'osso, tumori cerebrali, carcinomi surrenalici, leucemia, cancro della mammella
<b>MEN tipo 1</b>	MEN1	11q13	Dominante	Tumori delle isole pancreatiche, tumori ipofisari, tumori delle paratiroidi
<b>MEN tipo 2</b>	RET	10q11.2	Dominante	Carcinoma midollare della tiroide, feocromocitoma, iperplasia delle paratiroidi
<b>Neurofibromatosi tipo 1</b>	NF1	17q11.2	Dominante	Neurofibromi, gliomi delle vie ottiche, leucemia, tumori maligni delle guaine dei nervi periferici
<b>Neurofibromatosi tipo 2</b>	NF2	22q12.2	Dominante	Shwannoma vestibolare

*segue*

continua

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

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

## Dosaggio e follow-up

Riguardo alla terapia con GH:

- a) il dosaggio da utilizzare è di 0,25 mg/kg/settimana; corrispondente a 0,035 mg/kg/die in 7 somministrazioni a settimana;
- b) la terapia potrà essere continuata se la velocità di crescita in un anno rimane superiore a 0,4 SDS (tabelle Tanner) nel primo anno di terapia,  $\geq 0$  SDS (50°centile) nel secondo anno di trattamento, e  $\geq 25^{\circ}$  centile negl'anni successivi. Continuare fino al raggiungimento della statura definitiva (velocità di crescita  $< 2$  cm/anno) se la velocità di crescita è  $\geq 50^{\circ}$  percentile nel secondo anno e  $\geq 25^{\circ}$  percentile negli anni successivi;
- c) monitorizzare periodicamente (almeno una volta l'anno) le concentrazioni di IGF-I (*Insulin-like Growth Factor*) e il metabolismo glucidico.

## Conclusioni

Le patologie endocrine sono frequenti nelle sindromi pluridismorfiche e possono essere primitive o secondarie. La prevalenza del GHD nelle SGPD è di circa 2,5% (calcolato sulla base di una indagine effettuata nel 2012 e 2013 presso il nostro centro su una popolazione di 658 pazienti con SGPD. Considerando che il deficit di GH nella popolazione generale è di circa 1:4000, è chiaramente evidente che il fenomeno rilevato è di notevole importanza. L'obiettivo dell'endocrinologo è quello di diagnosticare e correggere tutte le anomalie endocrine riscontrate, ma, in considerazione della delicatezza di alcuni quadri clinici che comprendono anche ritardo mentale, la terapia deve essere decisa su la base di una discussione con tutti gli altri specialisti che seguono il bambino.

## Bibliografia

1. Sohn YB, Ki CS, Park SW, *et al.* Clinical, biochemical, and genetic analysis of two korean patients with trichorhinophalangeal syndrome type I and growth hormone deficiency. *Ann Clin Lab Sci* 2012;42(3):307-12.
2. De Munnik SA, Otten BJ, Schoots J, *et al.* Meier-Gorlin syndrome: growth and secondary sexual development of a microcephalic primordial dwarfism disorder. *Am J Med Genet Part A* 2102;158A:2733-42.
3. Meazza C, Laush E, Pagani S, *et al.* 3-M syndrome associated with growth hormone deficiency: 18 years follow-up of a patient. *Ital J pediatr* 2013;21:39-41.
4. Ito N, Ihara K, Tsutsumi Y, *et al.* Hypothalamic pituitary complications in Kabuki syndrome. *Pituitary* 2013;16(2):133-8.
5. Gregory LC, Gevers EF, Baker J, *et al.* Structural Pituitary Abnormalities Associated with CHARGE syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E737-E743.
6. De Graaff LC, Baan J, Govaerts LC, Hokken Koelega AC. Facial and pituitary morphology are related in Dutch patients with GH deficiency. *Clin Endocrinol* 2008;69:112-6.
7. Rao A, Rothman J, Nichols KE. Genetic testing and tumor surveillance for children with cancer predisposition syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:1-7.



**TERZA SESSIONE**  
**Argomenti in rilievo**  
**sul tema del trattamento con GH**



## IL LABORATORIO E L'ASSE GH-IGF-I: STANDARDIZZAZIONE DELLE METODICHE ANALITICHE E CUT-OFF DIAGNOSTICI

Mauro Bozzola (a), Cristina Meazza (a), Silvano G. Cella (b)

(a) Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Unità di Pediatria e Adolescentologia,  
Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS San Matteo, Pavia

(b) Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano

Classicamente il deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency*, GHD) viene definito come una condizione caratterizzata da anomalie auxologiche, quali la bassa statura, la ridotta velocità di crescita ed il ritardo della maturazione ossea, dovute ad un'insufficiente secrezione di GH con conseguente ridotta liberazione dei fattori di crescita GH-dipendenti (*Insulin-like Growth Factor*, IGF e sue proteine vettrici) (1). La diagnosi viene formulata dopo aver escluso altre cause di ipostaturalità, quali la celiachia, l'ipotiroidismo, le displasie ossee.

Il GHD può essere congenito per difetti embriogenetici della regione ipotalamo-ipofisaria, mutazioni o delezioni dei geni che codificano per i fattori di trascrizione ipofisaria oppure acquisito per patologia neoplastica dell'area ipotalamo-ipofisaria, esiti di terapia radiante o antitumorale. Inoltre, il GHD può essere isolato oppure associato a deficit di altre tropine ipofisarie (TSH, ACTH, ADH, FSH, LH). La risonanza magnetica nucleare può evidenziare anomalie morfologiche della regione ipotalamo-ipofisaria o processi espansivi endocranici.

La secrezione del GH viene valutata in risposta ad almeno due stimoli farmacologici: se è inferiore a 5 ng/mL si definisce un deficit totale se, invece, è compresa tra 5 e 10 ng/mL si definisce un deficit parziale. Gli stimoli più utilizzati per indurre la secrezione di GH sono l'arginina, la clonidina, il glucagone e l'insulina che è considerata il *gold standard* (Tabella 1). Inoltre, si possono utilizzare test combinati quali ad esempio l'arginina più il GHRH (*Growth-hormone-releasing hormone*).

**Tabella 1. Test di stimolo per la secrezione del GH**

Stimolo	Dose	Tempi di prelievo (minuti)
Insulina (ITT) e.v.	0,05-0,1 U/kg	0, 30, 60, 90 e 120
Arginina HCl e.v.	0,5 g/kg (max 40 g)	0, 30, 60, 90 e 120
Clonidina e.v.	0,15 mg/m <sup>2</sup>	0, 30, 60, 90 e 120
Glucagone i.m.	0,03 mg/kg (max 1 mg)	0, 30, 60, 120, 150 e 180
GHRH e.v.	1 µg/kg	0, 15, 30, 45, 60, 90 e 120

e.v.: endovena; i.m.: intramuscolo; p.o.: per os.

Il risultato di questi test di stimolo è di fondamentale importanza per porre una diagnosi di GHD (2). Tuttavia, nonostante vengano ormai effettuati da più di quarant'anni, hanno una scarsa riproducibilità e necessitano ancor oggi della definizione di un *cut-off* che discrimini una risposta secretiva normale da una patologica (3). Attualmente, il *cut-off* è stato determinato arbitrariamente ed è indipendente dal tipo di stimolo utilizzato.

Inoltre, il metodo utilizzato per dosare i livelli circolanti di GH influenza notevolmente i risultati che possono essere molto variabili (4). I problemi relativi al dosaggio del GH sono dovuti all'eterogeneità della sua molecola, alla differente specificità degli anticorpi utilizzati,

all'interferenza nel dosaggio della proteina legante, cioè la GHBP (*Growth hormone-binding protein*), e all'uso di differenti calibratori (5, 6).

Il GH in circolo è una miscelazione di isoforme (Tabella 2) che hanno peso molecolare ed affinità per il recettore differenti. La presenza delle isoforme è dovuta a vari fattori:

- 1) un cluster di geni che codificano per le varie isoforme di GH, una di origine ipofisaria e quattro di origine placentare;
- 2) un fenomeno di *splicing* alternativo a livello della trascrizione dell'RNA (Acido ribonucleico) che porta alla sintesi di due proteine diverse di GH, una di 22 kDa e una di 20 kDa che sono le isoforme presenti in maggior percentuale in circolo;
- 3) le modificazioni post-traslazionali come glicosilazione, acilazione e deamidazione che portano alla formazione di molecole di GH a basso peso molecolare (5 e 17 kDa) con attività biologica differente.

**Tabella 2. Distribuzione media delle isoforme del GH nel sangue umano 15-30 minuti dopo stimolo secretorio**

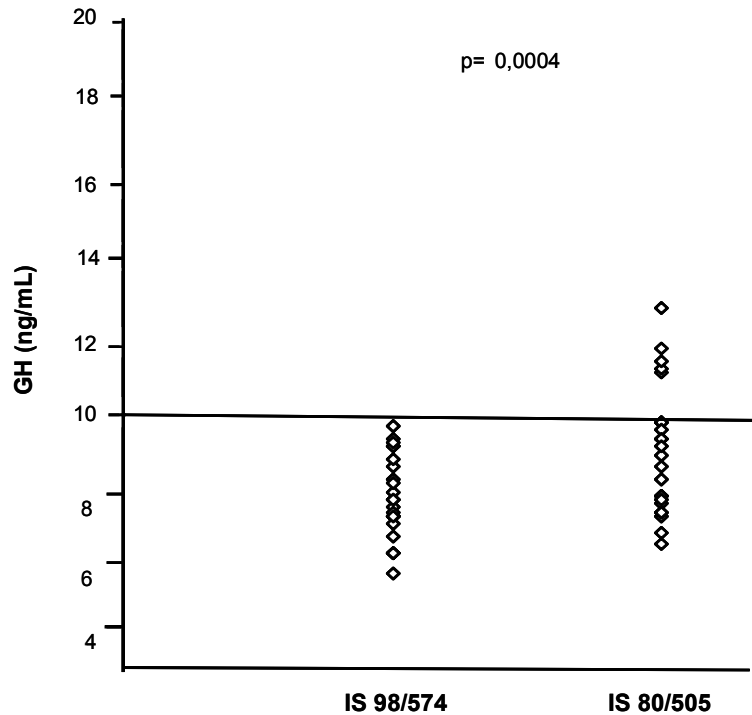
Isoforme del GH	(%)
<b>GH monomero</b>	
Monomero 22K GH	45
<i>Libero</i>	22
<i>Legato alla GHBP</i>	23
Monomero 20K GH	5
<i>Libero</i>	2
<i>Legato alla GHBP</i>	2,5
Forme deamidate, acilate e glicosilate	5
<b>GH dimerico</b>	
Dimeri 22K	20
Dimeri 20K	3
Dimeri acidi (deamidati, acilati e glicosilati)	2
<b>GH oligomero</b>	
Oligomeri 22K	10
Oligomeri 20K	2
Oligomeri acidi (deamidati, acilati e glicosilati)	2
<b>Frammenti</b>	Variabile

I differenti metodi che vengono utilizzati per dosare il GH (dosaggio radioimmunologico, metodi immunoenzimatici, metodi chemiluminescenti, ecc), prevedono l'utilizzo di vari anticorpi (monoclonali o policlonali) con differente specificità per i diversi epitopi della molecola del GH. Questo porta a misurare, in uno stesso campione, valori di GH più alti se vengono impiegati anticorpi policlonali e valori più bassi se vengono utilizzati anticorpi monoclonali.

Anche la presenza in circolo della GHBP può interferire nel dosaggio del GH competendo con gli anticorpi per il ligando. Infatti, è stato dimostrato *in vitro* che, aggiungendo quantità crescenti di GHBP a un siero, la quantità di GH rilevata diminuisce proporzionalmente.

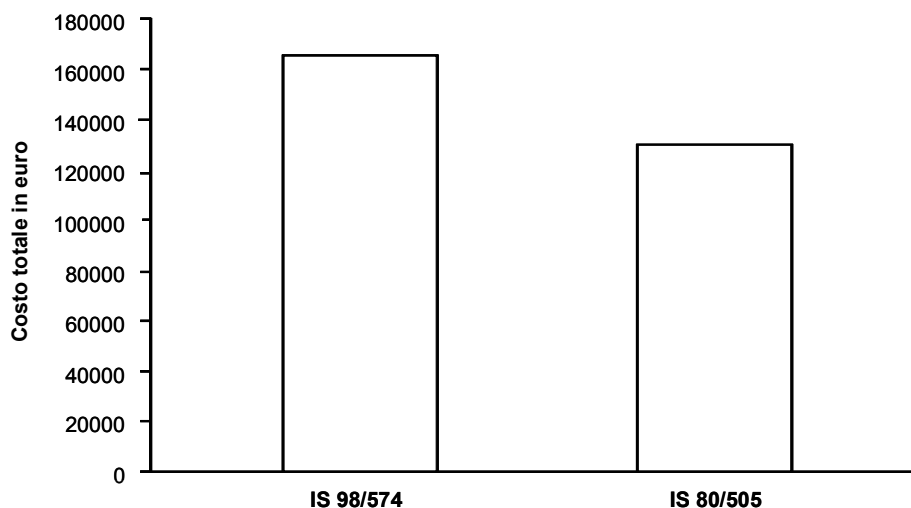
Infine, pur utilizzando una stessa metodica per dosare il GH, si possono ottenere risultati variabili secondo il tipo di calibratore usato in un determinato kit. In un nostro recente studio abbiamo dimostrato che, misurando le concentrazioni di GH in sieri di bambini sottoposti a test di stimolo, con il metodo chemiluminescente Immulite, l'utilizzo di due differenti calibratori (IS 80/505 e IS 98/574) porta ad ottenere risultati di GH significativamente diversi (Figura 1).





**Figura 1. Picco di GH dopo stimolo con arginina dosata con il metodo Immulite usando due differenti calibratori: rhGH IS 98/574 e GH ipofisario IS 80/505. La linea orizzontale rappresenta il *cut-off* tradizionalmente accettato di 10 ng/mL**

Rimanendo invariati i parametri clinici, la diagnosi di GHD dipende dal differente dosaggio del picco di GH. Questo determina l'inizio del trattamento sostitutivo con GH in un numero maggiore di pazienti, se si utilizza il calibratore IS 98/574, con conseguente aggravio della spesa sanitaria per il trattamento stesso (Figura 2) (7).



**Figura 2. Costo totale (euro) per il primo anno di terapia per tutti i pazienti GHD la cui diagnosi è stata confermata con i due differenti calibratori IS 98/574 e IS 80/505**

Al fine di ridurre le cause di variabilità nel dosaggio del GH, le varie società scientifiche hanno proposto di utilizzare per ogni dosaggio un campione a concentrazione nota (*harmonization sample*) che dovrebbe essere disponibile in quantità sufficiente ad un'applicabilità su scala regionale e/o nazionale. Questo porterebbe ad una riduzione della variabilità intra-laboratorio del 7-15%. In alternativa è stata proposta l'identificazione di un unico laboratorio per centralizzare i dosaggi, soluzione già adottata in Israele ed Olanda (8, 9). Inoltre, alcune riviste scientifiche, ormai da qualche anno, pubblicano solamente i risultati di studi nei quali il GH sia stato espresso come unità di massa rispetto allo standard IS 98/574 (10). In conclusione, data l'ampia variabilità dei risultati e la scarsa affidabilità dei test per la secrezione del GH, i criteri auxologici classici rimangono la base per la diagnosi di GHD nel bambino con bassa statura. I risultati dei test farmacologici vanno correttamente interpretati tenendo sempre in considerazione le metodiche di laboratorio utilizzate. Una semplice classificazione dell'ipostaturalità in base al riscontro di sterili dati di laboratorio può essere fonte di errore in assenza di un completo percorso diagnostico. Già da alcuni anni abbiamo descritto, infatti, bambini di bassa statura con ridotta secrezione di GH ai classici test farmacologici che presentavano, però, un normale ritmo accrescitivo e che non dovrebbero essere sottoposti a terapia sostitutiva con GH (11). In estrema sintesi, i criteri ormonali non sono sufficienti per porre diagnosi di GHD nel bambino in assenza dei parametri auxologici e di segni clinici suggestivi di questa condizione.

## Bibliografia

1. Bozzola M, Meazza C. Growth hormone deficiency: diagnosis and therapy in children. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2010;5:273-84.
2. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
3. Obara-oszyńska M, Kedzia A, Korman E, Niedziela M. Usefulness of growth hormone (GH) stimulation tests and IGF-I concentration measurement in GH deficiency diagnosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008;21:569-79.
4. Bidlingmaier M, Freda PU. Measurement of human growth hormone by immunoassay: current status, unsolved problems and clinical consequences. *Growth Horm IGF Res* 2010;20:19-25.
5. Fisker S, Orskov H. Factors modifying growth hormone estimates in immunoassays. *Horm Res* 1996;46:183-7.
6. Rigamonti AE, Bozzola M, Banfi G, Meazza C, Müller EE, Cella SG. Growth hormone variants: a potential avenue for a better diagnostic characterization of growth hormone deficiency in children. *J Endocrinol Invest* 2012;35:937-44.
7. Meazza C, Albertini R, Pagani S, Sessa N, Laarej K, Calcaterra V, Bozzola M. Diagnosis of growth hormone (GH) deficiency is affected by calibrators used in GH immunoassays. *Horm Metab Res* 2012;44:900-3.
8. Sheppard MC. Growth hormone assay standardization: an important clinical advance. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2007;66:157-61.
9. Wood P. Growth hormone: its measurement and the need for assay harmonization. *Ann Clin Biochem* 2001;38:471-82.
10. Trainer PJ, Barth J, Sturgeon C, Wieringaon G. Consensus statement on the standardisation of GH assays. *Eur J Endocrinol* 2006;155:1-2.
11. Mazzola A, Meazza C, Travaglini P, Pagani S, Frattini D, Bozzola E, Corneli G, Aimaretti G, Bozzola M. Unreliability of classic provocative tests for the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* 2008;31:159-162.

# BIO-EQUIVALENTI: ASPETTI LEGISLATIVI E FARMACOVALUTAZIONE

Patrizia Popoli

Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

## Medicinali biosimilari

Per medicinale biosimilare si intende un medicinale sviluppato in modo da risultare simile a un medicinale biologico già autorizzato alla commercializzazione (il così detto “medicinale di riferimento”).

I medicinali biologici sono farmaci il cui principio attivo è rappresentato da una sostanza prodotta o estratta da un sistema biologico oppure derivata da una sorgente biologica attraverso procedimenti di biotecnologia, comprendenti tra l'altro le tecnologie di DNA ricombinante, metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali - o biotecnologici.

Mentre i farmaci generici sono considerati del tutto equivalenti ai loro medicinali di riferimento, un biosimilare e il suo prodotto di riferimento, essendo ottenuti mediante modalità differenti, non possono essere definiti identici, ma essenzialmente simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia.

Nell'Unione Europea, tutte le domande di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali biologici, incluse quelle per i biosimilari, sono esaminate dall'EMA (*European Medicines Agency*) attraverso la procedura centralizzata; di conseguenza l'autorizzazione all'immissione in commercio che ne deriva è valida in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea.

Affinché tale procedura possa essere intrapresa, è anzitutto necessario che il prodotto di riferimento, al quale la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di un prodotto biosimilare si riferisce, sia un medicinale che abbia ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea sulla base di un dossier di registrazione completo.

Poiché il principio attivo di un medicinale biosimilare è essenzialmente simile ma non identico a quello del medicinale biologico di riferimento, l'iter registrativo di un prodotto biosimilare è molto differente da quello dei farmaci equivalenti di medicinali non biologici, per i quali è generalmente sufficiente presentare i risultati degli studi di bioequivalenza.

La normativa richiede che la “biosimilarità” sia dimostrata attraverso “l'esercizio di comparabilità”, ovvero l'insieme di una serie di procedure di confronto graduale (*stepwise*) che inizia con gli studi di qualità (comparabilità fisico-chimica e biologica), e prosegue con la valutazione della comparabilità non-clinica (studi non clinici comparativi) e clinica (studi clinici comparativi) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza.

Negli studi di qualità la comparabilità è stabilita con riferimento alla struttura molecolare e deve essere dimostrata tramite una completa caratterizzazione analitica, studi di legame al recettore (se applicabili), biotest e adeguati studi su animali, tutti da eseguire in modo rigorosamente comparativo tra biosimilare e prodotto di riferimento.

L'esercizio di comparabilità pre-clinica e clinica è effettuato mediante specifici studi controllati di valutazione delle proprietà tossicologiche, del profilo farmacocinetico e farmacodinamico, della sicurezza e dell'efficacia clinica.

L'esercizio di comparabilità è quindi basato su un robusto confronto “testa a testa” tra il biosimilare e il medicinale di riferimento secondo specifici standard di qualità, sicurezza ed

efficacia, avendo definito a priori le differenze ritenute accettabili in quanto non clinicamente rilevanti.

Come previsto dalla normativa e al fine di fornire orientamenti alle industrie produttrici, l'EMA ha pubblicato dei *Concept Paper* e delle linee guida, sia generali per i prodotti biosimilari, sia specifiche per le singole categorie di medicinali biosimilari (es. eritropoietine, ormone della crescita, G-CSF - *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*, anticorpi monoclonali, ecc.).

Tali linee guida sono revisionate con cadenza regolare in modo da riflettere l'esperienza acquisita con le procedure di autorizzazione di prodotti biosimilari già registrati e tenere conto dell'evoluzione della scienza e della tecnologia.

Per ogni farmaco biosimilare l'azienda deve presentare, unitamente alla domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, un piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* EU-RMP), contenente la descrizione delle modalità con cui saranno monitorate la sicurezza e l'efficacia del medicinale e delle misure che saranno adottate per prevenire o minimizzare gli eventuali rischi).

Per la comunicazione di sospette reazioni avverse relative ai prodotti biologici, inclusi i biosimilari, la chiara identificazione del farmaco è di particolare importanza. Pertanto, la legislazione europea richiede che in ogni segnalazione di reazioni avverse ad un farmaco biologico debbano essere riportati sia la denominazione che il numero di lotto.

Inoltre la Direttiva 2010/84/EU del Parlamento europeo e del Consiglio del 15 dicembre 2010, pubblicata sulla *Gazzetta Ufficiale* L. 348/74 del 31 dicembre 2010, classifica i medicinali biologici e i biosimilari come "priorità" per le attività di farmacovigilanza e ne impone l'inclusione in una specifica lista di prodotti soggetti a monitoraggi aggiuntivi.

## Intercambiabilità e sostituibilità

Secondo la definizione dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) è prodotto farmaceutico intercambiabile: "un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica".

La sostituibilità fa, invece, riferimento alla pratica di sostituire un farmaco con un altro farmaco che abbia la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive, la stessa forma farmaceutica e via di somministrazione e sia bioequivalente con il medicinale di riferimento sulla base di appropriati studi di biodisponibilità.

Per i farmaci equivalenti ("generici"), il farmacista ha la facoltà (oppure è tenuto, a seconda delle norme nazionali o locali) a dispensare un farmaco equivalente al posto del medicinale prescritto senza consultare il medico.

In merito alla sostituibilità automatica dei biosimilari, la legislazione europea ha affidato alle Autorità nazionali competenti dei differenti stati membri autonomia decisionale e legislativa in materia.

L'EMA ha precisato che le raccomandazioni emanate sull'immissione in commercio dei medicinali non comprendono l'opportunità o meno di utilizzare un medicinale biosimilare in maniera intercambiabile e che la decisione circa la scelta prescrittiva dovrebbe essere affidata a personale sanitario qualificato.

La posizione dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) è che i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati alla stregua dei prodotti equivalenti, escludendone quindi la vicendevole sostituibilità terapeutica automatica.

Proprio perché i medicinali biologici di riferimento e i biosimilari sono medicinali simili, ma non identici, l'AIFA ha deciso di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità automatica tra prodotti equivalenti.

Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico di riferimento o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista prescrittore.

L'AIFA considera, tuttavia, che i biosimilari non solo costituiscono un'opzione terapeutica a disposizione dei curanti, ma sono da preferire, qualora costituiscano un vantaggio economico, in particolare per il trattamento dei soggetti *naive*.

## Uso dei biosimilari in Italia

Nel 2012 il consumo di farmaci a brevetto scaduto ha rappresentato il 62% dei consumi in regime di assistenza convenzionata, in forte crescita rispetto al 43% del 2008. In termini di spesa, i farmaci a brevetto scaduto hanno costituito il 37,7% della spesa netta convenzionata con un incremento del +6,4% rispetto al 2011.

Riguardo ai biosimilari, in Italia si registra ancora un impiego limitato di tali farmaci, il cui uso consentirebbe invece rilevanti risparmi in termini di spesa.

Nel corso del 2012, tuttavia, sono stati registrati consistenti incrementi della spesa farmaceutica pubblica rispetto al 2011 soprattutto per quanto riguarda i biosimilari dell'epoetina alfa (+ 231%) e del filgrastim (+ 414%).

## DALLA PARTE DEI PAZIENTI

Cinzia Sacchetti

*Associazione Famiglie di Soggetti con Deficit dell'Ormone della Crescita ed altre Patologie, Vicenza*

AFaDOC onlus (Associazione Famiglie di Soggetti con Deficit dell'Ormone della Crescita ed altre Patologie) è l'associazione nazionale che riunisce le famiglie dei pazienti, prevalentemente bambini e ragazzi, in terapia con ormone della crescita per patologie croniche e rare come deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency, GHD*), SGA (*Small for Gestational Age*), panipopituitarismo, sindrome di Turner ed altre ancora più rare.

La mission di AFaDOC onlus è dare sostegno e assistenza a 360° ai pazienti e alle loro famiglie, dal momento della diagnosi fino all'inserimento sociale dell'adulto, accompagnandoli attraverso tutte le delicate fasi dello sviluppo psicofisico del bambino e dell'adolescente, per migliorare la qualità della loro vita. Tutte le attività dell'associazione sono dedicate alla realizzazione di questa *mission*, con particolare attenzione al supporto morale e psicologico e all'informazione.

In contesti particolari, come le malattie croniche e rare, un'associazione di pazienti come AFaDOC onlus assume un ruolo sociale fondamentale per le famiglie, che trovano un supporto vero, a disposizione nei momenti più difficili, un aiuto pratico per avere le risposte più adeguate alla gestione quotidiana della malattia.

L'associazione diventa anche la sede di incontri e di condivisione di esperienze con altri genitori e altri pazienti che vivono le stesse emozioni, gli stessi sentimenti.

Per il benessere del paziente e della famiglia, la collaborazione tra medico e associazione è indispensabile; queste due figure ricoprono ruoli complementari: il primo per gli aspetti clinici, la seconda per gli aspetti sociali della stessa malattia.

AFaDOC onlus si adopera per il riconoscimento dei diritti delle famiglie associate, come il diritto alla salute, alle esenzioni, all'invalidità, all'integrazione scolastica e all'inserimento lavorativo.

In base alla dichiarazione dell'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) – che definisce la salute “uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non la semplice assenza dello stato di malattia o d'infermità” – e a quanto sancisce l'art. 32 della Costituzione Italiana sulla tutela della salute come “diritto fondamentale dell'individuo e interesse della collettività”, AFaDOC onlus ritiene che anche la scelta del farmaco e del dispositivo per la somministrazione della terapia GH debba essere un diritto esercitato dal singolo paziente e, nel caso di minore dalla sua famiglia, per rendere la terapia stessa più adeguata ed efficace.

Per quanto riguarda le esenzioni ticket riconosciute per la patologia “nanismo ipofisario” dal Ministero della Salute con codice di esenzione 039 253.3, AFaDOC onlus ha riscontrato delle difformità tra le prestazioni previste e quelle necessarie per il controllo della terapia, determinando in questo modo una spesa maggiorata per la famiglia; l'associazione fa rilevare, pertanto, che bisognerebbe rivedere quanto prima l'elenco delle prestazioni previste per questo codice di esenzione.

Per gli aspetti legati all'invalidità e allo stato di handicap, AFaDOC onlus riferisce che il certificato d'invalidità civile attesta le difficoltà a svolgere alcune funzioni tipiche della vita quotidiana, a causa di una menomazione fisica, di un deficit psichico o intellettuale, della vista o dell'udito; che in base all'età del paziente il riconoscimento ottenuto può essere l'assegno di frequenza fino a diciotto anni per gli studenti e successivamente la pensione d'invalidità.

Mentre il Certificato di stato di handicap (Legge 104/92) attesta che l'“handicap” ha una connotazione di gravità quando la minorazione è tale da ridurre l'autonomia personale, correlata all'età, in modo da rendere necessario un intervento assistenziale permanente, continuativo e globale nella sfera individuale o in quella di relazione (art. 3 comma III, L. n. 104/92).

Soltanto i casi più gravi e complessi dei pazienti seguiti dalla nostra associazione rientrano in questi criteri.

Per quanto riguarda la necessità di un sostegno scolastico e le difficoltà per l'inserimento lavorativo, i dati concernenti ai pazienti che seguiamo sono sovrapponibili al resto della popolazione, salvo qualche differenza in più per le pazienti con sindrome di Turner.

AFaDOC onlus auspica che il paziente diventi sempre più protagonista consapevole in sanità; che la collaborazione tra medico e associazione possa garantire uniformità di trattamento, anche psicologico, e di assistenza in tutte le Regioni, dove si dovrebbero individuare dei Centri di Eccellenza per le cure di queste patologie, idonei ad un approccio multidisciplinare per una presa in carico totale del paziente, con ambulatori appropriati anche per la fase della transizione dall'età pediatrica all'età adulta.





**QUARTA SESSIONE**  
**Commissioni Regionali per il GH:**  
**stato di attuazione e strumenti di monitoraggio regionale**  
**del trattamento con GH**



## REGIONE ABRUZZO

Federica Margiotta (a), Stefania Melena (a), Giovanni Farello (b)

(a) Servizio Assistenza Farmaceutica e Trasfusionale, Direzione Politiche della Salute, Regione Abruzzo, L'Aquila

(b) Centro Regionale di Auxologia e Disturbi della Crescita, Clinica Pediatrica P.O. L'Aquila, ASL Avezzano-Sulmona, L'Aquila

Il monitoraggio del trattamento con ormone somatotropo (*Growth Hormone*, GH), così come previsto dalla Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), è stato avviato a livello regionale attraverso l'istituzione – con Delibera del Commissario ad Acta n. 76/2010 del 20 dicembre 2010 – della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (di seguito definita Commissione Regionale).

### Criticità evidenziate e misure messe in atto

Dall'inizio del 2013 la Commissione Regionale si è riunita n. 5 volte. Dall'analisi dei dati del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) nei primi mesi del 2013 è emersa la non ottemperanza, da parte della quasi totalità dei Centri Regionali prescrittori autorizzati, all'obbligo di compilazione del Registro.

Considerata l'importanza del Registro quale strumento per la verifica dell'appropriatezza del trattamento ed il controllo degli aspetti relativi alla spesa per l'assistenza farmaceutica, la Commissione Regionale ha ritenuto pertanto doveroso richiamare a tale adempimento i centri prescrittori autorizzati, sottolineando che tale adempimento è imprescindibile per il mantenimento dell'autorizzazione del Centro alla prescrizione di terapia a base di GH.

Il Servizio Farmaceutico Regionale ha pertanto emanato una serie di disposizioni giuste note rispettivamente del 20 marzo 2013, 7 giugno 2013 e 1° agosto 2013, nelle quali ha precisato che:

- ai sensi della Nota AIFA 39, la terapia con GH nei soggetti in età evolutiva con caratteristiche cliniche-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II) e nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA, *Small for Gestional Age*) può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale;
- i Piani Terapeutici, sia di avvio di trattamento sia di prosecuzione, devono essere inviati dal centro prescrittore direttamente alla Commissione Regionale;
- i Servizi Farmaceutici Ospedalieri deputati all'erogazione dei farmaci di cui Nota AIFA 39 potranno dispensare i predetti farmaci, nei casi previsti dalla succitata Nota, solo se le proposte di trattamento relative alle nuove diagnosi e/o alle prosecuzioni di cura sono provviste del codice rilasciato dall'RNAOC e sono state preventivamente validate dalla Commissione Regionale;
- le schede di diagnosi e piano terapeutico per la prescrizione di GH di cui al Decreto del Commissario ad Acta n. 41/2011 del 21 ottobre 2011 sono vincolanti per la prescrizione dei farmaci di cui alla Nota AIFA 39.

## Procedura autorizzativa

La Commissione Regionale ha definito propri criteri di lavoro per la presentazione e la valutazione delle richieste di trattamento con GH che richiedono autorizzazione da parte della stessa, ossia richieste di trattamento per SGA e diagnosi in deroga alla Nota AIFA 39:

- *Modalità di presentazione delle richieste di trattamento*  
La segnalazione del caso da esaminare viene effettuata dal centro prescrittore autorizzato o da un Centro extra-regionale, che invierà alla Commissione Regionale il Piano Terapeutico, debitamente compilato nel rispetto della privacy, e conformemente ai modelli di cui al predetto Decreto del Commissario ad Acta n. 41/2011.
- *Modalità di autorizzazione delle richieste di trattamento*  
La Commissione Regionale viene convocata per riunirsi ed esprimere il parere entro i 30 giorni successivi alla ricezione della domanda.

La Commissione esamina innanzitutto il rispetto dei criteri definiti dalla Nota AIFA 39 sia per SGA sia per soggetti in età evolutiva (0-18 anni di età) aventi bassa statura e normale secrezione di GH e in secondo luogo gli ulteriori dati clinici importanti per l'inquadramento complessivo del paziente.

Il parere espresso dalla Commissione verrà comunicato dalla stessa al centro prescrittore proponente e, per opportuna conoscenza, alla Farmacia Ospedaliera di riferimento del paziente, che sarà in tal modo autorizzata all'erogazione del farmaco.

L'autorizzazione al trattamento, rilasciata dalla Commissione per un periodo di 6 mesi, per i casi previsti dalla Nota AIFA 39, è requisito indispensabile per l'accesso al trattamento con GH. Pertanto, il centro prescrittore proponente provvederà ad inviarla, unitamente al Piano terapeutico, al Pediatra di Libera Scelta e al Servizio Farmaceutico della ASL di residenza del paziente.

## Attività svolta dalla Commissione nel periodo gennaio-ottobre 2013

Nel periodo di riferimento sono pervenute alla Commissione Regionale del GH, direttamente da parte dei Centri clinici o per il tramite delle Farmacie Ospedaliere delle ASL, n. 57 richieste di autorizzazione al trattamento con GH, di cui 40 (70%) relative a prosecuzioni di trattamenti già in atto.

Delle 57 richieste, 43 (75%) provengono da centri prescrittori regionali, le rimanenti 14 (25%) da centri prescrittori extra-regionali. Delle 57 richieste, 40 (70%) non richiedono la preventiva validazione/autorizzazione della Commissione poiché si riferiscono a pazienti che rientrano nei criteri della Nota AIFA 39, n. 11 richieste (19%) sono relative a trattamenti destinati a soggetti nati SGA e n. 6 richieste (11%) sono relative a trattamenti Fuori Nota 39.

Le richieste di autorizzazione sono state accolte positivamente nella quasi totalità dei casi clinici analizzati; solo in pochi casi l'autorizzazione è stata concessa per un periodo di tempo limitato (max 30 gg), un tempo sufficiente per richiedere ed ottenere l'aderenza dei centri prescrittori alle disposizioni regionali, quindi la compilazione del nostro Piano Terapeutico templatato e l'inserimento del paziente nell'RNAOC.

Dall'esperienza maturata in questi anni, è emersa la necessità di standardizzare a livello nazionale le procedure sottese alla valutazione dei casi SGA e di quelli cosiddetti fuori Nota

AIFA 39. Solo l'individuazione di criteri comuni e condivisi per la valutazione dell'efficacia della terapia con GH e di conseguenza l'adozione di Percorsi Diagnostici Terapeutici e Assistenziali (PDTA) specifici e di un modello di Piano Terapeutico potrà consentire di ottenere risultati sovrapponibili necessari per effettuare analisi epidemiologiche e per programmare interventi mirati.

## REGIONE BASILICATA

Antonella Angione

*Commissione Regionale per il monitoraggio d'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo Regione Basilicata - Centro Regionale di Farmacovigilanza, Potenza*

La Commissione Regionale per il monitoraggio d'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo della Regione Basilicata, istituita con DGR n. 2297/2009 (1), nell'anno 2013, si è riunita periodicamente per:

- verificare l'aderenza delle prescrizioni e autorizzare i casi in conformità alla Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) (2),
- monitorare i casi sottoposti a trattamento con riferimento all'appropriatezza prescrittiva, all'efficacia terapeutica, ai possibili eventi avversi nonché all'incidenza sulla spesa farmaceutica (3-4),
- rivalutare e autorizzare la prosecuzione della terapia, dopo aver verificato i risultati clinici ottenuti nel periodo di trattamento (3,5),
- implementare la compilazione informatizzata del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) in relazione al monitoraggio e alla sorveglianza epidemiologica in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (4),
- raccordare l'RNAOC informatizzato con il Registro Nazionale delle Malattie Rare,
- analizzare i consumi dell'ormone della crescita in ambito Regionale,
- predisporre periodici report (4),
- valutare le richieste di autorizzazione al trattamento nei casi non previsti dalla Nota AIFA 39 (2).

Come azioni future, la Commissione Regionale per il monitoraggio d'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo della Regione Basilicata (6-7) ha programmato di:

- valutare l'eventuale rimodulazione del numero dei Centri autorizzati alla prescrizione (8),
- elaborare raccomandazioni e/o linee guida da adottare sul territorio Regionale per un corretto uso dell'ormone della crescita,
- definire Percorsi Diagnostico-Terapeutici e Assistenziali (PDTA) atti a valutare i trattamenti,
- programmare incontri con i medici autorizzati alla prescrizione per verificare l'aderenza alla Nota AIFA 39 (2),
- promuovere corsi di formazione e/o convegni, destinati a tutti gli operatori sanitari, sull'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo,
- verificare l'efficacia e la sicurezza del trattamento, utilizzando i dati di Prescrizione Farmaceutica, l'RNAOC, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, secondo una logica di integrazione degli archivi, nel rispetto delle norme di tutela della privacy.

Questa programmazione ha lo scopo di fornire le informazioni utili per avere una maggiore omogeneità di comportamenti tra i diversi operatori sanitari coinvolti nella prescrizione e nella erogazione di ormone somatotropo al fine di garantire uniformità di cura su tutto il territorio Regionale.

## Bibliografia

1. Regione Basilicata. DGR n. 2297/2009: Istituzione Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo, ai sensi della Nota AIFA 39 - Determina AIFA del 4/1/2007.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007, Nota AIFA 39 - 2006-2007 modificata dalle successive Determinazioni AIFA del 22 settembre 2009, del 26 novembre 2009 e del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale* n. 270 del 18 novembre 2010.
3. Regione Basilicata Circolare n. 200782/72AE del 02/11/2010: "Percorso Terapeutico deficit GH in Regione Basilicata".
4. Pricci F, Agazio E (Ed.). *IV Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2012. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/26).
5. Gagliardi L, Macagno F, Pedrotti D, *et al.* Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana Nord-Orientale. *Riv Ital Ped (IJP)* 1999;25:159-69.
6. Regione Basilicata DD n. 72AE.2010/D.00591 del 04/08/2010: "Nomina componenti Commissione Regionale DGR n. 2297/2009".
7. Regione Basilicata DD n. 72AE.2012/D.00049 del 27/02/2012: "Determina Dirigenziale n. 72AE.2010/ D.00591 del 4/8/2010 - Sostituzione componente Commissione Regionale".
8. Regione Basilicata DD n. 72AE.2010/D.563 del 21/07/2010: "Elenco dei Centri Regionali abilitati alla formulazione di Diagnosi e Piani Terapeutici per la prescrizione del GH, ai sensi della Nota AIFA 39".

## PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO

Giorgio Radetti

*Reparto di Pediatria, Ospedale Regionale di Bolzano, Bolzano*

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita od ormone somatotropo) è stata istituita in Alto Adige il 26 ottobre 2009, in seguito alla Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), 22 settembre 2009. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.

Fanno parte di questa commissione un Endocrinologo pediatra, un Diabetologo pediatra ed una Farmacista. La commissione si riunisce al bisogno.

Dal momento della sua istituzione, la Commissione ha esaminato nel 2009 un caso SGA (*Small for Gestational Age*), tre casi nel 2010 (uno SGA e due basse stature idiopatiche), un caso nel 2011 (SGA), due nel 2012 (SGA e bassa statura idiopatica), quattro nel 2013 (tre SGA ed una bassa statura idiopatica).

Tutte le domande sono state accolte in quanto conformi ai criteri richiesti.

È stata istituita inoltre una sorveglianza sulla appropriatezza della risposta alla terapia con ormone della crescita ed in tutti i casi è stata riconfermata la possibilità di proseguire con la cura, essendo stato osservato in tutti i pazienti un significativo aumento della velocità di crescita.

La Commissione inoltre ha predisposto una sorveglianza sulla quantità totale di ormone della crescita utilizzato annualmente, notando come vi sia stato un significativo aumento nei consumi in corrispondenza della eliminazione dalla Nota AIFA 39, della valutazione della secrezione spontanea di GH, quale criterio per la diagnosi di deficit. Essendo questi dati preliminari, la commissione reputa che vi sia la necessità di un'ulteriore conferma.



## REGIONE CALABRIA

Giuseppe Raiola (a), Giuseppe Romano (b), Maria Cristina Galati (c), Massimo Barreca (a), Bruno Zito (d)

(a) *Unità Operativa Complessa di Pediatria - UOS di Auxoendocrinologia e Medicina dell'Adolescenza, Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro*

(b) *Unità Operativa Complessa Servizio Informativo ASP di Catanzaro*

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

(d) *Dipartimento della Salute e Politiche Sanitarie, Regione Calabria, Reggio Calabria*

In Regione Calabria la Commissione per il GH (*Growth Hormone*, GH od ormone somatotropo) ha avviato il monitoraggio e la sorveglianza epidemiologica sull'utilizzo del GH mediante il registro informatizzato RNAOC (Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita) per lo scambio dei dati con l'Istituto Superiore di Sanità. Particolare attenzione è stata dedicata al raccordo dell'RNAOC con il Registro delle Malattie rare. Inoltre la Commissione ha predisposto delle nuove linee guida per il corretto utilizzo dell'Ormone della Crescita. In particolare sul sito <http://www.regione.calabria.it/sanita/> sono state inserite le schede per:

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

Di seguito riportiamo la situazione in Calabria dei pazienti sottoposti a terapia con GH divisi per provincia (Tabella 1):

**Tabella 1. Soggetti in terapia con GH nella regione Calabria nel 2012**

Provincia	Pazienti
Cosenza	125
Catanzaro	98
Reggio Calabria	102
Vibo Valentia	89
Crotone	91
<b>Totale</b>	<b>505</b>

La popolazione calabrese nell'anno 2012 è stata calcolata pari a 1.958.418 abitanti; sulla scorta di questo dato, l'incidenza dei pazienti trattati con GH è di 1 su 3.878.

La Commissione GH della Calabria sta lavorando ad un software che integri il flusso di monitoraggio dell'ormone della crescita con altri flussi informativi sanitari, quali quello delle SDO (Schede di Dimissione Ospedaliera), delle prestazioni farmaceutiche e della diretta per conto, nonché le ricette elettroniche dei PLS (Pediatri di Libera Scelta) e MMG (Medici di Medicina Generale). In tal modo si potrà seguire la storia clinica erogativa del paziente sottoposto ad ormone, attraverso le tracciabilità dell'accesso all'SSR (Servizio Sanitario Regionale).

In Calabria intendiamo adottare una soluzione informatica per migliorare la qualità nell'erogazione del GH, ottimizzando le risorse, rendendole efficienti e proficue per l'utente, garantendo il controllo e un puntuale monitoraggio.

Questo sarà possibile attraverso dispositivo hardware costituito da unità di memorizzazione simile ad una carta di credito ma contenente una USB da 32 Gb (Figura 1).



**Figura 1. Unità di memorizzazione USB simile ad una carta di credito**

Il software presente nella scheda è indipendente dal tipo di sistema operativo installato sul PC e funziona semplicemente inserendo il dispositivo nella porta USB. Non ha bisogno di supporti hardware (lettori, driver, ecc.) né di alimentazione.

All'interno del suddetto dispositivo è contenuta la storia clinica del paziente indicizzata in modo che sia l'utente, che il medico o paziente, possano effettuare una ricerca ed ordinare le schede cliniche e prescrittive per data, tipologia, e quantità di ormone somministrato.

Il dispositivo offre la possibilità di registrare e stampare ricette mediche, realizzare uno scadenzario per gli appuntamenti programmati, oltre che offrire dati che possono essere utilizzati anche ai fini epidemiologici e statistici.

Oltre alla portabilità e versatilità, la tessera dati sanitari ha sempre una copia identica online basata su un sistema di sicurezza distribuita su tre livelli:

- locale, presso il medico di base;
- backup online;
- banca dati centrale.

Appare evidente che quanto proposto, sia pure succintamente, rappresenta una soluzione informatica avanzata per migliorare notevolmente la qualità dell'SSR, ottimizzandone le risorse.

Nel nostro sistema di gestione dati sanitari abbiamo pensato ad una struttura a livelli intercomunicanti che gestiscono, a vari livelli, le informazioni sanitarie e anagrafiche degli Utenti sottoposti all'erogazione di prestazioni sanitarie nonché i flussi informativi derivanti dalle visite mediche ed indagini chimico cliniche e di *imaging*.

Si possono identificare tre livelli:

- *Livello utente*

È la parte fondamentale della struttura informativa. A questo livello ci sono le informazioni individuali di ciascun utente che ha contatti con l'SSR;

- *Livello locale*

Le informazioni dei singoli utenti sono raccolte nei Centri Regionali autorizzati ad inserire nella *pen-drive* i dati sanitari, grazie ai quali saranno possibili le prime osservazioni epidemiologiche statistiche ed economiche;

– *Livello globale*

Tutte le informazioni dei pazienti sottoposti ad erogazioni sanitarie e/o prestazioni vengono “backuppate” nel sistema informativo regionale. I Settori coinvolti nel controllo delle prescrizioni del Dipartimento della Salute possono analizzare, monitorare e studiare tutti gli aspetti del lavoro dei singoli Prescrittori/Erogatori regionali.

Il sistema tessera dati GH ci consente di:

- adottare una soluzione Informatica per migliorare la qualità nell'erogazione sanitaria, ottimizzando le risorse, rendendole efficienti e proficue per l'utente garantendo un controllo e monitoraggio attraverso il dispositivo hardware e software;
- dare la possibilità all'utente di poter interagire facilmente ed efficientemente con l'SSR, evitando inutili tempi di latenza;
- controllare in modo continuo la storia clinica erogativa del paziente sottoposto a terapia GH e non solo anche quando questi interagisce con l'SSR, evitando casi di inefficienza e perdita d'informazioni;
- gestire le informazioni cliniche in modo efficiente ed efficace, avendo come ricaduta il controllo della spesa sanitaria, quest'ultimo fondamentale il sistema sanitario delle regioni in piano di rientro.

Adottando questo sistema informativo portatile contenuto su un supporto di memorizzazione personalizzata, avremo tutte le informazioni anagrafiche che la storia clinica dell'utente (nel nostro caso sottoposto a GH). Abbiamo anche il valore aggiunto della modalità di presentazione delle informazioni principali del paziente con la possibilità di avere informazioni aggiuntive di varia natura (professione, documenti di riconoscimento, domicilio, persone da contattare in caso di emergenza, anamnesi, ecc.).

La gestione della “storia” medica della persona sottoposta a terapia con GH è resa possibile dalla costruzione delle schede di visite mediche, suddivise in 6 supercategorie (MMG/PLS, analisi/*imaging*, terapie, visite specialistiche, pronto soccorso, ricovero), visionabili ed integrabili dal centro prescrittore. Gestendo anche i dati multimediali con l'integrazione di dispositivi Twain direttamente all'interno del programma (scanner, macchine fotografiche, dati in DICOM-*Digital Imaging and COmmunications in Medicine*, ecc.) si possono riprodurre e conservare documenti e referti cartacei svincolando l'Utente di fatto dal portarsi gli originali, più ingombranti e voluminosi (1-3).

In definitiva con la proposta del nostro sistema informativo garantiremo sia ai pazienti che agli specialisti dei centri prescrittori un supporto informatico contenente la storia clinica degli utenti sottoposti a terapia con ormone GH, oltre ad un verifica e controllo della corretta prescrizione.

In tal senso, da ultimo, il progetto tessera dati GH è in buona sostanza elemento caratterizzante nella nuova struttura del SSR che deve riorganizzare il proprio modello attraverso l'evoluzione tecnologica, soprattutto quella collegata all'*Information Communication Technology* (ICT) con una ricaduta sui meccanismi di gestione della *governance*.

## Bibliografia

1. Agazzi E. *Cultura scientifica e interdisciplinarietà*. Brescia: La Scuola;1994.
2. I&T Group. Sanità: i nuovi software per risparmiare con l'archiviazione digitale. Milano: I&T Group; 2012. Disponibile all'indirizzo: [www.ietgroup.it/attachments/article/86/iet%20group%20sett%2012.pdf](http://www.ietgroup.it/attachments/article/86/iet%20group%20sett%2012.pdf); ultima consultazione 13/05/14.
3. Adnkronos Salute. Trapianti: Lazio, la storia del paziente in una 'pendrive' a impronta digitale. Roma: Adnkronos; 2013. Disponibile all'indirizzo: [www.adnkronos.com](http://www.adnkronos.com); ultima consultazione 13/05/2014.

## REGIONE CAMPANIA

Laura Perrone

*Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli*

La Commissione Regionale per il monitoraggio del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo, ormone della crescita) della Regione Campania, istituita con il Decreto n. 8 del 7 febbraio 2012, è l'organo preposto al monitoraggio dell'attività di prescrizione dell'ormone somatotropo da parte dei centri autorizzati distribuiti sul territorio regionale.

La Commissione si riunisce periodicamente con lo scopo di autorizzare l'inizio e la prosecuzione della terapia con GH ricombinante, per i soggetti nati SGA (*Small for Gestional Age*) e per i casi non previsti dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), previa lettera di accompagnamento presentata dai Responsabili dei 10 centri prescrittori presente nella Regione Campania:

- Prof.ssa A.M. Colao, Endocrinologia Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli (centro D);
- Prof.ssa M.C. Salerno, Pediatria Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli (centro A);
- Prof.ssa L. Perrone, Pediatria Azienda Ospedaliera Universitaria Seconda Università di Napoli (centro B);
- Prof. A. Sinisi, Endocrinologia Azienda Ospedaliera Universitaria Seconda Università di Napoli (centro C);
- Dott.ssa A. Klain, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono, Pousillipo (centro F);
- Dott. R. Volpe, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Cardarelli (centro R);
- Dott. D. Caggiano, Ospedali Riuniti San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona (centro L);
- Dott. V. Castaldo, Azienda Ospedaliera Sant'Anna e San Sebastiano (centro P);
- Dott. G. Scarano, Azienda Ospedaliera G. Rummo, Benevento (centro S);
- Dott.ssa M.G. D'Avanzo, Azienda Ospedaliera S.G. Moscati di Avellino (centro M).

Per l'anno 2014, le attività della Commissione saranno rivolte alla elaborazione di una modulistica condivisa per la richiesta alla Commissione di autorizzazioni per SGA e per patologie fuori Nota AIFA 39, nonché di una modulistica condivisa per il rinnovo di autorizzazione per SGA. Ulteriore obiettivo è l'elaborazione di linee guida per il follow-up dei soggetti adulti circa l'adeguatezza del trattamento e della posologia del farmaco e, ancora, la stesura di un PDT (Percorsi Diagnostico Terapeutici) per la sottomissione di richieste per Sindrome di Noonan.

Nell'anno 2013 sono state sottoposte alla Commissione le seguenti richieste di autorizzazione:

- n. 1 per diagnosi di SGA \*
- n. 8 per S. di Noonan
- n. 1 per Mutazione gene ALS (sclerosi amiotrofica laterale)
- n. 11 per rinnovo trattamento SGA.

---

\* 1 richiesta è stata ritenuta non sufficientemente documentata per cui si attendono integrazioni

Il Registro GH della Campania è lo strumento telematico attraverso il quale viene costantemente monitorata l'attività di prescrizione dell'ormone somatotropo sul territorio campano. Ad oggi nel registro GH della regione Campania risultano iscritti 3664 pazienti, di cui 1592 attualmente in terapia, le cui diagnosi sono riportate nella Tabella 1.

**Tabella 1. Numerosità e diagnosi dei soggetti in terapia iscritti nel registro GH della regione Campania**

<b>Diagnosi</b>	<b>n.</b>
Deficit di GH isolato	1071
Deficit multiplo	50
Sindrome di Turner	114
Sindrome di Prader Willi	11
Insufficienza renale cronica	47
SGA	18
Short normal	7
Deficit GH in età adulta	274
<b>Totale</b>	<b>1592</b>

## REGIONE EMILIA ROMAGNA

Stefano Zucchini (a), Ilaria Mazzetti (b)

(a) *Programma di Endocrinologia, Unità Operativa di Pediatria Pession, Policlinico S. Orsola Malpighi, Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Bologna*

(b) *Servizio Politica del Farmaco, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna, Bologna*

Per l'anno 2012, i dati della Regione Emilia Romagna riguardanti la terapia con GH (*Growth Hormone* od ormone somatotropo) riportano che il numero dei pazienti trattati è pari a 1.265 persone (residenti), di cui 900 in età evolutiva (0-18 anni) e 365 in età adulta, su una popolazione residente di 4.459.246 abitanti. La spesa per terapia con GH è di 6,1 milioni di euro, con una penetrazione sul totale della spesa farmaceutica regionale dello 0,5%.

La Commissione Regionale è attiva dal 2008 e l'attività svolta ha compreso:

1) *Definizione dei criteri per l'individuazione dei centri prescrittori, suddivisi in centri pediatrici ed in centri dell'adulto*

Sulla base dei criteri individuati e delle richieste pervenute dalle Direzioni Sanitarie, sono stati individuati in totale 11 centri pediatrici e 14 centri dell'adulto. Tra i centri pediatrici 2 sono stati considerati come delegati, mentre tra i centri dell'adulto 4 sono i centri delegati.

2) *Redazione di una modulistica specifica per la richiesta di trattamento di nuovi pazienti e per il follow-up dei pazienti approvati, suddivisi in soggetti SGA (Small for Gestional Age) e soggetti con bassa statura costituzionale e normale secrezione di GH*

La modulistica, recentemente aggiornata e riguardante le due tipologie di pazienti pediatrici, sia per le neodiagnosi che per i follow-up è scaricabile presso il portale regionale: <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/118-moduli-somatropina-2013/view>.

3) *Individuazione di criteri specifici per la continuazione e la sospensione del trattamento*

Riferendosi alla letteratura specifica sono stati individuati i criteri per valutare l'efficacia della terapia e l'eventuale inefficacia, indicando la possibilità di aumentare la dose del GH. Criteri adottati: se dopo 6 mesi di trattamento con rhGH (ricombinante umano ormone della crescita) la velocità di crescita staturale/anno dovesse risultare insoddisfacente, la dose di rhGH può essere incrementata fino ad un massimo di 0,035 mg/kg/die o 1 mg/m<sup>2</sup>/die; se la velocità di crescita staturale nel primo anno di terapia raggiungerà il 50° centile per il grado di maturazione ossea raggiunto o risulterà maggiore di 3 cm rispetto al pre-trattamento, la terapia può essere proseguita; nel secondo anno di terapia con GH la velocità di crescita deve risultare superiore al 25° centile, preferibilmente in rapporto all'età ossea del soggetto trattato e al grado di maturazione puberale raggiunto; la terapia andrà sospesa al raggiungimento di una età ossea di 14 anni nella femmina e 16 anni nel maschio o quando la velocità di crescita staturale è inferiore ai 2 cm/anno (calcolata in un intervallo di tempo di 6 mesi). Dopo attento esame delle schede di follow-up, la terapia è stata sospesa in 21 casi prima del raggiungimento della statura finale, in quanto ritenuta dalla Commissione o dallo stesso centro prescrittore non più efficace.

4) *Riunioni periodiche per discutere l'approvazione dei nuovi casi e la valutazione dei follow-up*

La Commissione si è riunita con frequenza bi-trimestrale e nell'anno 2013 sono state effettuate 5 riunioni. A partire dal 2008, anno di inizio dell'attività, sono stati esaminati:

35 pazienti affetti da bassa statura con normale secrezione di GH e 29 pazienti SGA. Sono state esaminate un totale di visite di follow-up pari a 104 (46 per pazienti con bassa statura idiopatica e 58 per pazienti SGA). È stata concessa l'autorizzazione al trattamento nell'83% dei pazienti SGA e nel 74% dei pazienti con bassa statura idiopatica.

5) *Monitoraggio della prevalenza di trattamento*

È stata monitorata la prevalenza al trattamento nelle diverse Aziende di residenza della regione nel triennio 2010-2012, rilevando oscillazioni tra le varie aree di 4 volte nell'età pediatrica (indicativamente da 1 caso/500 a 1 caso/2.000 e di 20 volte nell'età adulta (indicativamente da 1 caso /100.000 a 1 caso /5.000).

6) *Incontri con i Referenti dei centri prescrittori*

Sono in corso le riunioni con i centri prescrittori. Finalità degli incontri sono l'individuazione di modalità diagnostico-terapeutiche uniformi volte al miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, lo stimolo alla condivisione dei protocolli terapeutici fra centri di riferimento e centri delegati e all'uso del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC). Il percorso stabilito prevede la ricognizione preliminare sull'attività rivolta a pazienti in trattamento con GH (dati di prevalenza, di prescrizione e di attività), l'incontro per approfondire gli indirizzi stabiliti a livello regionale per l'applicazione della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco e alcuni elementi di carattere clinico ed infine la redazione di una nota regionale di riepilogo dei principali elementi di attenzione emersi durante l'incontro fra il centro prescrittore e la Commissione Regionale.

## REGIONE FRIULI-VENEZIA GIULIA

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

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

*(b) Direzione centrale della salute, integrazione socio sanitaria, politiche sociali e famiglia, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Trieste*

In attesa dell'attivazione della Commissione Regionale per il GH (*Growth Hormone* od ormone somatotropo), i primi giorni del mese di Novembre del 2013 si è riunito, per la prima volta, il gruppo di lavoro, al quale hanno partecipato referenti di 3 Centri pediatrici e di 3 Centri di Endocrinologia dell'adulto sulla Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), e prescrizione GH.

È stato deciso di raccogliere, tramite una scheda, il numero dei nuovi pazienti e dei pazienti in follow-up che hanno afferto ai sei Centri nell'arco del periodo 01 gennaio 2013 - 30 settembre 2013. È stata elaborata una tabella riepilogativa dei pazienti effettivamente in trattamento con l'ormone GH nei Centri autorizzati della nostra Regione (anche se non sono inseriti nel registro).

È stato stabilito, inoltre, di implementare l'attuazione del monitoraggio regionale del trattamento con GH, con l'inserimento nel Registro AIFA, dei farmaci sottoposti a Monitoraggio nei nuovi pazienti seguiti presso i 6 centri.

Vi informiamo che sono in corso le attività istruttorie per la costituzione della Commissione Regionale per il GH.



## REGIONE LAZIO

Marco Cappa

Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento Universitario-Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

La Commissione Regionale per il GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita) della Regione Lazio è stata istituita il 24 settembre 2013 ed è composta da Rappresentati dei centri prescrittori: Marco Cappa, Enrico Fidotti (Ospedale San Camillo), Vincenzo Toscano (Università “La Sapienza-Ospedale Sant’Andrea”) da Componenti della Regione Lazio: Valeria Desiderio (Area Politica del Farmaco); Lorella Lombardozzi (Dirigente Area politica del farmaco), Alessandra Mecozzi (Distribuzione Per Conto-DPC della Regione Lazio).

Nella Regione Lazio da circa 2 anni è attivo il sistema di segnalazione delle prescrizioni che permette al medico del centro prescrittore di segnalare il paziente su una piattaforma elettronica che automaticamente segnala alla farmacia erogante l’ormone GH segnalato e calcola la modalità di erogazione, indicando la dose mensile ritirabile dal paziente.

Questo ha permesso di avere immediatamente la quota di pazienti trattati con GH nella Regione Lazio, la quantità di pazienti trattati per Centro, i milligrammi di GH per kilogrammo utilizzati nella regione, la distribuzione per età e per patologia.

Dal 1 gennaio 2013 al 31 ottobre 2013. In totale i pazienti seguiti sono 1177, di cui 365 in età superiore ai 19 anni (31,1%), 85 pazienti del Lazio seguiti in altre regioni. Nella Figura 1 sono indicate le patologie segnalate.

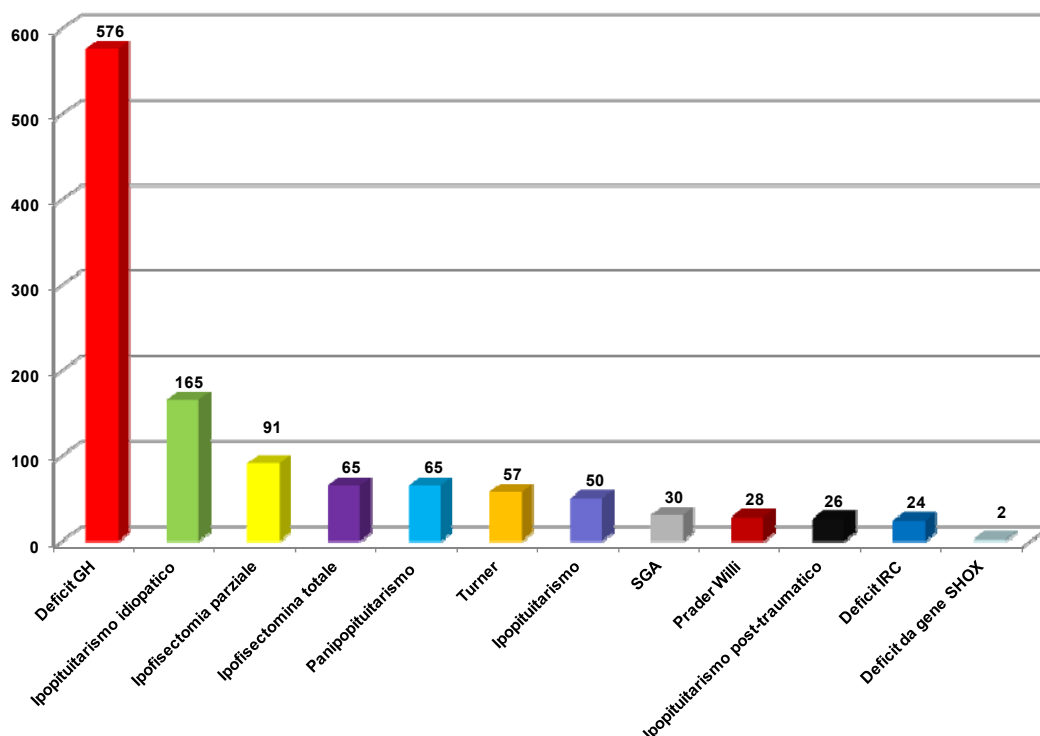


Figura 1. Distribuzione per patologia dei soggetti in trattamento con rGH

Dal suo insediamento la Commissione ha iniziato a preparare un documento atto a dare indicazioni ai centri prescrittori per l'ottimizzazione del farmaco. Tale documento prevede:

- a) scheda di calcolo degli sprechi in relazione alla modalità di somministrazione e ai vari "device";
- b) scheda di segnalazione per i pazienti che possono essere trattati secondo la Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco ma che hanno necessità di approvazione;
- c) i requisiti per essere ammessi come centri prescrittori.

## REGIONE MOLISE

Maurizio Gasperi (a), Annamaria Macchiaroli (b)

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

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

La Commissione Regionale per il GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita), costituita con deliberazione di Giunta Regionale n. 448 del 7 maggio 2007 ha proseguito nel corso dell'anno 2013 l'attività di monitoraggio delle prescrizioni, nel territorio regionale. La Commissione è composta da rappresentanze dell'Assessorato alla Sanità, del Servizio Farmaceutico territoriale dell'ASREM (Azienda Sanitaria Regionale del Molise), delle UO (Unità Operative) di Pediatria e di Endocrinologia Pediatrica ASREM e della Cattedra di Endocrinologia dell'Università del Molise. Anche nel corso del 2013 non sono state avanzate richieste di autorizzazione alla prescrizione in deroga. Si ricorda che nel territorio regionale è presente una unica ASREM e n. 4 UO di Farmaceutica Territoriale, preposte all'accoglimento dei piani terapeutici provenienti dai diversi centri di prescrizione operanti sul territorio. Il numero dei centri prescrittori è attualmente 3 di cui due a Campobasso, Ospedale "Cardarelli" e Poliambulatorio ASREM, mentre il terzo è collocato presso l'ambulatorio di Endocrinologia dell'IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) Neuromed a Pozzilli (IS). Ad oggi, 2/3 centri prescrittori non hanno ancora attivato la procedura di segnalazione delle prescrizioni di GH al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC). Da poche settimane il terzo centro (Endocrinologia Pediatrica dell'ASREM), responsabile di più del 95% delle prescrizioni effettuate in Molise ha iniziato una collaborazione stretta con la Cattedra di Endocrinologia dell'Università del Molise che ha assegnato una tesi di laurea all'attivazione del Registro ed alla conseguente analisi dei dati. A partire da gennaio 2012 è in uso un sistema di trasmissione telematica dei dati contenuti nei Piani Terapeutici (PT) al fine della costituzione di una Banca Dati. Utilizzando tale sistema e paragonando i dati rilevati nell'anno precedente con un mezzo più artigianale è stato possibile effettuare alcune osservazioni. Per comodità e per poter esaminare anche i dati dell'anno in corso, tenendo comunque presente che i PT sono nella maggior parte dei casi semestrali, abbiamo confrontato i dati relativi agli assistiti nel primo semestre di 2011, 2012 e 2013. Il numero degli assistiti seguiti nel primo semestre è stato di 100 (nel 2011), 110 (2012) e 79 (2013). Quindi, si è registrato un netto calo dei pazienti seguiti nel corso di quest'ultimo anno. Non ci sono state variazioni per quanto riguarda il sesso (63, 62 e 59% di maschi rispettivamente nel 2011, 2012 e 2013) e per quanto riguarda la percentuale di soggetti in età evolutiva (87, 85 e 88%). Il calo delle prescrizioni è avvenuto soprattutto a carico dei PT effettuati fuori regione (vedi Tabella 1). La maggior parte dei PT redatti fuori regione provenivano dall'Abruzzo (42%) e, in quota progressivamente minore, da Emilia-Romagna, Lazio, Puglia, Campania, Lombardia e Toscana. Le diverse specialità farmaceutiche sono distribuite in maniera pressoché equa.

**Tabella 1. Prescrizioni rhGH in regione Molise**

gennaio-giugno	Numero assistiti	Piani Terapeutici redatti n. (%)
2011	100	28 (28)
2012	110	44 (40)
2013	79	45 (57)

## REGIONE PIEMONTE

Alberto Borraccino, Aldo Ravaglia, Franco Cavallo

Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche, Università degli Studi di Torino, Torino

A partire dall'anno 1999 la Commissione GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita) della Regione Piemonte ha dato avvio al processo che, nel rispetto delle indicazioni della Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), ha caratterizzato questi 15 anni di lavoro. Le peculiarità di questo processo si possono riassumere in tre passaggi cardine:

- la definizione di un approccio integrato per la condivisione delle scelte sui metodi e sugli strumenti di lavoro da utilizzarsi, costruito attraverso la partecipazione di tutti i centri autorizzati alla prescrizione e attraverso il contributo clinico-scientifico dei gruppi tecnici in seno alla commissione stessa;
- il coinvolgimento delle professioni satellite, che a diverso titolo collaborano alla prescrizione. Tra questi il servizio farmaceutico, i laboratoristi, gli infermieri di reparto e quando è stato possibile i servizi di genetica molecolare, gli psicologi ed i pediatri di libera scelta.
- la costruzione di Percorsi Diagnostico-Terapeutici-Assistenziali (PDTA), utili per definire gli standard assistenziali e per verificare l'appropriatezza dell'interventi erogati e migliorare gli esiti.

La scrittura dei PDTA, nello specifico, ha caratterizzato questo ultimo anno di lavoro. I percorsi si sono formalizzati all'interno di un documento ampio che, identificato un paziente *tipo*, affronta la complessità del suo percorso nelle scelte che caratterizzano diagnosi, terapia e gli obiettivi di cura. Ad oggi sono stati condivisi il PDTA della Bassa Statura (BS), comune a tutti i profili diagnostici quindi quello della BS Idiopatica, dei soggetti SGA (*Small for Gestational Age*), delle Displasie Scheletriche, e del momento della transizione. Sono quindi stati integrati i percorsi per i soggetti GHD (*Growth Hormone Deficiency*, deficit di GH), e per i sindromici (Sindrome di Turner e di Prader-Willi), già normati all'interno della Nota AIFA 39.

I PDTA costruiti sulla base delle indicazioni internazionali e le raccomandazioni Azienda Regionale per i Servizi Sanitari (ARESS) (2007) rispondono a criteri di *efficacia* (ottenere il miglior risultato) di *appropriatezza* (attraverso la miglior pratica clinica) e di *efficienza* (e la gestione di risorse e tempi) con lo scopo di sostenere il clinico nel suo percorso decisionale, promuovendo la sicurezza e aumentando la soddisfazione del paziente.

Ogni PDTA documenta ed esplicita gli svincoli decisionali, indirizzando il processo clinico dal momento della diagnosi, per contemplare le indicazioni al trattamento e le modalità di valutazione degli esiti nei suoi effetti (variazioni dei parametri biochimici, dell'IGF (*Insulin-Like Growth Factor*) e di eventuali effetti indesiderati) e nella sua efficacia (incremento staturale e della velocità di crescita). Il tutto senza mai impedire al clinico di sottoporre il caso specifico a deroghe e scelte non eventualmente contemplate, nella possibilità di documentare le motivazioni e di garantire ad ogni paziente il percorso di cura più vicino ai propri bisogni reali.

Questo anno di lavoro ha fatto emergere numerosi vantaggi e alcune criticità sia di contenuto che di metodo. Tra i vantaggi emergono quelli legati alla collaborazione tra professionisti e i diversi centri prescrittori che ha favorito la condivisione di un approccio comune, riducendo l'eterogeneità presente. Tra questi ultimi è peculiare la presenza di un registro regionale insieme alla definizione dei criteri per la sua compilazione che tenendo conto della normativa e delle indicazioni regionali hanno permesso il monitoraggio del lavoro dei professionisti coinvolti ed contenimento della spesa complessiva.

La presenza delle *Aree Grigie* e la necessità di definire criteri condivisi atti a supportare le scelte nei diversi svincoli decisionali è, tra le criticità emerse, la più importante. Interrogativi sulla validità dei test per il GH, quelli per la valutazione delle IGF come strumenti di diagnosi e di monitoraggio della terapia (*safety* ed *efficacy*), hanno aperto nuove aree di riflessione: quali dosaggi di riferimento, quali valori possono essere considerati normali nell'interpretazione dei risultati, e soprattutto quali criteri di efficacia terapeutica possono essere trasversalmente condivisi?

Inoltre sono emersi come importanti altri aspetti, fino ad oggi quasi del tutto trascurati ma che spesso sono alla base delle eterogeneità osservate quali la capacità rispondere ai bisogni emergenti. Tra questi ad esempio la condivisione con la famiglia dei criteri legati alla scelta di trattare o non trattare un caso specifico; la necessità di valutare la *compliance/adherence* alla terapia, spesso alla base della sua efficacia; così come il coinvolgimento a livello territoriale dei Pediatri di Libera Scelta nella individuazione tempestiva dei casi che possono realmente avvantaggiarsi della terapia e quello dei Medici di Medicina Generale nel processo di transizione.

In conclusione è possibile individuare nei PDTA uno strumento necessario al governo clinico e al monitoraggio delle scelte e della spesa complessiva, al fine di definire una prassi condivisa e fruibile non solo a livello regionale ma ad un più ampio livello nazionale.

## REGIONE PUGLIA

Luciano Cavallo

*Rappresentante della Commissione Regionale per il Trattamento con l'Ormone Somatotropo, Regione Puglia*

La Regione Puglia, con Decreto della Giunta Regionale Puglia del 28 dicembre 2009 n. 26, ha istituito la Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento dell'ormone della crescita (GH, *Growth Hormone* od ormone somatotropo) che risulta formata da: Dr. Pietro Leoci, Responsabile A.P. Ufficio Politiche del Farmaco; Prof. Luciano Cavallo, specialista endocrinologo dell'età evolutiva; Prof. Francesco Giorgino, specialista endocrinologo dell'adulto; Dr. Nicola Tota, specialista endocrinologo; Dr.ssa Caterina Montinari, farmacista dirigente Servizio Farmaceutico Territoriale Azienda Sanitaria Locale (ASL) LE; Dr.ssa Maria Cristina Carbonara, funzionaria Regione Puglia come Segreteria di Commissione. Nella prima riunione (26 gennaio 2010) la Commissione ha identificato i criteri di individuazione dei centri prescrittori (Determina dirigenziale Puglia n. 165 del 24 maggio 2010) di seguito riportati: tutti i Centri devono essere inseriti in una Unità Operativa Complessa (UOC) di Presidio Ospedaliero dotato di specifico laboratorio per analisi ormonali relative alla patologia del deficit di GH come nel dettaglio di seguito specificato:

- a) I centri per adulti devono essere inseriti in una UOC di endocrinologia e/o di medicina e in questo secondo caso, devono assicurare la presenza di almeno uno specialista di endocrinologia e malattie del ricambio. Il centro deve avere una documentata attività clinica assistenziale con in carico, nell'ultimo quinquennio, almeno dieci pazienti in trattamento con l'ormone della crescita.
- b) I centri per i bambini devono essere inseriti in una UOC di endocrinologia e/o di pediatria e in questo secondo caso, devono assicurare la presenza di uno specialista in pediatria ed endocrinologia o in pediatria con documentata esperienza in endocrinologia pediatrica. Il centro deve avere una documentata attività clinica assistenziale con in carico, nell'ultimo quinquennio, almeno quindici pazienti in età pediatrico-adolescenziale in trattamento con l'ormone della crescita.

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

Attualmente, con una serie di determinazioni dirigenziali della Regione, sono stati autorizzati nella Provincia di Foggia n. 4 centri pediatrici e n. 2 centri per adulti, nella Provincia di Bari n. 2 centri pediatrici, n. 3 centri per adulti e n. 1 centro misto, nella Provincia di Brindisi e di Taranto n. 1 centri pediatrici e n. 1 centri per adulti per ciascuna provincia, nella Provincia di Lecce n. 5 centri pediatrici e n. 2 centri per adulti per un totale regionale di n. 13 centri pediatrici, n. 9 centri per adulti e n. 1 centri misti.

L'attività di controllo della Commissione ha portato alla rivalutazione di tutte le schede dei pazienti con nuove prescrizioni in un centro prescrittore che, a seguito di segnalazione da parte del Servizio Farmaceutico Territoriale della ASL competente, risultava presentare un netto aumento del numero di nuove prescrizioni. La Commissione, inoltre, nel periodo novembre

2010 – novembre 2013 ha autorizzato la prescrizione per n. 29 bambini nati piccoli per l'età gestazionale e n. 3 bambini con bassa statura costituzionale. L'autorizzazione avviene, generalmente, entro 15 giorni dalla richiesta poiché la consultazione tra i componenti della commissione viene effettuata per via telematica.

## REGIONE SARDEGNA

Donatella Garau (a), Marcello Tidore (a), Sandro Loche (b)

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

(b) *Struttura Semplice Dipartimentale di Endocrinologia Pediatrica Ospedale Microcitemico, Azienda Sanitaria Locale, Cagliari*

La Commissione Regionale prevista dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per il monitoraggio del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH od ormone somatotropo) è stata istituita nella Regione Sardegna nel 2008 con Determinazione n. 375 del 11 giugno 2008 e successivamente modificata (1). La Commissione attuale è nominata con Determinazione n. 185 del 17 febbraio 2012 (2) ed è composta da specialisti (Dott. Sandro Loche, Endocrinologia Pediatrica della ASL 8 Cagliari e Dott. Mario Palermo, Endocrinologia della ASL 1 Sassari) e funzionari del servizio della medicina di base, specialistica, materno infantile, residenziale, riabilitativa e dell'assistenza farmaceutica dell'Assessorato dell'Igiene Sanità e dell'Assistenza Sociale (Dott.ssa Donatella Garau - Coordinatore Settore Assistenza Farmaceutica Area Farmacoclinica e Sig. Antonia Masala) che fornisce il necessario supporto organizzativo ed operativo per il regolare svolgimento della Commissione.

In Sardegna ci sono in totale 6 centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita, quattro per l'età pediatrica e due per l'età adulta.

La commissione si riunisce tutte le volte che arriva una richiesta per un paziente che necessita dell'autorizzazione secondo quanto previsto dalla Nota AIFA 39. I medici che inoltrano la richiesta devono fornire tutte le informazioni necessarie alla corretta valutazione del caso da parte della commissione.

La richiesta deve contenere le seguenti informazioni:

- nome e cognome;
- data e luogo di nascita;
- etnia (se non caucasica o in caso di adozione);
- statura di entrambi i genitori;
- peso e lunghezza alla nascita;
- peso e statura al momento dell'ultima visita (in cm e in SDS);
- velocità di crescita (se disponibile in cm e SDS);
- età ossea;
- risposta del GH agli stimoli farmacologici (Picco);
- IGF-I - *Insulin-like Growth Factor - 1*;
- IGFBP3 - *Insulin-like Growth Factor Binding Protein (BP)* (se disponibile);
- TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*);
- FT<sub>4</sub> - Tiroxina libera;
- cariotipo (se femmina);
- risultato dei test per la celiachia;
- eventuali altri esami eseguiti e utili per un inquadramento del caso.

Dal 2008 la Commissione ha esaminato 61 richieste di autorizzazione al trattamento (comprese le richieste di prosecuzione della terapia), ha autorizzato il trattamento per 43 pazienti e non ha autorizzato il trattamento in due pazienti in quanto questi non presentavano



caratteristiche cliniche e biochimiche tali da ritenere appropriato ed efficace il trattamento con ormone della crescita secondo le evidenze scientifiche attualmente disponibili.

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

Dal giugno 2008 a febbraio 2012 è stato autorizzato il trattamento con somatropina per 8 bambini con grave ipoevolutismo con normale secrezione di GH, un bambino con bassa statura da deficit di GH, un bambino con delezione del gene SHOX (*Short stature Homeobox-containing*) e 30 bambini nati piccoli per età gestazionale *Small for Gestational Age* (SGA).

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

La Tabella 1 mostra la spesa riferita ai primi 9 mesi del 2012 e del 2013.

**Tabella 1. Spesa per ormone della crescita nella Regione Sardegna per i primi 9 mesi degli anni 2012 e 2013**

Ormone della crescita	Anni		Scostamento %
	2012	2013	
Spesa	€ 2.329.730,67	€ 2.180.233,44	-6,42

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

## Bibliografia

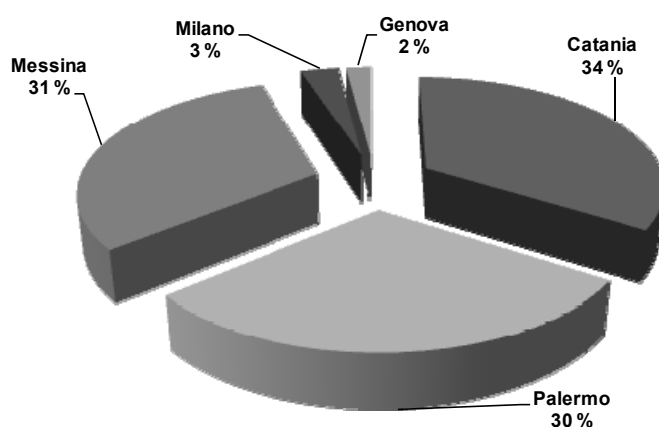
1. Regione Sardegna. Determinazione n. 375 del 11 giugno 2008. Costituzione della Commissione Regionale prevista dalla Nota AIFA 39 "Ormone della crescita" (somatropina).
2. Regione Sardegna. Nominata componenti della Commissione Regionale. Determinazione n. 185 del 17 febbraio 2012.

## REGIONE SICILIA

Carla Giordano, Alessandro Ciresi

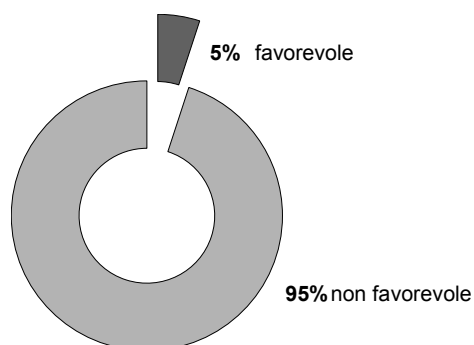
*Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Sezione di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Università degli Studi di Palermo, Palermo*

Nell'anno 2013 la Commissione Regionale deputata all'autorizzazione delle prescrizioni di ormone somatotropo (GH, *Growth Hormone*, ormone della crescita) nella Regione Sicilia ha ricevuto ed analizzato 59 prescrizioni (tra prime richieste e rinnovi di terapie già avviate) riguardanti un totale di 39 pazienti. Le richieste di parere alla Commissione sono pervenute dalle seguenti province: Catania (n. 20), Palermo (n. 18), Messina (n. 18), Milano (n. 2), Genova (n. 1) (Figura 1).



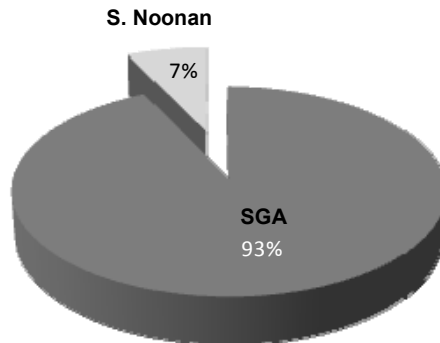
**Figura 1. Province di provenienza delle richieste di autorizzazione**

Delle 59 richieste pervenute, 56 (95%) hanno ricevuto un parere favorevole, mentre 3 (5%) hanno ricevuto un parere non favorevole, prevalentemente per inappropriata clinica (mancanza nella prescrizione di dati clinici e laboratoristici sufficienti per confermare l'indicazione terapeutica) (Figura 2).



**Figura 2. Esito della richiesta di autorizzazione**

Le indicazioni terapeutiche delle prescrizioni riguardavano pazienti nati SGA (*Small for Gestational Age*) per il 93% dei casi (n. 55 prescrizioni) e pazienti affetti da sindrome di Noonan per il 7% (n. 4 prescrizioni) (Figura 3).



**Figura 3. Indicazione terapeutica**

I lavori della Commissione si sono svolti per via telematica in modo celere e senza problematiche tecniche significative.

## REGIONE TOSCANA

Giuseppe Saggese

Centro Regionale di Endocrinologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università di Pisa, Pisa

La Commissione preposta alla valutazione e alla autorizzazione della terapia con ormone della crescita (somatotropina, *Growth Hormone*, GH) della regione Toscana si riunisce ogni 2 mesi ed esamina le richieste di autorizzazione alla terapia con ormone della crescita che non rientrano nelle indicazioni previste dalla Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco).

Nella Tabella 1 sono riportati i casi (n. 97) valutati dalla Commissione dal momento della sua istituzione nel 2007. Nel periodo dal 2007 al 2013, la maggioranza (n. 53 = 54,6%) dei casi ha riguardato i bambini nati SGA (*Small for Gestational Age*). Il secondo gruppo più numeroso (n. 18 = 18,6%) è rappresentato dalle "gravi auxopatie". Con questo termine abbiamo inteso bambini con normale risposta di GH ai test di stimolo, ma con caratteristiche clinico-auxologiche marcatamente patologiche, come notevole deficit della statura, ridotta velocità di crescita e ritardata età ossea, in assenza di cause note di bassa statura, e per questo in parte assimilabili alla bassa statura idiopatica. Non rientrano in questo gruppo le basse stature familiari o le forme chiare di ritardo costituzionale di crescita.

**Tabella 1. Regione Toscana: valutazioni sottoposte alla Commissione per il GH (2007-2013)**

Tipologia di bassa statura	n. (%)
SGA	53 (54,6)
Grave auxopatia	18 (18,6)
Grave auxopatia e sindrome genetica	7 (7,2)
Grave auxopatia e spurt puberale	5 (5,2)
Aploinsufficienza del gene SHOX	5 (5,2)
Deficit di attività biologica del GH	5 (5,2)
Panipopituitarismo neonatale	3 (3,1)
Disfunzione neuro-secretoria dell'ipofisi	1 (1,0)
<b>Totale</b>	<b>97 (100)</b>

Nella Tabella 2 sono riportati i casi esaminati dalla Commissione nell'anno 2013.

**Tabella 2. Regione Toscana: casi esaminati dalla Commissione per l'autorizzazione alla terapia con ormone della crescita nell'anno 2013**

Tipologia di bassa statura	n.
SGA	6
Grave auxopatia	-
Grave auxopatia e sindrome genetica	2
Grave auxopatia e spurt puberale	-
Aploinsufficienza del gene SHOX	-
Deficit di attività biologica del GH	1
Panipopituitarismo neonatale	1
Disfunzione neuro-secretoria dell'ipofisi	-
<b>Totale</b>	<b>10</b>

La Commissione si sta attualmente occupando di proposte di modifica della Nota AIFA 39. Inoltre, un aspetto che è stato affrontato, è quello della riduzione del numero dei centri prescrittori, attualmente 33 in Toscana. L'intenzione è quella di utilizzare, per l'identificatore dei centri prescrittori, i criteri proposti dall'*European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE).

## REGIONE UMBRIA

Daniela Galeazzi (a), Maria Elisabetta Latini (b), Mariangela Rossi (c)

(a) *Coordinatore Commissione Endocrinologia Pediatrica RETE Materno-Infantile e per l'Età Evolutiva, Pediatra Ospedale di Narni*

(b) *Pediatria, Azienda Sanitaria Regionale USL2, Università degli Studi di Perugia, Perugia*

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

La popolazione umbra è in calo demografico: nell'anno 2012 conta 883.215 residenti di cui 7596 nuovi nati. Nel corso del 2013 è stata modificata l'organizzazione regionale delle Aziende Sanitarie: vi sono 2 Aziende Ospedaliere (Azienda Ospedaliera di Perugia e Azienda Ospedaliera di Terni) e 2 aziende Unità Sanitarie Locali (USL Umbria1 e USL Umbria2), che hanno distribuzione territoriale e di popolazione pressoché equivalenti.

I Centri Regionali accreditati per la prescrizione di Ormone della Crescita (*Growth Hormone*, GH) sono 5: due per ciascuna AO, competenti per l'età adulta e pediatrica ed uno per la sola popolazione pediatrica nella USL Umbria2.

### Attività della Commissione

La Commissione preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza dell'ormone della crescita (Commissione GH), istituita in Regione nel novembre 2009, ha sempre ed esclusivamente svolto la sua attività di competenza nel rispetto rigoroso di quanto esplicitato nella Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 22 settembre 2009 e successive modifiche. Sono rimasti invariati il numero dei membri e le Figure componenti (*vedi* Rapporto ISTISAN 12/24) (1).

Nel periodo 2012-2013, la Commissione GH si è riunita con cadenza quadrimestrale (6 sedute). Le richieste esaminate risultano 15 e riguardano principalmente i soggetti nati SGA (*Small for Gestational Age*) (n. 8). Tra le richieste "fuori nota AIFA 39" (in totale 7 e riferibili a bassa statura idiopatica), 4 non sono state autorizzate per incertezze nella definizione clinica dei casi esaminati.

La Commissione ha così ritenuto indispensabile uniformare la documentazione a supporto delle richieste, sia in sede di prima autorizzazione che di rinnovo della stessa, e sono stati predisposti nuovi moduli sia per i nati SGA che per i soggetti in età evolutiva aventi bassa statura e normale secrezione di GH (Allegati 1-4 al capitolo).

I dati clinico-anamnestici richiesti sono equivalenti alle notizie cliniche riportate nelle schede del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC).

Inoltre, al fine di evitare disparità nel giudizio delle istanze esaminate, dopo un'attenta analisi della letteratura esistente e ampio confronto, la Commissione ha regolamentato i criteri con cui poter autorizzare, al "trattamento con GH in base alle più recenti acquisizioni scientifiche", i "soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I della Nota AIFA 39 ma con normale secrezione di GH" ed ha provveduto a comunicare tali criteri ai centri prescrittori del GH tramite il Coordinatore della Commissione di Endocrinologia della Rete Materno infantile e dell'età evolutiva dell'Umbria.

## Autorizzazione al trattamento con GH (fuori Nota AIFA 39)

La Commissione Regionale Umbria, in attesa di un *consensus* nazionale, ha proposto di concedere autorizzazione al trattamento con GH, anche in assenza del deficit dell'ormone della crescita, nei seguenti casi:

- A) *soggetti con bassa statura idiopatica in cui siano presenti tutte le seguenti condizioni:*
- 1) bassa statura definita come altezza  $< 2,25$  DS (Deviazione Standard) riferita a soggetti di stesso sesso età ed etnia
  - 2) aspetto armonico
  - 3) esclusione di malattie endocrine, sistemiche, nutrizionali
  - 4) esclusione di anomalie cromosomiche e di sindromi dismorfiche (diverse da quelle già autorizzate dalla Nota 39) come ad esempio Sindrome di Leri-Weill, Sindrome di Williams, da accertare anche mediante indagini genetiche
  - 5) normale peso alla nascita
  - 6) soddisfacente introduzione di calorie
  - 7) assenza di disturbi psichiatrici
  - 8) GH normale allo stimolo farmacologico ( $> 10$  ng/mL)
  - 9) caratteri auxologici statura  $< -3$ DS oppure statura  $< -2,25$  DS e velocità di crescita/anno  $< -1,5$  DS valutata almeno 2 volte a distanza di 6 mesi (quelli descritti al punto "a" della Nota AIFA 39 per i soggetti affetti da GH-Deficit).

Inoltre, possono essere autorizzati al trattamento con GH, in assenza di dimostrato deficit del GH secondo i criteri della Nota AIFA 39 anche:

- B) *soggetti con statura pari o inferiore al 3° centile (-1,88 DS) e con velocità di crescita/anno  $< -2$ DS osservata per oltre 12 mesi, (meglio in 18 mesi) sempreché siano rispettate tutte le condizioni dal punto 2 al punto 8 sopra elencate;*
- C) *soggetti con età  $< 4$  anni con dimostrata anomalia alla RMN della adenoipofisi associata a quella del peduncolo o/e della neuroipofisi e con progressiva decelerazione della velocità di crescita e statura diventata comunque inferiore a  $-1,5$  DS indipendentemente dalla esecuzione o meno dei test per la secrezione massimale di GH.*

Questi soggetti hanno con alta probabilità un deficit di GH che spesso è ipofisario multiplo, ma per l'età è indaginoso dimostrarlo e, d'altro canto, si giovano dell'introduzione di una precoce terapia con GH non solo per la crescita staturo-ponderale ma per evitare le complicanze metaboliche insidiose associate.

## Rinnovo dell'autorizzazione al trattamento con GH

La Commissione rinnoverà l'autorizzazione al trattamento per i soggetti che abbiano mostrato parametri auxologici che soddisfino criteri di efficacia di risposta alla terapia. Data l'eterogeneità di questo gruppo di pazienti e la conseguente differente risposta alla terapia con GH, la Commissione decide di adottare i criteri del workshop di *consensus* 2007 (2), pertanto, previo parere favorevole della Commissione si considera favorevole e rinnovabile la prescrizione del GH se la risposta alla terapia dopo 1 anno di trattamento mostra:

- 1) la statura aumentata di 0,3-0,5 DS;
- 2) incremento della velocità di crescita (HV)  $> 3$  cm/anno o HV in  $> + 1$  DS.

In caso contrario se questi obiettivi non sono stati raggiunti, l'autorizzazione alla terapia non sarà rinnovata.

## Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita: considerazioni

Dal 2011 la Regione ha aderito pienamente alla compilazione dell'RNAOC e contemporaneamente sospeso il registro regionale, in ottemperanza a quanto riportato nella Nota AIFA 39.

Al 30 ottobre 2013 sono registrati all'RNAOC 148 soggetti.

I dati di prevalenza risultano inferiori alla media nazionale, ma la spesa farmaceutica regionale per l'ormone della crescita risulta invece superiore: spesa in relazione al totale della spesa farmaceutica territoriale Regionale: 0,76% paria a -1,65 euro/pro capite; valore medio nazionale 1,59 euro (Fonte Rapporto Osmed 2012) (3).

La discrepanza osservata trova spiegazione sia nella incompleta registrazione di tutti i pazienti autorizzati nei 5 centri per la prescrizione dell'ormone della crescita della Regione, sia nella quota di pazienti residenti ma autorizzati da Centri di prescrizione fuori regione (prevalentemente Lazio e Toscana) che non compaiono nell'RNAOC come soggetti residenti umbri utilizzatori del GH.

Viene fatta pubblicamente la richiesta di integrazione dei vari Registri Regionali GH ancora in essere, con l'RNAOC al fine di rendere efficace ed efficiente tale strumento come monitoraggio e controllo della prescrizione del GH per tutte le Regioni.

### Bibliografia

1. Daniela G. Regione Umbria. Commissione Regionale dell'ormone della crescita. In Pricci F, Agazio E (Ed.). *III Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/24). p.88-90.
2. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, Chernausek SD, Savage MO, Wit JM on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4210-4217.
3. Gruppo di lavoro OsMed AIFA. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto nazionale 2012. Disponibile all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it>; ultima consultazione 13/05/14.



## Allegato 1 al capitolo



Regione Umbria

**ALLA COMMISSIONE REGIONALE GH: RICHIESTA DI TRATTAMENTO A CARICO DEL  
SSN PER I SOGGETTI IN ETÀ EVOLUTIVA (0 – 18 ANNI DI ETÀ), AVENTI BASSA  
STATURA E NORMALE SECREZIONE DI GH, RESIDENTI NELLA REGIONE UMBRIA  
(nota AIFA n.39 del 22.9.2009 e successive modifiche)**

 Centro Prescrittore \_\_\_\_\_ Unità operativa \_\_\_\_\_  
 Medico richiedente: Prof./Dott. \_\_\_\_\_
**PAZIENTE**
 codice/iniziali \_\_\_\_\_ sesso : M  F 

Età (alla presentazione della richiesta ): anni \_\_\_\_

**DIAGNOSI / ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO :** \_\_\_\_\_

Data di nascita:
Comune e Provincia di nascita
Nazione
ASL di residenza
Comune e Provincia di residenza

**ANAMNESI**

<b>A. PERSONALE</b>	Settimana di gestazione	
	Parto	EUTOCICO    CESAREO
	Nr. genitura	I   II   III   IV   V   OLTRE
	Peso alla nascita (g)	SDS
	Lunghezza (cm)	SDS
<b>A. FAMILIARE</b>	Note:	<i>si in allegato</i>
<b>A.P. REMOTA</b>	Note:	<i>si in allegato</i>
<b>A.P. PROSSIMA</b>	Note:	<i>si in allegato</i>

**CARATTERISTICHE AUXOLOGICHE E SVILUPPO PUBERALE**

Età alla visita(anni, millesimi)			
statura in piedi (cm)   SDS	statura seduto(cm)		
peso (kg)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	SDS	
SPAN (cm)	Aspetto armonico/ Disarmonico per.....	si	no
peluria pubica (secondo Tanner)	PH		
sviluppo mammario (secondo Tanner)	B		
volume testicolare (ml)	G		
Note:			
CURVA DI CRESCITA	Allegare grafico (WHO,TANNER, CACCIARI, altro_____)		
TARGET FAMILIARE (cm)	SDS		

**CALCOLO VELOCITA' DI CRESCITA**

SDS	Data
-----	------

**TRATTAMENTO CONSIGLIATO** Ormone somatotropo \_\_\_\_\_ Dosaggio mg/die/sett.

Firma \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

**Allegato 2 al capitolo**



Regione Umbria

**ALLA COMMISSIONE REGIONALE GH: RICHIESTA DI TRATTAMENTO A CARICO DEL SSN PER I SOGGETTI NATI SGA RESIDENTI NELLA REGIONE UMBRIA (nota AIFA n.39 del 22.9.2009 e successive modifiche)**

Centro Prescrittore \_\_\_\_\_ Unità operativa \_\_\_\_\_  
 Medico richiedente: Prof./Dott. \_\_\_\_\_

**PAZIENTE**

codice/iniziali \_\_\_\_\_ sesso : M  F

Età (alla presentazione della richiesta ): anni \_\_\_\_

**DIAGNOSI / ORIENTAMENTO DIAGNOSTICO :** \_\_\_\_\_

Data di nascita:
Comune e Provincia di nascita
Nazione
ASL di residenza
Comune e Provincia di residenza

**ANAMNESI**

<b>A. PERSONALE</b>	Settimana di gestazione	
	Parto	EUTOCICO    CESAREO
	Nr. genitura	I   II   III   IV   V   OLTRE
	Peso alla nascita (g)	SDS
	Lunghezza (cm)	SDS
<b>A. FAMILIARE</b>	Note:	<i>si in allegato</i>
<b>A.P. REMOTA</b>	Note:	<i>si in allegato</i>
<b>A.P. PROSSIMA</b>	Note:	<i>si in allegato</i>

**CARATTERISTICHE AUXOLOGICHE E SVILUPPO PUBERALE**

Età alla visita(anni, millesimi)			
statura in piedi (cm)	SDS	statura seduto(cm)	
peso (kg)		BMI (kg/m <sup>2</sup> )	SDS
SPAN (cm)		Aspetto armonico/ Disarmonico per.....	si    no
peluria pubica (secondo Tanner)		PH	
sviluppo mammario (secondo Tanner)		B	
volume testicolare (ml)		G	
Note:			
CURVA DI CRESCITA	Allegare grafico (WHO,TANNER, CACCIARI, altro_____)		
TARGET FAMILIARE (cm)	SDS		

**CALCOLO VELOCITA' DI CRESCITA**

SDS	Data
-----	------


**TRATTAMENTO CONSIGLIATO** Ormone somatotropo \_\_\_\_\_ Dosaggio mg/die/sett.

Firma \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

## Allegato 3 al capitolo

	6 mesi	12 mesi	18 mesi	24 mesi
Data				
<b>Terapia con rhGH: dati clinici</b>				
peso (kg)				
statura in piedi (cm) SDS				
statura da seduto (cm)				
BMI (/kg/m <sup>2</sup> )				
peluria pubica (secondo Tanner)				
sviluppo mammario (secondo Tanner)				
volume testicolare (ml)				
Incremento staturale/anno in cm rispetto al pre-trattamento				
valutazione ossea (anni/mesi)				
glicemia/insulinemia (mg/dl) ( $\mu$ U/ml)				
HbA1c				
IGF-1				
Altre terapie in corso				
<b>Terapia con rhGH: prescrizioni</b>				
nome commerciale				
dosaggio giornaliero				
Nr.somministrazioni settimanali				
Eventuali effetti collaterali secondari alla terapia con rhGH.				
Firma del Medico				

**Allegato 4 al capitolo**

 <p><b>Regione Umbria</b></p> <p><b>SCHEDA FOLLOW-UP PER SOGGETTI AVENTI BASSA STATURA E NORMALE SECREZIONE DI GH, TRATTATI CON GH nel SSN.</b></p> <p>Centro di riferimento _____ Referente: Prof./Dott. _____</p> <p>Iniziali del nome e cognome del paziente _____ <b>Prima autorizzazione nr.</b> _____ <b>del</b> _____</p>				
	<b>6 mesi</b>	<b>12 mesi</b>	<b>18 mesi</b>	<b>24 mesi</b>
Data				
<b>Terapia con rhGH: dati clinici</b>				
peso (kg)				
statura in piedi (cm)				
SDS				
statura da seduto (cm)				
BMI (/kg/m <sup>2</sup> )				
peluria pubica (secondo Tanner)				
sviluppo mammario (secondo Tanner)				
volume testicolare (ml)				
Incremento staturale/anno in cm rispetto al pre-trattamento				
valutazione ossea (anni/mesi)				
glicemia/insulinemia (mg/dl) (μU/ml)				
HbA1c				
IGF-1				
Altre terapie in corso				
<b>Terapia con rhGH: prescrizioni</b>				
nome commerciale				
dosaggio giornaliero				
Nr. somministrazioni settimanali				
Eventuali effetti collaterali secondari alla terapia con rhGH.				
Firma del Medico				

## REGIONE VENETO

Nella A. Greggio (a, b), Sara Azzolini (a), Paola Facchin (a, b)

(a) *Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padova*

(b) *Rappresentante della Commissione Regionale per il Trattamento con l'Ormone Somatotropo, Regione Veneto*

La Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo (*Growth Hormone*, GH od ormone della crescita) per Veneto (CRGHV) nella seduta del 30 aprile 2010, ha incaricato la professoressa Paola Facchin, componente della stessa Commissione e responsabile del Coordinamento Registro Malattie Rare di predisporre e realizzare un sistema informativo per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH, coadiuvata dai componenti della CRGHV e dagli analisti informatici del suo servizio.

La realizzazione di questo sistema informativo dedicato (registro GH) ha risposto alle seguenti esigenze:

- disporre di dati riguardanti il numero dei soggetti, in età pediatrica e adulta, effettivamente in trattamento con ormone della crescita in Regione Veneto;
- garantire che la prescrizione avvenga solo da parte dei Centri regionali autorizzati, così come previsto dalla normativa;
- monitorare l'attività dei Centri autorizzati;
- raccogliere informazioni sull'appropriatezza delle prescrizioni (rispetto alle indicazioni stabilite dall'Agenzia Italiana del Farmaco) e alle autorizzazioni al trattamento espresse dalla Commissione Regionale GH);
- definire protocolli diagnostico-terapeutici e di follow-up disponibili nel sistema informativo al fine di rendere omogenee le prassi assistenziali a livello regionale;
- disporre di dati reali riguardo l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti;
- monitorare i dati di spesa a livello regionale, per tipo di trattamento, patologie, centri prescrittori;
- avere la possibilità di fare previsioni di spesa rispetto a nuove formulazioni o dispositivi di somministrazione di futura immissione in commercio, sulla base del numero di pazienti effettivamente in trattamento, suddivisi per fascia di età e patologia;
- facilitare il percorso dei pazienti dalla diagnosi alla prescrizione del farmaco, alla sua erogazione, al monitoraggio, collegando tra loro, attraverso uno stesso sistema in linea, i Centri Specializzati autorizzati, eventuali altri Centri deputati al follow-up clinico più vicini al luogo di residenza dei pazienti, le farmacie territoriali/ospedaliere interessate all'erogazione dei trattamenti;
- produrre dati utili a supportare la programmazione regionale in materia.

Per lo sviluppo del sistema informativo è stata inoltre necessaria l'identificazione degli attori della rete dei servizi utilizzatori del sistema e la definizione delle viste logiche, secondo i rispettivi ruoli e funzioni. Il sistema è stato centrato sul paziente, intorno al quale si raccoglie tutta l'informazione alimentata dai diversi Centri e dagli altri attori della rete dei servizi coinvolti a vario titolo nel percorso assistenziale dei pazienti trattati con GH. Ciascun paziente è monitorato attraverso più schede, partendo da una definizione diagnostica precisa e condivisa.

Il Registro GH è stato costituito con un approccio prospettico, permettendo la raccolta dei dati nel tempo, nei vari momenti del percorso assistenziale ed è articolato secondo ambiti logici,

ben definiti al loro interno e allo stesso tempo interconnessi fra di loro. Il Sistema Informativo GH ha la particolarità di essere facilmente accessibile, ma allo stesso tempo sicuro poiché vi deve essere la certezza che chi accede è esattamente chi è autorizzato a farlo (applicativo LDAP- X500). Infine questo sistema prevede l'interoperabilità con il sistema informativo Malattie Rare.

Alcune tra le patologie potenzialmente trattabili con GH risultano già oggetto di monitoraggio essendo Malattie Rare incluse nel DM 279/2001. Per tali patologie esistono già dei Centri deputati alla diagnosi e presa in carico dei pazienti, definiti a livello regionale con DGR 204/2002 e successivamente a livello interregionale con DGR 2046/2007. Inoltre molti di tali Centri risultano già riconosciuti anche come Centri autorizzati per la prescrizione dell'ormone della crescita. Essendo nel sistema Malattie Rare già da tempo attiva la funzione di formulazione del piano terapeutico, attraverso cui lo specialista può prescrivere qualsiasi trattamento ai pazienti presi in carico ed essendo tale piano già visibile alle farmacie territoriali e ospedaliere eroganti, è stato necessario rendere i due sistemi, Malattie Rare ed il sistema GH interoperabili.

Per le patologie pediatriche trattabili con GH, che non rientrano nel Decreto 279/2001 e quindi che non sono oggetto di monitoraggio nel sistema informativo malattie rare e analogamente per quelle dell'età adulta, il sistema informativo GH anche se strutturato in modo tale da essere distinto, è interoperativo e connesso con il sistema malattie rare già in uso. Per lo sviluppo del sistema GH sono stati modificati alcuni contenuti del sistema malattie rare in modo da rendere uniformi i dati raccolti dai due tipi di sistemi riguardanti i pazienti, rari e non, seguiti dai vari Centri nel Veneto.

In conclusione i dati significativi di ciascun paziente ("naif"/ già in trattamento con ormone della crescita) inseriti nel nuovo registro GH Veneto potranno essere inviati all'ISS con modalità semestrale. È possibile prospettare che il totale dei pazienti attualmente in trattamento nella Regione Veneto possa essere comunicato all'ISS nel giro di 1 anno.

Questo sistema al momento non potrà contenere lo storico dei pazienti trattati con GH nella nostra regione.

*Serie Rapporti ISTISAN  
numero di dicembre 2014, 7° Suppl.*

*Stampato in proprio  
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità  
Roma, dicembre 2014*