



RAPPORTI ISTISAN 19|25

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

Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2018)

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



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia:
rapporto annuale del Registro Nazionale
degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2018)**

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

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

Rapporti ISTISAN
19/25

Istituto Superiore di Sanità

Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2018).

A cura di Flavia Pricci, Elvira Agazio e Marika Villa

2019, iv, 102 p. Rapporti ISTISAN 19/25

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) dell'Istituto Superiore di Sanità ha il compito di effettuare la farmacovigilanza nazionale relativa alle prescrizioni di terapia con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) sulla base della normativa vigente. Il RNAOC è stato incluso nel DPCM del 3 marzo 2017 che identifica i sistemi di sorveglianza e i registri nazionali e regionali per attuare la sorveglianza epidemiologica su patologie e trattamenti di rilevanza per la salute pubblica. La Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, che regola la rimborsabilità dei farmaci a base di somatotropina, ha previsto l'informatizzazione del RNAOC e la produzione di un rapporto annuale. Il RNAOC informatizzato è attivo dal 2011 e si basa su una piattaforma web che consente la segnalazione *online* della prescrizione di terapia a base di GH da parte dei Centri accreditati di 15 regioni e 2 province autonome e sulla connessione con gli altri database locali, attivati in base alle disposizioni regionali. Come ogni anno, questo volume costituisce il rapporto annuale del registro e raccoglie le attività del RNAOC, che comprendono le elaborazioni sui dati raccolti fino al 2018, una *survey* sulle modalità regionali di autorizzazione dei Centri prescrittori dei farmaci a base di somatotropina e i contributi delle Commissioni Regionali per il GH, in termini di attività autorizzativa e valutativa.

Parole chiave: Ormone della crescita; Registro Nazionale; Farmacovigilanza

Istituto Superiore di Sanità

Growth hormone treatment in Italy: annual report of the National Register of Growth hormone therapy (2018).

Edited by Flavia Pricci, Elvira Agazio and Marika Villa

2019, iv, 102 p. Rapporti ISTISAN 19/25 (in Italian)

The National Register of Growth Hormone therapy (Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita-RNAOC) has been assigned to the National Institute of Health in order to perform the national pharmacovigilance on the use of Growth Hormone (GH) therapy. The RNAOC has been included in the Decree of the President of the Council of Ministers of March 3rd 2017, which identifies national and regional surveillance systems and registries to perform epidemiological surveillance on treatments and diseases relevant in public health. The Note #39 by the Italian Medicines Agency (AIFA), regulating the reimbursement of GH therapy, has also required the computerization of the register and an annual reporting. The RNAOC relies on a web platform that enables online reporting of GH-prescription therapy by the regional recognised Centres of 15 regions and 2 autonomous provinces and on the other regional independent GH-database transmitted to the national database. As the last years, this volume represents the annual report of RNAOC, collecting the activities of RNAOC including the analysis of data by 2018 and a survey on the regional modalities for the authorization of Centres specialized in GH therapy. The activities of the regional GH-commissions are reported in terms of their authorization and evaluation prerogatives.

Key words: Growth Hormone; Italian National Register; Pharmacoepidemiological survey

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

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

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

Citare questo testo come segue:

Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2018)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Rapporti ISTISAN 19/25).

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

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

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

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



INDICE

Premessa	v
-----------------------	---

PRIMA PARTE

Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita: settimo anno del registro web

Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita web e le Regioni <i>Flavia Pricci, Elvira Agazio, Daniela Rotondi</i>	3
Analisi delle segnalazioni di terapia con GH al Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita web <i>Flavia Pricci, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Marika Villa</i>	8
Analisi dei dati clinici relativi alle segnalazioni di terapia con GH al Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita <i>Flavia Pricci, Marika Villa, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Arianna Valerio</i>	15
Criteri regionali per valutare e individuare i Centri autorizzati alla prescrizione di GH: survey delle disposizioni regionali <i>Elvira Agazio, Flavia Pricci</i>	25

SECONDA PARTE

Commissioni Regionali per il GH

Segnalazioni di terapia con GH al Registro Nazionale web e le Unità Operative regionali <i>Daniela Rotondi, Flavia Pricci</i>	53
Regione Basilicata <i>Maria Rosalia Puzo</i>	59
Provincia Autonoma di Bolzano <i>Silvia Longhi (a), Paola Cristina Cappelletto (b)</i>	60
Regione Calabria <i>Giuseppina Fersini, Simona Mirarchi, Valentina Salerno, Francesca Saullo, Roberta Virno</i>	61
Regione Campania <i>Ugo Trama, Francesco Fiorentino, Imma Mancini</i>	64
Regione Emilia-Romagna <i>Ilaria Mazzetti, Maria Chiara Silvani, Anna Maria Marata</i>	67
Regione Friuli Venezia Giulia <i>Gianluca Tornese, Francesca Tosolini, Erica Zimarelli</i>	70
Regione Lazio <i>Valeria Desiderio</i>	71

Regione Lombardia	
<i>Giovanna Weber, Ida Fortino, Alberto Strada</i>	73
Regione Marche	
<i>Luigi Patregnani</i>	74
Regione Molise	
<i>Maurizio Gasperi, Annamaria Macchiaroli, Stefania Falciglia</i>	77
Regione Piemonte	
<i>Loredano Giorni, Gianni Bona, Daniela Dematteis</i>	79
Regione Puglia	
<i>Concetta Sgarra, Pietro Leoci, Paolo Stella, Vito Bavaro</i>	83
Regione Sardegna	
<i>Donatella Garau, Luisa Alberti</i>	87
Regione Sicilia	
<i>Claudia Minore, Claudia La Cavera</i>	89
Regione Toscana	
<i>Maria Laura De Feo, Rosetta Pansino, Roberto Banfi</i>	91
Provincia Autonoma di Trento	
<i>Riccardo Roni, Andrea Polverino, Vittoria Cauvin, Maria Enrica Cecchini</i>	94
Regione Umbria	
<i>Mariangela Rossi</i>	96
Regione Valle d'Aosta	
<i>Alessandra Caci, Claudio Perratone</i>	97
Regione Veneto	
<i>Cinzia Minichiello, Roberta Rampazzo, Monica Mazzucato, Andrea Vianello, Nella Augusta Greggio, Roberto Castello, Susanna Zardo, Giovanna Scroccaro, Paola Facchin</i>	98

PREMESSA

Il trattamento con l'ormone somatotropo – ormone della crescita, *Growth Hormone* (GH), o *recombinant GH* (rGH) – è impiegato nella cura di patologie caratterizzate da deficit totale o parziale di GH e di patologie con normale secrezione dello stesso, interessando diverse sia la fascia di età pediatrica che l'età adulta. Si tratta, quindi, di una terapia a cui va rivolta particolare attenzione in quanto rappresenta un trattamento cronico, utilizzato in patologie eterogenee, con un forte impatto economico ed esposto alla possibilità di un uso improprio, cioè a scopo non terapeutico, in soggetti sani per migliorare le prestazioni sportive. Nonostante l'impiego nella pratica clinica da oltre 30 anni, la terapia con rGH presenta diversi aspetti riguardanti l'appropriatezza d'uso, l'efficacia e la sicurezza che ad oggi sono poco conosciuti.

In Italia, il trattamento con l'ormone somatotropo è regolamentato da normative dedicate che si propongono di garantire la tutela della salute pubblica e la sostenibilità delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale. Tali normative incaricano l'Istituto Superiore di Sanità della farmacosorveglianza nazionale della terapia con rGH attraverso il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) informatizzato (RNAOC web).

Le attività del RNAOC comprendono la gestione del database nazionale delle prescrizioni di rGH, i rapporti con le regioni e i referenti regionali per il GH e con le società scientifiche coinvolte nella tematica, le attività di diffusione dei dati della farmacosorveglianza e attività di formazione con accreditamento ECM (Educazione Continua in Medicina).

Il database nazionale deriva essenzialmente dalla piattaforma web cui aderiscono i Centri autorizzati di 15 Regioni e 2 Province Autonome. L'accREDITAMENTO alla piattaforma web prevede un costante aggiornamento sia delle strutture cliniche, autorizzate alla prescrizione di rGH, che dei diversi operatori (supervisor, utenti e referenti regionali), autorizzati all'accesso al registro web, sulla base di approvazione e integrazione di normative regionali e del processo di turnover/mobilità del personale stesso. Questa attività richiede contatti regolari tra il RNAOC, i referenti regionali e i supervisor delle unità operative ed è cruciale per il mantenimento di un sistema aggiornato in grado di rispondere alle esigenze cliniche e amministrative degli utenti. La gestione della piattaforma web prevede, inoltre, l'aggiornamento della scheda web di segnalazione della terapia con rGH per rispettare l'aderenza ai criteri della normativa vigente – Nota dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e farmaci autorizzati – e per soddisfare le esigenze degli utenti. È prevista, inoltre, la raccolta dei dati provenienti dalle regioni (Lazio, Piemonte, Campania e Veneto) che non aderiscono al RNAOC web in modo da avere informazioni sulla prescrizione di rGH che si estendano a tutto il territorio nazionale. Il RNAOC esegue costantemente dei controlli di qualità per garantire l'accuratezza e correttezza delle informazioni inserite dai Centri clinici, consentendo, quindi, di validare i dati che successivamente vengono elaborati per le analisi statistiche. Ciò implica un contatto costante con i clinici, per operare le opportune verifiche e correzioni, e con il supporto informatico, per effettuare modifiche e integrazioni al sistema di controllo di qualità.

Le attività del registro vengono disseminate utilizzando tre canali complementari che consentono di raggiungere più utenti interessati alla tematica, quali: la produzione di un rapporto annuale, pubblicato in un volume dei *Rapporti ISTISAN* e inviato all'AIFA e alla conferenza degli Assessori Regionali alla Salute; l'invio di una newsletter quadrimestrale a tutti gli utenti accreditati al registro per l'aggiornamento sulle attività del RNAOC, la normativa, le novità scientifiche e gli appuntamenti nell'area della pediatria endocrinologica e l'endocrinologia dell'adulto; la revisione del sito web del RNAOC con informazioni aggiornate nell'ambito della

tematica del trattamento con rGH, i contatti con i referenti regionali per il GH, le pubblicazioni e le newsletter.

In considerazione dei frequenti aggiornamenti che riguardano la piattaforma web e la normativa di riferimento, il RNAOC organizza corsi FAD (formazione a distanza) accreditati ECM sull'utilizzo della piattaforma web allo scopo di formare e aggiornare costantemente i professionisti sanitari coinvolti nel processo di segnalazione del trattamento con ormone della crescita. L'obiettivo è quello di agevolare la compilazione della scheda web in modo da favorire, da un lato, l'adempimento agli obblighi normativi e, dall'altro, di raccogliere dati completi e corretti.

Il RNAOC collabora con le Società Scientifiche per l'elaborazione di documenti scientifici che possano essere resi disponibili agli operatori interessati. Inoltre, è stato pubblicato il primo articolo su rivista indicizzata in cui è illustrata la struttura della piattaforma web e i primi risultati ottenuti (*J Endocrinol Invest* 2019;42(7):769-77).

Il presente volume, quindi, raccoglie le attività del Registro Nazionale informatizzato e delle Commissioni Regionali per il GH, rappresentando il rapporto che il RNAOC invia annualmente alle autorità competenti previste dalla Nota dell'AIFA. Il volume contiene l'aggiornamento dei dati del database nazionale, una *survey* sui criteri regionali per valutare e individuare i Centri autorizzati alla prescrizione di GH e i contributi sulle attività valutative e autorizzative delle Commissioni Regionali per il GH.

Le attività del RNAOC sono il risultato del lavoro di un team multidisciplinare in cui si integrano competenze scientifiche, cliniche, tecniche e amministrative che consentono la gestione del database nazionale in termini di aggiornamento della scheda di segnalazione, accreditamenti alla piattaforma web, integrazione di database regionali, analisi dei dati ed elaborazioni statistiche, attività di disseminazione, informazione e formazione.

Le attività del RNAOC sono, quindi, il risultato di una rete che, oltre al gruppo di lavoro presso l'Istituto Superiore di Sanità, comprende sia i clinici che gli amministrativi coinvolti nella gestione del trattamento con rGH a cui va il nostro ringraziamento.

Flavia Pricci

Responsabile Scientifico

*Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita
Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche
e Invecchiamento*

Istituto Superiore di Sanità, Roma

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

REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA WEB E LE REGIONI

Flavia Pricci, Elvira Agazio, Daniela Rotondi

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

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità sin dalla fine degli anni '80 del secolo scorso, confermato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2004 con la Nota 39 (1-5) e recentemente incluso nel Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017 "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" (6).

La Nota 39, che regola la rimborsabilità della terapia con somatotropina – ormone della crescita, *Growth Hormone (GH), recombinant GH (rGH)* – attraverso il Servizio Sanitario Nazionale, nel 2007 ha richiesto l'informatizzazione del RNAOC. A tale scopo è stato messo a punto un applicativo web che consente le segnalazioni *online* delle prescrizioni di terapia, permettendo, quindi, di aderire all'indicazione della Nota 39 che richiede la segnalazione al registro nazionale come condizione necessaria per la rimborsabilità.

I dettagli sull'applicativo web e le procedure di accreditamento sono descritti nei precedenti volumi della serie *Rapporti ISTISAN* dedicati al RNAOC e nel sito web: <http://www.iss.it/rnoc/index.php>. In breve, l'applicativo è basato su una scheda *online* che riproduce una cartella clinica e contiene elementi obbligatori relativi alla prescrizione di terapia con rGH derivati dalla Nota 39 (7).

Le strutture cliniche accreditate alla piattaforma sono i Centri (cioè ospedali, università, ecc.) con le corrispondenti Unità Operative (UO) (ambulatori, *day hospital*, ecc.): ad esempio il Centro è l'Ospedale di Xxx con l'UO di Endocrinologia Pediatrica.

Gli accessi alla piattaforma sono differenziati sulla base dei ruoli in:

- "Supervisore": è il responsabile della UO e può inserire dati relativi ai pazienti seguiti presso di essa. Inoltre, il "Supervisore" crea gli "Utenti";
- "Utente", può inserire dati relativi ai pazienti seguiti presso l'UO a cui è associato;
- "Esaminatore regionale", può vedere i soggetti seguiti presso Centri e UO della propria regione e i soggetti residenti nella propria regione seguiti presso Centri di altre regioni.

Registro web e Regioni

L'applicativo web del RNAOC è reso disponibile alle regioni, che decidono autonomamente sull'adesione alla piattaforma.

Le procedure che regolano l'organizzazione del RNAOC prevedono che Centri e UO vengano accreditati sulla base delle comunicazioni ricevute dal referente regionale, il quale indica i Centri autorizzati alla prescrizione di somatotropina come individuati dalle rispettive Commissioni Regionali per il GH. Ogni UO ha un proprio "Supervisore", anch'esso indicato dalla regione, come responsabile della unità.

A dicembre 2018 aderiscono al registro web 15 regioni e 2 province autonome.

Delle restanti regioni, Veneto e Campania hanno attivi registri regionali dedicati e la regione Piemonte ha un registro regionale GH, le cui attività sono sospese da gennaio 2018 in attesa

dell'attuazione di una nuova modalità di raccolta delle prescrizioni. Il Lazio ha aderito in un primo tempo e poi attivato il sistema *online* WebCare, che comunica direttamente con le farmacie.

La regione Lombardia ha aderito inizialmente al registro web con 28/39 Centri/UO ma ha poi messo in opera una specifica modalità di presa in carico delle persone affette da malattie croniche (*Chronic Related Group*, CReG) per cui non sono state inserite segnalazioni. Nel 2017 la Lombardia ha deciso di aderire nuovamente all'applicativo web.

Registro web e Commissioni Regionali per il GH

La Nota AIFA 39 prevede l'istituzione delle Commissioni Regionali per il GH, come strumento per l'attuazione delle procedure di controllo della somministrazione e della appropriatezza prescrittiva della terapia con rGH, anche ai fini del contenimento della spesa farmaceutica.

Il RNAOC informatizzato prevede la possibilità di accesso alle Commissioni Regionali attraverso il profilo di "Esaminatore Regionale" che, a dicembre 2018, è attivo, dietro richiesta, per 15 regioni.

Tale profilo è connesso ai referenti e/o alla Commissione Regionale e permette di visualizzare tutte le visite inserite dai Centri regionali e le prescrizioni effettuate a pazienti residenti nella propria regione ma in cura presso Centri specialistici di altre regioni, se anche queste ultime aderiscono alla piattaforma web.

Con un recente aggiornamento dell'applicativo web, il profilo di "Esaminatore" prevede anche la possibilità di accedere alle "Statistiche" che offrono dati elaborati riguardanti il conteggio di pazienti e visite per anno/struttura/UO/regione di residenza dei pazienti; il conteggio delle diagnosi per anno/struttura/UO/regione di residenza dei pazienti/tipo di diagnosi; il conteggio delle prescrizioni di somatotropina per anno/struttura/UO/regione di residenza dei pazienti/nome commerciale; il conteggio delle cartelle chiuse per anno/struttura/UO/regione di residenza dei pazienti e il numero di pazienti della propria regione assistiti presso altre regioni con diagnosi e terapia. Da specificare che, per motivi tecnici, i dati vengono elaborati alla data di aggiornamento presente sulla pagina (quindi non sono dati in tempo reale).

Il RNAOC effettua analisi dei dati regionali su richiesta del referente regionale, fornendo dati ed elaborazioni in base alle necessità della regione e/o della Commissione Regionale per il GH.

Registro web e Centri clinici prescrittori

Gli accreditamenti delle strutture cliniche all'applicativo web sono organizzati come "Centro", che corrisponde alla struttura clinica (es. Ospedale di Xxx), cui fanno capo le UO (es. UOS di Endocrinologia Pediatrica), che corrispondono, in linea di massima, ad ambulatori e *day hospital*. È importante sottolineare che i pazienti sono associati alla UO e non al singolo medico.

In Tabella 1 sono elencati i Centri e le UO autorizzati dalle regioni o Province Autonome (PA) alla prescrizione di somatotropina, di cui 146 Centri e 204 UO risultano accreditati al RNAOC a giugno 2019. Alcune regioni, come Campania e Lazio, pur avendo un proprio sistema di raccolta, hanno chiesto di accreditare Centri al RNAOC in modo da consentire l'inserimento di soggetti quando necessario, come, ad esempio, nel caso di soggetti provenienti da altre regioni.

Il RNAOC ha chiesto ai referenti regionali un aggiornamento relativo ai Centri autorizzati alla prescrizione i cui risultati sono presentati in questo rapporto.

Tabella 1. Centri e Unità Operative accreditati alla piattaforma web RNAOC a giugno 2019

Regione/PA	Centri (n.)	UO (n.)
Abruzzo	5	9
Basilicata	7	8
Bolzano	1	1
Calabria	10	13
Campania RNAOC	2	2
Emilia-Romagna	18	26
Friuli Venezia Giulia	5	7
Lazio RNAOC	9	13
Liguria	4	4
Lombardia	32	43
Marche	9	14
Molise	2	4
Puglia	14	20
Sardegna	4	5
Sicilia	7	8
Toscana	10	17
Trento	2	2
Umbria	4	7
Valle d'Aosta	1	1
Totale	146	204

Registro web e utenti

In Tabella 2 sono riportati il numero di “Supervisor” e “Utenti” e l’attivazione del profilo di “Esaminatore” per ogni regione o PA, aggiornati a giugno 2019.

Tabella 2. “Esaminatori” regionali, “Supervisor” e “Utenti”, suddivisi per regione o PA (in grigio quelle che non aderiscono all’applicativo web del RNAOC)

Regione/PA	Esaminatori	Supervisor (n.)	Utenti (n.)
Abruzzo	sì	10	4
Basilicata	sì	7	1
Bolzano		1	1
Calabria	sì	14	4
Campania		2	1
Emilia Romagna	sì	26	12
Friuli Venezia Giulia	sì	8	2
Lazio		19	11
Liguria	sì	5	8
Lombardia	sì	39	24
Marche	sì	14	7
Molise	sì	4	2
Piemonte		0	0
Puglia	sì	20	24
Sardegna	sì	5	3
Sicilia	sì	8	15
Toscana	sì	15	5
Trento		2	1
Umbria	sì	8	1
Valle d'Aosta		1	2
Veneto	sì	0	0
Totale	15	208	128

Come già evidenziato, a ogni UO corrisponde un “Supervisore”, indicato dalla regione come responsabile dell’ambulatorio, il quale può associare alla stessa UO uno o più “Utenti”, solitamente medici, e ne può gestire l’autorizzazione all’accesso. Di conseguenza, l’archivio dei pazienti dell’ambulatorio è a disposizione di tutti i medici dell’UO, ovviamente se autorizzati.

Aggiornamento degli accreditamenti

Gli accreditamenti alla piattaforma web necessitano di un regolare e continuo aggiornamento.

I Centri e le Unità Operative autorizzati alla prescrizione di rGH vengono regolarmente rivisti e aggiornati dalle regioni sulla base di criteri che tengono conto delle attività dell’UO.

Anche gli accessi come “Supervisore” devono essere aggiornati in base alle comunicazioni regionali, in quanto si tratta dei responsabili di UO che possono cambiare in seguito a trasferimenti o pensionamenti oppure in conseguenza di modifiche nell’autorizzazione dei Centri o delle UO.

Anche gli accessi come “Esaminatore”, creati per consentire ai referenti regionali e alle Commissioni Regionali per il GH di visualizzare le informazioni inserite nel database, sono oggetto di aggiornamento continuo in relazione a modifiche indicate dai referenti regionali.

Su richiesta della regione, l’amministratore RNAOC può, inoltre, disattivare “Supervisor”/”Utenti” e/o accreditarli in altri Centri/UO.

Nel database RNAOC sono comunque presenti tutti i Centri/UO accreditati, anche se la regione ne revoca l’autorizzazione, per conservare tutti i dati inseriti. In questi casi il Centro o la UO vengono solo disattivati e gli utenti connessi non possono più immettere dati.

Questa attività di aggiornamento degli accreditamenti è vitale per il mantenimento di un sistema adeguato alle esigenze locali e centrali e richiede un lavoro continuo e complesso, in considerazione delle numerose variabili esaminate e, inoltre, necessita di una stretta comunicazione e interazione tra l’amministratore del RNAOC, i referenti regionali e i “Supervisor” delle UO.

Conclusioni

L’adesione di quasi tutte le regioni italiane all’applicativo web del RNAOC consente di mettere a disposizione delle autorità competenti un database sufficientemente completo. Resta la criticità legata alle difficoltà di integrazione dei database delle regioni non aderenti, dovuta a questioni tecniche (diversità dei campi raccolti, decodifiche non armonizzate, ecc.) in alcuni casi o alla mancata partecipazione in altri.

La finalità del RNAOC è quella della farmacovigilanza nazionale sulla terapia con somatotropina e ciò implica uno stretto rapporto tra RNAOC e referenti o Commissioni Regionali, necessario per avere dati completi e utilizzabili dai decisori politici, locali e nazionali, dai clinici e dai pazienti.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l’uso appropriato dei farmaci. *Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 7 del 10 gennaio 2007.

2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 22 settembre 2009. Modifica, con riferimento alla Nota AIFA 39, alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 26 novembre 2009. Modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 22 settembre 2009. *Supplemento ordinario n. 229 alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 286 del 9 dicembre 2009.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determinazione del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
6. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 109 del 12 maggio 2017.
7. Pricci F, Villa M, Maccari F, Agazio E, Rotondi D, Panei P, Roazzi P. The Italian Registry of GH Treatment: electronic Clinical Report Form (e-CRF) and web-based platform for the national database of GH prescriptions. *J Endocrinol Invest* 2019;42(7):769-77.

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON GH AL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA WEB

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

La Nota 39 introdotta dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) definisce gli ambiti di rimborsabilità delle prescrizioni di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH, o *recombinant GH*, rGH) e, nello specifico, indica che la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale è consentita sulla base di precise condizioni cliniche. Inoltre, la Nota 39 incarica l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) della farmacovigilanza nazionale relativa all'uso di rGH attraverso un registro nazionale, il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), a cui abbiano accesso i Centri clinici autorizzati e gli organismi di controllo regionali (1-5). Di recente, il RNAOC è stato incluso nel DPCM del 3 marzo 2017 che regola i sistemi di sorveglianza disposti dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (6).

Il RNAOC, attivo presso l'ISS dalla fine degli anni '80, è stato informatizzato (RNAOC web) nel 2011 consentendo di creare un database nazionale basato su dati corretti, completi e aderenti alla normativa vigente. Il RNAOC web è stato realizzato attraverso la progettazione di un modulo *online* che rappresenta lo strumento per la segnalazione delle prescrizioni di terapia a base di ormone della crescita al RNAOC da parte dei Centri clinici accreditati (7). In considerazione dell'autonomia regionale in materia sanitaria, è stata anche prevista la possibilità di integrare eventuali database regionali che contenessero le informazioni necessarie.

Il modulo *online* è stato progettato come una cartella clinica ed è strutturato in una parte contenente le informazioni anagrafiche (scheda paziente) e una parte con le informazioni cliniche del paziente stesso (scheda visita): ciò consente l'inserimento di dati utili per la completa gestione clinica del paziente e di dati necessari per le attività di farmacovigilanza. La scheda paziente, oltre a contenere i dati anagrafici del soggetto, consente di inserire le visite cui il paziente viene sottoposto nel corso del follow-up. L'applicativo web prevede campi e schede obbligatorie e l'"invio" della scheda della visita quando si giunge alla definizione del piano terapeutico. Quindi, solo le visite "spedite" rappresentano segnalazioni di terapia con rGH e vengono elaborate dal RNAOC in quanto considerate complete dal sistema e dal medico compilatore. La spedizione della scheda visita, inoltre, può rappresentare una richiesta di autorizzazione al trattamento alla Commissione Regionale oppure una segnalazione di "Sospensione trattamento".

Le schede visita spedite sono, a loro volta, sottoposte a controlli di qualità, attraverso la verifica dei dati inseriti con *query* specifiche, per garantire la massima accuratezza e correttezza delle informazioni raccolte. Per questo motivo possono essere presenti differenze nei numeri presentati in questo volume rispetto ai dati presenti nei rapporti precedenti.

Dati nazionali e regionali

A fine 2018, le segnalazioni di terapia con rGH presentano il trend mostrato nella Figura 1 in cui sono riportati i soggetti all'ingresso in terapia e le visite effettuate per anno.

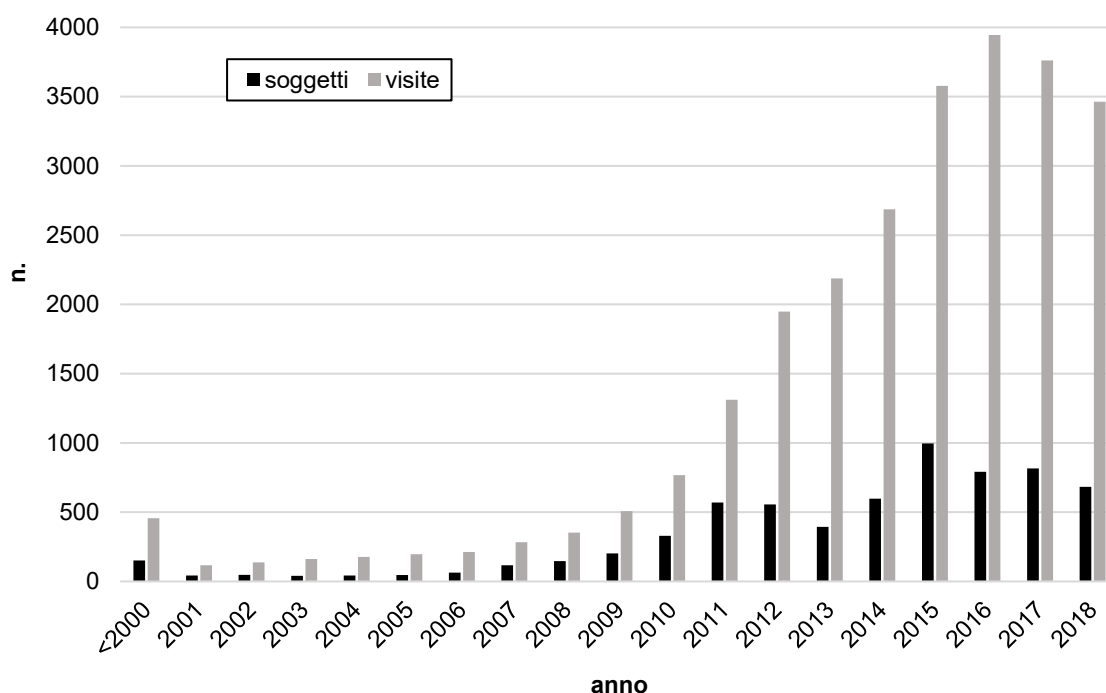


Figura 1. Segnalazioni di terapia con rGH pervenute al RNAOC web fino a dicembre 2018 e suddivise in base ai soggetti e alle visite effettuate per anno

Le segnalazioni di terapia con rGH inserite nel RNAOC web vengono calcolate sulla base dei pazienti inseriti e delle schede visita “spedite”, dopo le opportune verifiche.

Sono presenti anche dati antecedenti l’attivazione del registro web che provengono dai Centri prescrittori delle regioni che hanno chiesto di inserire anche le cartelle cliniche storiche.

Si conferma la stabilizzazione del numero degli ingressi in terapia e delle visite di follow-up per anno e ciò potrebbe indicare una progressiva e maggiore aderenza alla normativa AIFA.

A dicembre 2018 risultano 26341 visite spedite, sulle quali sono stati operati i controlli previsti, che corrispondono a un totale di 6663 soggetti trattati con rGH e segnalati nell’applicativo web. Si noti che il totale dei soggetti iscritti nel Registro riportato in questa sezione non corrisponde al totale di 6712 riportato nelle elaborazioni dei dati clinici. In questa sezione il totale dei soggetti è tratto dal conteggio dell’id anagrafe dei pazienti inseriti fino a dicembre 2018, mentre nell’analisi dei dati clinici, sono conteggiate le diagnosi. Dei 6712, 17 pazienti risultano no info per cui il totale utile ai fini delle analisi corrisponde a 6695 e lo scarto tra le 2 cifre si riduce a 32. Questa incongruenza potrebbe, quindi, essere dovuta alla possibilità di avere, per uno stesso paziente, più di una diagnosi o diagnosi incomplete o errate.

Nella Tabella 1 sono riportati i dati relativi ai soggetti inseriti nel RNAOC web suddivisi in base alla provenienza regionale con le cartelle chiuse per fine trattamento o decesso. Da ciò deriva che nel database RNAOC risulterebbero attualmente in terapia 5558 persone.

Nella Tabella 2 sono riportate le visite “spedite” e le schede di “sospensione del trattamento” che corrispondono a soggetti in cui si decide, per motivi vari, di sospendere la terapia in maniera non definitiva.

Tabella 1. Soggetti trattati e cartelle chiuse come segnalati al RNAOC web a dicembre 2018, suddivisi in base alla regione

Regione	Soggetti	Cartelle chiuse
Abruzzo	716	99
Basilicata	60	9
Calabria	88	0
Campania	2	0
Emilia-Romagna	693	42
Friuli Venezia Giulia	149	28
Lazio	88	1
Liguria	178	1
Lombardia	346	40
Marche	808	135
Molise	122	0
Puglia	2039	557
Sardegna	166	34
Sicilia	771	45
Toscana	58	14
Trentino-Alto Adige	133	3
Umbria	246	97
Totale	6663	1105

Tabella 2. Visite e segnalazioni di sospensione del trattamento segnalate al RNAOC web a dicembre 2018, suddivise in base alla regione

Regione	Visite	Sospensione trattamento
Abruzzo	2984	64
Basilicata	142	3
Calabria	136	1
Campania	4	0
Emilia-Romagna	2516	73
Friuli Venezia Giulia	470	19
Lazio	231	1
Liguria	256	21
Lombardia	1213	8
Marche	3923	178
Molise	620	28
Puglia	8684	115
Sardegna	946	42
Sicilia	2100	40
Toscana	176	31
Trentino-Alto Adige	214	0
Umbria	1726	65
Totale	26341	689

Nella Tabella 3 sono riportati i soggetti che iniziano la terapia, cioè i nuovi casi suddivisi per regione e per anno e nella Tabella 4 sono indicate le visite effettuate presso i Centri della regione nel corso di ogni anno.

Tabella 3. Nuovi soggetti in trattamento per anno (o intervallo di anni) suddivisi in base alla regione del Centro prescrittore

Regione	<2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Totale
Abruzzo	0	4		7	9	13	22	38	57	78	68	90	91	73	34	46	40	46	716	
Basilicata	0									9	44	6			1				60	
Calabria	0								1	1	2	12	14	9	4	12	16	17	88	
Campania	0									2									2	
Emilia-Romagna	1	1	1	2	3	4	7	14	19	32	50	64	30	42	64	54	204	101	693	
Friuli Venezia Giulia	0			1	1	1	2	5	5	4	6	5	8	27	16	28	8	32	149	
Lazio	0								3	9	10	12	14	7	10	9	10	4	88	
Liguria	39	9	9	3	6	10	19	11	8	17	16	4	3	11	4	1		2	178	
Lombardia	0	3	1	2	4	1	4	7	14	23	47	13	3	9	14	114	64	27	346	
Marche	1	1	1	2	1	6	9	10	26	39	67	45	65	138	139	107	90	60	808	
Molise	0	1	1				1	3	1	11	17	26	24	22	6		4	5	122	
Puglia	129	22	34	21	16	18	22	29	25	28	109	227	80	166	442	245	237	175	2039	
Sardegna	0		1						3	20	32	16	17	18	31	13	11	4	166	
Sicilia	0			1		3	15	5	14	18	18	18	24	60	195	129	94	175	771	
Toscana	0		1	4	3	2	3	5	5	7	21	1	2	1					58	
Trentino-Alto Adige	0					1	2	3	1	5	7	3	9	11	17	26	26	21	133	
Umbria	9	2	1	7	4	7	5	11	17	20	26	56	14	10	4	19	8	12	14	246
Totale	179	43	48	40	43	64	117	147	202	329	570	556	394	598	996	792	816	683	6663	

Tabella 4. Visite spedite per anno (o intervallo di anni) suddivise in base alla regione del Centro prescrittore

Regione	<2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Totale
Abruzzo	0	4		7	11	16	28	59	113	157	199	403	571	501	339	287	166	123	2984	
Basilicata	0						9	60	30	9	6	8	8	6	142					
Calabria	0						1	1	2	12	14	11	6	21	136					
Campania	0						4								4					
Emilia-Romagna	1	2	3	3	4	9	12	18	35	58	92	61	95	119	122	263	354	567	698	2516
Friuli Venezia Giulia	0			1	1	2	3	10	15	13	24	12	20	51	117	62	27	112	470	
Lazio	0								3	15	22	28	15	12	24	31	42	39	231	
Liguria	41	9	9	3	6	6	12	20	12	11	23	18	4	3	12	19	17	19	12	256
Lombardia	0	4	4	4	3	5	3	12	16	31	49	116	124	89	105	98	195	203	156	1213
Marche	1	1	1	1	2	1	6	11	12	29	46	84	107	181	569	772	770	723	606	3923
Molise	0	1	2	2	2	1	1	6	8	15	47	96	132	164	42	19	39	42	620	
Puglia	446	76	101	111	108	107	109	117	135	185	315	670	660	769	1345	1389	1149	783	8684	
Sardegna	0	1							3	24	59	87	113	143	174	158	118	66	946	
Sicilia	0			1		2	3	15	5	14	18	50	26	30	81	229	476	514	2100	
Toscana	0	1	1	4	4	5	4	7	11	9	14	46	28	22	21				176	
Trentino-Alto Adige	0			1			1	2	3	2	7	7	4	12	13	22	35	45	60	214
Umbria	59	20	20	32	40	48	44	57	67	75	95	202	222	197	107	119	123	104	95	1726
Totale	548	117	138	162	177	196	213	283	353	507	767	1312	1948	2187	2687	3577	3945	3761	3463	26341

Abbiamo analizzato la migrazione sanitaria dei pazienti suddividendo i soggetti inseriti nel database in base alla propria regione di residenza e in base al Centro clinico che segnala la prescrizione.

Nella Figura 2 sono riportate le percentuali dei pazienti che “migrano”, cioè si recano presso Centri autorizzati in regioni diverse dalla propria regione di residenza. Non sono state incluse le regioni che non aderiscono all’applicativo web.

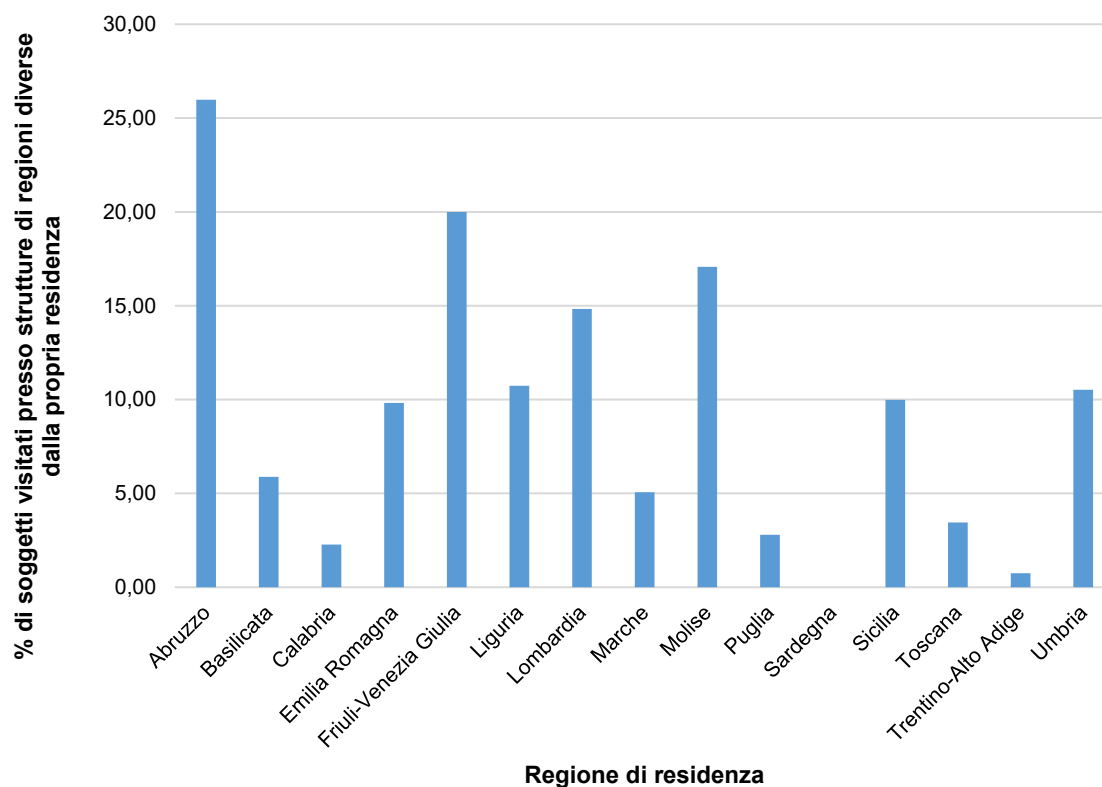


Figura 2. Percentuale di soggetti in trattamento con rGH seguiti in regioni diverse dalla propria regione di residenza

In alcune regioni si evidenzia una percentuale più alta di pazienti che si recano presso i Centri di regioni diverse dalla propria regione di residenza. Restano da analizzare le cause di tale migrazione, che possono essere rappresentate da questioni logistiche oppure da disomogeneità e disuguaglianze in termini di disponibilità delle cure.

Le Unità Operative (UO) attualmente abilitate che a dicembre 2018 hanno effettuato almeno una segnalazione di terapia all’applicativo web del RNAOC risultano essere 101 (Tabella 5).

Nella sezione di questo rapporto dedicata alle regioni, il contributo preparato dai referenti/Commissioni Regionali per il GH è preceduto da un contributo del RNAOC in cui sono indicati i conteggi di soggetti e visite segnalati dalle UO regionali e in base alle regioni di residenza.

Tabella 5. Centri e Unità Operative accreditati alla piattaforma web del RNAOC, che hanno inviato almeno una segnalazione a dicembre 2018, suddivisi in base a regione/provincia autonoma (PA)

Regione/PA	Centri (n.)	UO (n.)
Abruzzo	5	6
Basilicata	3	3
Bolzano	1	1
Calabria	5	5
Campania		
Emilia-Romagna	9	11
Friuli Venezia Giulia	3	4
Lazio	6	7
Liguria	3	3
Lombardia	6	7
Marche	9	14
Molise	2	2
Piemonte		
Puglia	14	20
Sardegna	3	4
Sicilia	7	8
Toscana	1	1
Trento	0	0
Umbria	4	5
Valle d'Aosta	0	0
Veneto		
Totale	81	101

In grigio le regioni che non aderiscono all'applicativo web del RNAOC

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 7 del 10 gennaio 2007.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 22 settembre 2009. Modifica, con riferimento alla Nota AIFA 39, alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 26 novembre 2009. Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determinazione del 22 settembre 2009. *Supplemento ordinario n. 229 alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 286 del 9 dicembre 2009.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
6. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 109 del 12 maggio 2017.
7. Pricci F, Villa M, Maccari F, Agazio E, Rotondi D, Panci P, Roazzi P. The Italian Registry of GH Treatment: electronic Clinical Report Form (e-CRF) and web-based platform for the national database of GH prescriptions. *J Endocrinol Invest* 2019;42(7):769-77.

ANALISI DEI DATI CLINICI RELATIVI ALLE SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON GH AL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA

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

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), previsto dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e recentemente incluso nel DPCM del 3 marzo 2017 sulla "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" (1-6), è stato informatizzato nel 2011. Il sistema si basa su una scheda web che prevede l'inserimento *online* dei dati clinici previsti dalla Nota AIFA, consentendo, così, di verificare appropriatezza, efficacia, *effectiveness* e sicurezza della terapia con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH, o *recombinant* GH, rGH, o somatotropina). Le informazioni inserite tramite l'applicativo web del RNAOC portano alla costituzione di un database che include tutti i Centri autorizzati alla prescrizione di terapia a base di rGH delle regioni che hanno aderito al sistema.

Metodologia

Il Centro specialistico, o meglio l'Unità Operativa (UO) del Centro stesso, inserisce i dati anagrafici del paziente e le visite cui viene sottoposto con le relative prescrizioni. Quando la visita è completa, cioè sono stati inseriti tutti i dati obbligatori richiesti dalla Nota 39, la scheda visita può e deve essere "spedita", in modo da confermare la prescrizione. Possono essere spedite anche schede "Visita" in cui non è stata compilata la scheda "terapia" nei casi in cui viene chiesta la valutazione della Commissione Regionale per il GH oppure quelle che segnalano la fine o la sospensione del trattamento.

Il sistema prevede controlli sia a livello della scheda web, quindi in corso di inserimento e/o di salvataggio dei dati inseriti, che sul database. I controlli attivi sulla scheda *online* sono legati a campi obbligatori, derivati dalla Nota 39, e schede obbligatorie, quali "Anagrafica", "Residenza", "Diagnosi" e "Terapia". Inoltre, sono attivi controlli su alcuni campi in termini di formato, range, ecc. Sul database vengono operate verifiche successive, utilizzando *query* di controllo, elaborate sulla base degli errori più comuni che sono stati riscontrati, a cui segue la richiesta di verifica e correzione da parte del supervisore della UO. L'elaborazione dei dati richiede, quindi, una continua verifica della scheda web e una efficiente interazione tra il RNAOC, i Centri clinici e il referente/Commissione Regionale.

Dati clinici

A dicembre 2018 il totale dei soggetti iscritti nel database dell'applicativo web del RNAOC è di 6712. La prima elaborazione riguarda la suddivisione dei pazienti in trattamento per fasce d'età.

La Tabella 1 riporta i dati raccolti, incrociando l'età dichiarata dal medico compilatore (fascia età dichiarata in anagrafica) e l'età relativa alla diagnosi come indicato dalla Nota AIFA 39 (5), che prevede che le diagnosi per cui è autorizzata la rimborsabilità della terapia con rGH siano suddivise secondo la fascia d'età. Non essendo tuttavia possibile tracciare *cut-off* di età predefinite (soprattutto riguardo l'età di transizione) e, al fine di facilitare l'inserimento dei dati da parte del medico, è stato previsto che il clinico possa anche indicare, nella parte anagrafica della scheda paziente, la fascia d'età del paziente. Ciò ha prodotto, come si evince dalla Tabella 1, incongruenze nella raccolta delle informazioni (evidenziate in grigio).

Tabella 1. Soggetti in trattamento distribuiti per fasce d'età dichiarata e in base alla diagnosi, come segnalati all'applicativo web del RNAOC fino a dicembre 2018*

Fascia d'età secondo diagnosi prevista dalla Nota 39	Fascia età dichiarata in anagrafica					Totale	%
	Primi 2 anni di vita	Bambino	Età di transizione	Adulto	No info		
Primi 2 anni di vita	2	27	1	4		34	0,50
Età evolutiva	4	5388	69	15	3	5479	81,62
Età di transizione		56	117	25	1	199	2,96
Età adulta		5	10	966	2	983	14,64
No info		16	1			17	0,25
Totale	6	5492	198	1010	6	6712	

* in grigio le incongruenze nella raccolta delle informazioni

Tali incongruenze sono oggetto di verifica nel corso dei controlli di qualità, in primo luogo attraverso un controllo delle date di nascita e, successivamente, mediante richiesta di correzione di una delle due informazioni.

Visto il notevole numero di dati non corretti, stiamo prendendo in considerazione una modifica di questo campo della scheda web.

Diagnosi

L'elaborazione dei dati relativi alle diagnosi per cui viene prescritta la terapia con rGH sulla base della Nota 39 conferma i dati dello scorso anno in cui la maggioranza delle segnalazioni di terapia risulta riferita a soggetti in età evolutiva e di genere maschile (Tabella 2). In dettaglio, l'80,58% dei soggetti che hanno ricevuto terapia con rGH è costituito da soggetti nei primi due anni di vita e in età evolutiva; e, se aggiungiamo i "fuori nota" nelle corrispondenti fasce d'età, si arriva al 82,35%. Includendo l'età di transizione, in cui troviamo anche, e forse soprattutto, pazienti pediatrici, la percentuale sale al 83,49% e 85,31% rispettivamente. Le diagnosi di GHD (*Growth Hormone Deficiency*) in soggetti in trattamento in età adulta sono il 14,56% (14,68% con i "fuori nota"). Gli adulti rappresentano meno di 1/4 dei soggetti con GHD dell'età evolutiva e neonatale, e, quindi, non corrispondono al dato atteso derivato dalla letteratura di circa 1/3 dei GHD confermati in età adulta (7, 8). Questi dati potrebbero risentire di una parzialità della raccolta, per una ridotta segnalazione di prescrizioni in soggetti in età adulta da parte delle UO oppure per un loro mancato accreditamento. I dati mancanti (17 *No Info*) derivano dai pazienti "storici", quando disposizioni all'epoca in vigore prevedevano diagnosi non presenti nella normativa attuale, per cui non potranno comunque essere inseriti in queste elaborazioni.

Tabella 2. Diagnosi secondo Nota AIFA 39 suddivise per genere, segnalate all'applicativo web del RNAOC a dicembre 2018

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	F	M	Totale
Primi 2 anni di vita	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	14	17	31
Età evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	1741	2830	4571
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	230	-	230
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	8	24	32
	PWS geneticamente dimostrata	46	47	93
	Alterata funzione del gene SHOX	26	32	58
	SGA	192	188	380
Età di transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	16	12	28
	Panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	32	25	57
	Risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	8	13	21
	Risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	35	54	89
Età adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	158	216	374
	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	254	344	598
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	2	1	3
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	1	2	3
	Età evolutiva	49	66	115
	Età di transizione	1	3	4
	Età adulta	3	5	8
No info		11	6	17
Totale		2827	3885	6712
Totale diagnosi		2816	3879	6695

PWS: Prader-Willi Syndrome;

SHOX: Short stature Homeobox-containing;

SGA: Small for Gestational Age;

ITT: Insulin Tolerance Test;

GHRH: Growth Hormone-Releasing Hormone

Terapia

Sono state esaminate le prescrizioni relative a ciascuna specialità medicinale contenente somatotropina presente nell'elenco dei farmaci di fascia A AIFA, utilizzando i dati inseriti nella scheda "Terapia". Le prescrizioni sono suddivise in base al nome commerciale, indipendentemente dalla confezione e dalla posologia. Per ogni visita possono essere presenti più prescrizioni, laddove il clinico ritenga di dover utilizzare più di un farmaco o confezioni diverse dello stesso farmaco.

Riguardo ai farmaci prescritti, nella Tabella 3 sono conteggiate le prescrizioni effettuate alla prima visita e nella Tabella 4 le prescrizioni effettuate nelle visite di follow-up.

Tabella 3. Numero di prescrizioni delle specialità medicinali di somatotropina alla 1ª visita, suddivise per regione

Regione	Genotropin	Humatrope	Nordiflex	Norditropin simplex	Nutropinaq	Omnitrope	Saizen	Zomacton	Altro farmaco GH	Totale
Abruzzo	117	78	6	74	75	45	376	131	1	716
Basilicata	5	1	0	21	3	2	34	11	0	60
Calabria	9	14	6	13	6	1	40	19	0	88
Campania	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Emilia-Romagna	53	138	4	13	116	291	66	33	12	693
Friuli Venezia Giulia	21	21	3	16	12	31	50	19	1	149
Lazio	17	7	2	10	4	2	62	2	13	88
Liguria	66	29	0	3	48	15	30	0	2	178
Lombardia	84	127	2	18	14	25	58	28	19	346
Marche	112	112	7	101	94	55	444	94	11	808
Molise	37	25	0	9	13	11	32	10	1	122
Puglia	408	283	39	226	86	274	1076	146	3	2039
Sardegna	28	19	0	15	25	31	38	28	1	166
Sicilia	169	135	35	80	74	101	242	54	1	771
Toscana	11	9	0	19	9	6	4	2	0	58
Trentino-Alto Adige	25	27	4	19	16	18	50	1	0	135
Umbria	63	35	1	38	18	34	60	26	1	246
Totale	1225	1060	109	675	613	942	2662	604	68	6665

Tabella 4. Numero di prescrizioni delle specialità medicinali di somatotropina alle visite di follow-up, suddivise per regione

Regione	Genotropin	Humatrope	Nordiflex	Norditropin simplex	Nutropinaq	Omnitrope	Saizen	Zimoser	Zomacton	Altro farmaco GH	Vuoto	Totale
Abruzzo	449	222	1	220	287	96	528	0	422	0	28	2253
Basilicata	4	1	0	41	1	3	15	0	14	0	3	82
Calabria	10	9	2	8	0	0	11	0	7	0	0	47
Campania	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
E.-Romagna	141	356	4	63	266	753	80	0	80	1	52	1796
Friuli V. Giulia	24	27	13	49	33	45	57	0	55	0	18	321
Lazio	33	22	1	10	0	4	56	0	5	7	2	140
Liguria	47	11	0	0	4	6	1	1	0	1	6	77
Lombardia	304	193	3	33	38	82	99	0	52	9	2	815
Marche	512	407	20	486	260	165	695	0	388	0	162	3095
Molise	126	99	0	26	87	30	51	0	40	0	4	463
Puglia	1630	680	21	893	275	752	1746	0	535	22	68	6622
Sardegna	153	77	0	82	119	96	68	0	137	0	35	767
Sicilia	398	273	64	97	142	68	153	0	86	0	18	1299
Toscana	6	6	0	50	24	16	0	0	6	5	4	117
Trentino- Alto Adige	14	9	4	8	9	1	8	0	0	0	0	53
Umbria	563	227	1	203	70	170	108	1	101	0	34	1478
Totale	4414	2619	134	2269	1615	2287	3676	2	1928	47	436	19427

L'opzione "Altro farmaco GH" è stata inclusa per consentire di inserire farmaci non presenti nel menu a tendina della scheda "Terapia". Questo elenco viene aggiornato periodicamente sulla base delle segnalazioni che il RNAOC riceve dall'AIFA o dagli utenti ma, nel caso in cui il nome del farmaco non fosse stato aggiornato oppure si tratta di un farmaco non più presente nell'elenco (sono comunque inclusi anche farmaci non più disponibili), l'utente può indicarlo con questa opzione e specificare nelle Note il nome che non ha trovato nel menu a tendina. È importante sottolineare che la scelta del farmaco è condizionata da numerosi fattori a discrezione del clinico, tra cui la tipologia di confezione disponibile o la *compliance* del paziente ma anche da regime di distribuzione della somatotropina deciso dalla regione. Un altro dato interessante riguarda il biosimilare (OMNITROPE®) che rappresenta il 14,13% delle prescrizioni nei soggetti neotrattati e l'11,77% delle prescrizioni di follow-up.

In considerazione della diversa quantità di somatotropina raccomandata in relazione alla diagnosi, abbiamo analizzato la posologia e, laddove presente, la dose, in mg/kg al giorno analizzandoli in base alla diagnosi come da Nota 39. L'analisi della posologia ha rivelato numerosi errori di inserimento in quanto, non è presente un controllo del range numerico in fase di riempimento del campo. Per poter effettuare analisi corrette, abbiamo, quindi, escluso tutti i valori inferiori a 0,1 e superiori a 3. La Tabella 5 riporta la posologia prescritta in relazione alla diagnosi, in mg al giorno e numero di somministrazioni a settimana. Le visite totali in cui era presente, e valida, la prescrizione sono 25357.

Tabella 5. Posologia della terapia con rGH in relazione alla diagnosi secondo Nota AIFA 39, come segnalata nell'applicativo web del RNAOC

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	Posologia (mg/die)			Frequenza Visite	
		mediana	5°	95°	mediana	n.
Primi 2 anni di vita	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	0,7	0,7	1,78	7	170
Età evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	1,9	1,08	2	6	17790
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	1,55	1,2	2,23	6,5	1055
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	1,75	0,9	2,05	7	111
	PWS geneticamente dimostrata	0,6	0,6	1,4	6	416
	Alterata funzione del gene SHOX	1	1	2	7	156
	SGA	0,95	0,8	1,5	6,5	1369
Età di transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	1,2	1,2	2	6	84
	Panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	0,605	0,6	1,47	6,5	189
	Risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica - ITT	0,7	0,8	1,39	6,5	61
	Risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	0,35	0,4	1,54	6	295
Età adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	0,28	0,28	0,8	7	1401
	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	0,3	0,3	0,8	7	1711
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	1	1	1	5	6
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	0,3	0,3	0,59	6	7
	Età evolutiva	0,75	0,89	1,59	7	443
	Età di transizione	0,68	0,68	1,45	6	8
	Età adulta	0,4	0,4	1	6	34
No info					51	
Totale					25357	

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

Nella Tabella 6 è riportata la dose di rGH prescritta, in mg/pro kg al giorno, analizzata sulla base della diagnosi come ricavata dalle schede terapia in cui era indicata.

Nel caso in cui fosse indicata la dose a settimana, è stata calcolata la dose/kg/die in base alla frequenza indicata.

Non trattandosi di un campo obbligatorio, le visite su cui si è potuto procedere all'elaborazione sono 10401. Il campo "Dose", inoltre, non presenta un controllo relativo al range numerico accettabile, per cui nel database sono presenti dati non utilizzabili ai fini di analisi corrette e abbiamo escluso tutti i valori inferiori a 0,001 e superiori a 0,1.

Il campo "Dose", pur non essendo obbligatorio, risulta molto utile per verificare l'appropriatezza e, eventualmente, l'efficacia della terapia nei soggetti in età evolutiva.

Inoltre, rappresenta una *utility* per i clinici e un campo utile al RNAOC, in quanto consente di effettuare controlli di qualità su errori di compilazione.

Tabella 6. Dose della terapia con rGH in relazione alla diagnosi secondo Nota AIFA 39, come segnalata nell'applicativo web del RNAOC

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	Dose mg/kg/die			Visite
		mediana	5°	95°	
Primi 2 anni di vita	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	0,0309	0,0309	0,0416	55
Età evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	0,0329	0,0329	0,0417	8496
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	0,0384	0,0384	0,0500	462
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	0,0365	0,0365	0,0500	47
	PWS geneticamente dimostrata	0,03	0,03	0,0416	153
	Alterata funzione del gene SHOX	0,0368	0,0368	0,0497	75
	SGA	0,0343	0,0343	0,0429	783
Età di transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	0,0357			1
	Panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	0,0220	0,0220	0,0437	9
	Risposta di GH <6µg/L dopo ipoglicemia insulinica -ITT	0,0275	0,0275	0,0338	4
	Risposta di GH <19µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	0,0300	0,0300	0,0343	36
Età adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	0,0201	0,0201	0,0395	20
	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	0,0287	0,0287	0,0359	4
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	0,0416	0,0416	0,0416	5
	Età evolutiva	0,0308	0,0308	0,0417	238
	Età di transizione	0,0300	0,0300	0,0300	4
	Età adulta	0,0316	0,0316	0,0334	2
No info				7	
Totale				10401	

PWS: Prader-Willi Syndrome;

SHOX: Short stature Homeobox-containing;

SGA: Small for Gestational Age;

ITT: Insulin Tolerance Test;

GHRH: Growth Hormone-Releasing Hormone

Prevalenza e incidenza del trattamento con rGH

Sono state analizzate tutte le prescrizioni di terapia con rGH relative alle prime visite e ai follow-up dei soggetti in trattamento, segnalati attraverso l'applicativo web RNAOC negli anni 2012-2018, escludendo il 2011, perché il sistema non era a regime, e gli anni precedenti, in quanto i dati dei pazienti "storici" possono essere parziali.

Il totale dei casi è rappresentato dai soggetti che iniziano la terapia con rGH e dai casi che hanno avuto almeno una prescrizione per anno, e su questi gruppi sono stati effettuati i calcoli di incidenza e prevalenza del trattamento sulla base della regione di residenza.

Sono stati definiti casi prevalenti tutti i soggetti che hanno avuto una prescrizione o come ingresso in terapia (prima visita) o come follow-up per ogni anno esaminato.

La prevalenza di trattamento è stata calcolata per regione, utilizzando la popolazione residente nelle rispettive regioni per anno come da dati ISTAT (consultabili da <http://demo.istat.it/>).

La prevalenza di trattamento con rGH per regione e per anno è descritta nella Tabella 7, in cui la prevalenza totale è rappresentata dal totale dei casi sull'intera popolazione delle regioni che aderiscono al RNAOC web ed è stata calcolata la prevalenza media dei 7 anni.

Tabella 7. Prevalenza/100.000 residenti per anno e media a 7 anni di soggetti in trattamento con rGH, suddivisa per regione

Prevalenza/100.000	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	media
Abruzzo	15,92	20,95	19,79	24,33	13,87	10,21	10,27	16,48
Basilicata	4,68	1,04	1,38	3,64	2,09	1,40	2,12	2,34
Calabria	0,77	0,97	0,71	1,87	3,55	4,78	7,56	2,89
Emilia-Romagna	1,59	1,71	1,93	5,55	4,25	7,82	14,06	5,27
Friuli Venezia Giulia	0,58	1,06	2,44	6,60	3,11	1,40	7,73	3,27
Liguria	0,26	0,19	0,82	1,20	1,02	1,28	1,03	0,83
Lombardia	0,51	0,39	0,39	0,85	1,14	1,29	1,49	0,86
Marche	5,78	9,13	24,34	50,10	30,12	29,52	41,65	27,23
Molise	23,95	24,57	30,50	12,13	3,21	2,90	3,57	14,40
Puglia	10,35	10,54	12,49	32,08	21,27	19,00	19,00	17,82
Sardegna	3,54	4,33	5,29	10,64	5,55	4,30	4,00	5,38
Sicilia	0,46	0,58	1,35	4,12	4,91	5,32	10,52	3,90
Toscana	0,65	0,54	0,53	0,16	0,29	0,32	0,27	0,40
Trentino-Alto Adige	0,29	0,87	0,95	1,61	2,64	3,76	5,53	2,24
Umbria	13,02	11,51	6,25	12,96	7,74	6,75	9,84	9,72
Totale	3,06	3,35	4,25	8,76	6,12	6,18	8,51	5,75

Sono stati considerati casi incidenti tutti i soggetti con una prima prescrizione di terapia nell'anno considerato, cioè nuovi casi, in base alla regione di residenza e l'incidenza dei trattati è stata calcolata in rapporto alla popolazione residente nelle rispettive regioni per anno da dati ISTAT.

L'incidenza del trattamento con rGH per anno e per regione è descritta nella Tabella 8 e l'incidenza totale del trattamento è calcolata su tutti i casi incidenti nell'intera popolazione delle regioni che aderiscono al RNAOC web.

Tabella 8. Incidenza/100.000 residenti per anno e media a 7 anni di nuovi casi trattati con rGH, suddivisa per regione

Incidenza/100.000	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	media
Abruzzo	5,59	5,56	4,65	2,25	3,92	3,33	3,12	4,06
Basilicata	3,46	0	0,52	1,39	0,70	0,35	0,35	0,97
Calabria	0,61	0,72	0,51	1,47	2,18	1,73	1,43	1,24
Emilia-Romagna	1,43	0,66	0,92	1,21	1,03	4,27	2,00	1,65
Friuli Venezia Giulia	0,25	0,57	1,63	0,82	1,97	0,66	2,47	1,19
Liguria	0,26	0,19	0,75	0,25	0,13	0,26	0,13	0,28
Lombardia	0,12	0,03	0,08	0,14	0,85	0,60	0,28	0,30
Marche	2,86	4,79	9,14	9,80	6,80	5,98	4,38	6,25
Molise	9,58	7,98	7,94	3,51	0,96	0,32	0,65	4,42
Puglia	5,70	2,10	4,11	10,42	6,06	5,78	4,32	5,50
Sardegna	0,98	1,04	1,14	1,86	0,78	0,73	0,24	0,97
Sicilia	0,38	0,48	1,18	3,38	2,11	1,60	3,28	1,77
Toscana	0,03	0,05	0,05	0	0	0	0	0,07
Trentino-Alto Adige	0,29	0,87	0,95	1,61	2,64	2,45	1,97	1,54
Umbria	1,25	0,90	0,22	2,24	0,79	1,13	1,47	1,14
Totale	1,40	0,96	1,48	2,48	1,96	2,03	1,70	1,71

È evidente una notevole disomogeneità dei dati tra le regioni che può dipendere da diversi fattori tra cui l'adesione e l'attività di segnalazione dei Centri, la distribuzione della popolazione rispetto a età e genere e la migrazione sanitaria. Tali variabili saranno più chiare con il prolungamento del periodo di osservazione, il confronto con altri database amministrativi (come si sta operando con la regione Marche attraverso un progetto di collaborazione scientifica) e integrare correttamente i database delle regioni che hanno propri sistemi di raccolta. Quest'ultimo rappresenta un criticismo importante in quanto le regioni coinvolte rappresentano circa la metà della popolazione residente italiana e ciò costituisce un aspetto importante trattandosi di patologie rare.

Criticità

Le criticità maggiori relative alle informazioni cliniche riguardano sia aspetti relativi alla correttezza delle informazioni inserite che alla loro completezza.

La scheda web prevede una serie di controlli sia durante l'inserimento dei dati che al salvataggio delle singole schede ma non è stato possibile attivare controlli completi su tutti i campi e le schede. Ad esempio, non è stato possibile controllare l'inserimento dei criteri indicati dalla Nota 39 per le diagnosi, in quanto si tratta di aspetti molto complessi e, quindi, di difficile attuazione in ambiente web.

Sul database vengono effettuati controlli successivi all'inserimento che ci hanno consentito di rilevare errori, di cui alcuni si sono rivelati più frequenti.

Per quanto riguarda in generale la scheda "visita", sono stati evidenziate diverse tipologie di errore, tra cui, ad esempio, casi di schede visita, per un dato paziente, aperte con la medesima data. Nella maggior parte dei casi, che sono stati corretti, si trattava di nuove visite inserite per correggere dati errati posti nella prima. In questo modo, però, risultano registrati nel database entrambe le visite con i conseguenti errori di analisi dei dati. In altri casi si è trattato di visite aggiunte in un secondo momento con errori relativi alla data effettiva. In questi casi, quindi, il

gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità del RNAOC deve intervenire chiedendo al medico/clinico di correggere o chiarire ed eventualmente eliminare i doppioni.

Un'altra criticità riguarda la spedizione della visita; la mancata spedizione a completamento della visita stessa o, come riscontrato spesso, la spedizione solo al momento dell'apertura della visita successiva, in genere a distanza di 6 mesi dalla precedente. Ciò impedisce l'acquisizione delle informazioni in tempo reale o comunque in tempo utile per la elaborazione dei dati del registro stesso e, di conseguenza, delle regioni che verificano le statistiche disponibili sulla piattaforma oppure chiedono dettagli al RNAOC.

Riguardo le sottoschede, i controlli sui dati inseriti hanno evidenziato lacune rilevanti nelle schede "Diagnosi" e "Terapia".

Per la diagnosi, come evidenziato dalla Tabella 1, risultano incongruenze tra l'età del paziente e la diagnosi registrata. Si ricorda, infatti, che la diagnosi per cui la Nota 39 ammette la rimborsabilità della terapia con somatotropina è correlata alla attuale fascia d'età del soggetto e non a diagnosi pregresse. In base alle nostre analisi, infatti, supponiamo che alcune diagnosi dell'adulto siano state registrate come diagnosi dell'età evolutiva in quanto fanno riferimento alla diagnosi per la quale il paziente è entrato in terapia ma non alla diagnosi legata alla sua età effettiva.

Nella scheda "Terapia" numerosi errori riguardano soprattutto i campi "Dose", che indica la quantità per chilo del farmaco, e "Posologia", che specifica la quantità di farmaco che il medico prescrive di somministrare giornalmente. Oltre alla probabile confusione tra i due campi, sono presenti numerosi casi di quantità prescritta non compatibile con la reale posologia del farmaco stesso.

Per quanto detto circa gli errori rilevati e per l'importanza del tipo di informazioni ai fini degli obiettivi del registro stesso, sono stati posti controlli sui numeri inseriti nei due campi e si sta valutando di rendere anche il campo "Dose" e "Peso", insieme all'indicazione della Posologia, obbligatori nella compilazione della scheda "Terapia". Questo consentirebbe, infatti, al clinico di ottenere un calcolo corretto della posologia e all'amministratore del sistema di verificare eventuali errori di compilazione attraverso la verifica di possibili incongruenze.

Riguardo la durata della terapia, non sembrano numericamente congrue le segnalazioni di "Fine del trattamento", con la conseguenza di una errata valutazione del volume di pazienti in terapia. Ricordiamo che quando il paziente cessa il trattamento, perché non è più necessario o perché non viene più seguito in quella UO, deve essere chiusa la cartella. In questo modo si può conoscere meglio il consumo reale di somatotropina e si evita il problema di possibili sovrapposizioni nei casi di trasferimento del paziente da una UO a un'altra.

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

È importante rimarcare quanto, in particolare le schede "Diagnosi" e "Terapia", siano cruciali per il monitoraggio del trattamento con rGH e quanto la loro compilazione accurata sia utile sia per la sorveglianza epidemiologica che per evitare errori di prescrizione da parte del clinico.

Conclusioni

Il database del RNAOC risulta in progressiva implementazione e i dati forniscono elaborazioni che vengono comunicate alle autorità competenti, agli utenti e alla comunità scientifica (9).

La diffusione dei dati avviene attraverso la pubblicazione del rapporto annuale nella serie *Rapporti ISTISAN* edita dall'Istituto Superiore di Sanità e con la newsletter quadrimestrale che il

RNAOC invia agli accreditati al registro web (documenti disponibili nel sito del registro: <http://www.iss.it/rnoc/index.php>).

In conclusione, il RNAOC si propone come uno strumento a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale per attuare una efficace farmacovigilanza, diffusione e aggiornamento scientifico, con l'auspicio e l'impegno a fornire informazioni sempre più corrette e complete, attraverso la collaborazione di tutti i suoi utenti, nell'interesse del paziente in primo luogo ma anche del medico stesso e del Sistema Sanitario nel suo insieme.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 7 del 10 gennaio 2007.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 22 settembre 2009. Modifica, con riferimento alla Nota AIFA 39, alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 26 novembre 2009. Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determinazione del 22 settembre 2009. *Supplemento ordinario n. 229 alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 286 del 9 dicembre 2009.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
6. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 109 del 12 maggio 2017.
7. Rose SR, Cook DM, Fine MJ. Growth hormone therapy guidelines: clinical and managed care perspectives *Pharmacy Times* 2014; 13:18:47. Disponibile all'indirizzo: https://www.pharmacytimes.com/publications/ajpb/2014/AJPB_SeptemberOctober2014/Growth-Hormone-Therapy-Guidelines-Clinical-and-Managed-Care-Perspectives; ultima consultazione 29/10/2019.
8. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):352-6.
9. Pricci F, Villa M, Maccari F, Agazio E, Rotondi D, Panci P, Roazzi P. The Italian Registry of GH Treatment: electronic Clinical Report Form (e-CRF) and web-based platform for the national database of GH prescriptions. *J Endocrinol Invest* 2019;42(7):769-77

CRITERI REGIONALI PER VALUTARE E INDIVIDUARE I CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI GH: SURVEY DELLE DISPOSIZIONI REGIONALI

Elvira Agazio, Flavia Pricci

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

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

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

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

Con la circolare n. 14/1994 del Ministero della Sanità (2) venne pubblicato, nell'allegato 1, l'elenco delle strutture, appartenenti a 16 Regioni, specializzate nel trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita; *Growth Hormone*, GH, o *recombinant* GH, rGH).

Attualmente la rimborsabilità del trattamento con ormone della crescita è disciplinata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) attraverso la Nota 39 (3) che definisce le condizioni cliniche per cui è prevista la rimborsabilità e prevede la raccolta su scala nazionale dei dati delle prescrizioni di GH effettuate da Centri prescrittori autorizzati dalle Commissioni Regionali.

Nel corso degli anni pressoché tutte le Regioni hanno provveduto a individuare e ad aggiornare l'elenco delle strutture autorizzate, seguendo metodologia e criteri diversi.

Nel 2014 il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) ha ritenuto utile e opportuno effettuare una ricognizione dei criteri regionali utilizzati per la valutazione e l'individuazione dei Centri autorizzati alla prescrizione di GH. A tale scopo è stata analizzata la documentazione a disposizione del Registro, fornita dai referenti regionali o dalle Commissioni Regionali per il GH e dagli uffici competenti in materia di controllo della spesa sanitaria, oppure attraverso ricerche effettuate sul web (4).

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

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

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

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

La ricognizione riportava che 4 Regioni avevano emanato disposizioni specifiche relative ai criteri di autorizzazione dei Centri. Abruzzo, Marche, Toscana avevano definito i criteri e le modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori basati su indicazioni delle Società Scientifiche internazionali, anche se con lievi differenze tra le varie Regioni, mentre la Puglia aveva adottato criteri propri.

Un altro gruppo di Regioni (Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Molise, Sicilia, Valle d'Aosta e Veneto) si era orientato sulle indicazioni generali per la formulazione della diagnosi e del piano terapeutico inerenti a farmaci di costo elevato in patologie severe, quindi, non specificatamente dedicati alla terapia con rGH.

Le restanti Regioni o Province Autonome (Basilicata, Bolzano, Calabria, Campania, Lazio, Lombardia, Piemonte, Sardegna, Umbria e Trento) si erano orientate in linea generale sui requisiti minimi previsti dal DM del 1993 (1).

Le difformità emerse nei criteri e nelle modalità stabilite dalle Commissioni Regionali per il GH nella identificazione dei Centri prescrittori per l'ormone della crescita hanno portato il RNAOC, la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, la Società Italiana di Pediatria, la Società Italiana di Endocrinologia, l'Associazione Medici Endocrinologi e l'Associazione Culturale Pediatri a predisporre un documento congiunto, pubblicato nel volume 17/9 dei *Rapporti ISTISAN* (5), nel quale sono state esposte le peculiarità locali e formulata una proposta contenente i criteri di valutazione e il loro eventuale peso, in modo da consentirne una valutazione quantitativa, applicabile a tutti i Centri, sia che si occupino di età evolutiva, che di età di transizione che degli adulti (Riquadro 1).

In considerazione del target regionale, il documento è stato presentato nel luglio 2016 al Tavolo Interregionale del Farmaco della Conferenza Stato-Regioni per la presentazione alle autorità regionali competenti (5).

RIQUADRO 1

Criteri per l'individuazione dei Centri Universitari e Ospedalieri abilitati alla diagnosi e alla terapia del deficit di GH e delle altre patologie suscettibili di trattamento con GH biosintetico in età evolutiva, di transizione o adulta

1. Criteri di Assistenza (massimo 60 punti)

- a) Personale medico e paramedico qualificato (formazione documentata e esperienza maturata presso UO di endocrinologia/diabetologia pediatrica o dell'adulto) (10 punti)
- b) Servizio/ambulatorio di Auxo-Endocrinologia/endocrinologia dotato di tutta la strumentazione necessaria per effettuare valutazioni cliniche (bilancia, statimetro di Harpenden o similari, carte di riferimento) e laboratoristiche (dosaggi di GH, IGF1) (10 punti)
- c) Laboratorio di riferimento per dosaggi ormonali (10 punti)
- d) Attività ambulatoriale e di *Day Hospital/Day service* costante e continuativa (20 punti)
- e) Disponibilità nell'azienda di strutture per studi di imaging (indispensabile RM) (10 punti)

2. Numerosità della casistica (massimo 20 punti)

- a) Numero minimo di 30 pazienti in terapia o che hanno subito chirurgia ipofisaria negli ultimi 5 anni (20 punti)

3. Criteri di Ricerca Scientifica (massimo 18 punti)

- a) Pubblicazioni su riviste indicizzate relative al deficit di GH o disordini ipotalamo-ipofisari (almeno tre negli ultimi tre anni) (6 punti)
- b) Partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali (nel triennio precedente) (6 punti)
- c) Studi in corso sull'argomento (6 punti)

4. Criteri di Didattica (12 punti)

- a) Organizzazione e/o partecipazione a convegni o corsi di formazione destinati a personale medico, tecnico e infermieristico su temi specifici di endocrinologia
- b) Programma attivo di transizione dei pazienti verso l'età adulta (10 punti)

Il punteggio minimo dovrebbe essere 100 punti.

Individuazione dei Centri clinici prescrittori

Le Regioni sono deputate a individuare i Centri da autorizzare alla prescrizione di farmaci a base di GH, attività in genere delegata alle Commissioni Regionali.

A distanza di tre anni dalla precedente *survey*, il RNAOC ha tenuto utile, anche dietro invito dei referenti delle Regioni, effettuare una ricognizione dei criteri attualmente utilizzati dalle Regioni, allo scopo, inoltre, di verificare se e quali Regioni avessero condiviso i criteri proposti dal documento congiunto.

È stata analizzata la documentazione regionale che è risultata notevolmente eterogenea dal punto di vista normativo, trattandosi di determinazioni dirigenziali, decreti del Commissario *ad acta*, delibere delle giunte regionali, note regionali, circolari regionali, e in molti casi riferita ancora ad oggi, ad argomenti generali e, quindi, non esaustiva della problematica specifica.

Dallo studio della documentazione è emerso che solo alcune regioni hanno provveduto nel corso degli ultimi anni a individuare e ad aggiornare l'elenco delle strutture autorizzate e, pertanto, in base alla tipologia di criteri individuati, sono stati mantenuti tre gruppi in cui includere le decisioni regionali (Tabella 2), con una ulteriore sottoclassificazione del gruppo I. In Allegato al capitolo sono riportati i riferimenti normativi regionali per l'individuazione dei criteri di autorizzazione e la normativa di riferimento dei Centri prescrittori nel rispetto dei criteri adottati.

Tabella 2. Raggruppamenti delle Regioni/Province Autonome (PA) in base alla modalità di individuazione dei criteri

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

Nella Tabella 3 sono riportati, per ogni Regione, il numero dei Centri e delle UO autorizzati sulla base della normativa regionale e la corrispondenza con i Centri/UO accreditati alla piattaforma web del RNAOC ad agosto 2019.

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

Regione/PA	Autorizzati		Corrispondenza tra RNAOC e normativa regionale
	Centri (n.)	UO (n.)	
Abruzzo	5	9	Sì
Basilicata	6	7	Sì
Bolzano	1	1	Sì
Calabria	10	13	Sì
Campania	8	10	Non aderisce al RNAOC
Emilia-Romagna	18	26	Sì
Friuli Venezia Giulia	5	7	Sì
Lazio	9	13	Non aderisce al RNAOC*
Liguria	4	4	Sì
Lombardia	29	45	Sì
Marche	9	14	Sì
Molise	3	4	Sì
Piemonte	10	14	Non aderisce al RNAOC
Puglia	14	20	Sì
Sardegna	4	5	Sì
Sicilia	7	8	Sì
Toscana	10	17	Sì
Trento	1	2	Sì
Umbria	4	7	Sì
Valle d'Aosta	1	1	Sì
Veneto	9	13	Non aderisce al RNAOC
Totale	167	240	

* attività di registrazione al RNAOC terminata nel 2012*

Criteri e modalità di individuazione dei Centri clinici prescrittori del GH

Come detto, le situazioni regionali in relazione alle decisioni relative ai criteri e alle modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori sono state riportate a tre gruppi. Come descritto nel paragrafo precedente, la precedente revisione effettuata dal RNAOC aveva previsto tre gruppi (I-II-II); con la attuale revisione è stato suddiviso il gruppo I in due sottogruppi, al fine di poter valutare l'adesione delle regioni ai criteri proposti dal documento congiunto.

Gruppo I

Il gruppo I è stato suddiviso in due sottogruppi: IA e IB.

Nel sottogruppo IA, sono riportate le Regioni che, partendo dai criteri definiti dal DM del 1993 (1), hanno approfondito la specificità degli stessi e si sono orientate sulla operatività e sulle competenze clinico-diagnostiche e scientifiche delle strutture e sulla numerosità dei casi trattati (Abruzzo, Calabria, Lombardia, Marche, Toscana, Puglia).

Calabria e Lombardia nella precedente revisione del 2014 erano nel terzo gruppo e sono state inserite nel gruppo IA per aver modificato/definito i criteri di inclusione. La Regione Puglia e la Regione Marche, pur ridefinendo i propri criteri, esplicitati successivamente nei paragrafi di interesse, continuano a collocarsi nel gruppo IA.

Nel sottogruppo IB, è riportata la Regione Veneto che ha adottato i criteri proposti dal documento congiunto.

Regione Abruzzo

La regione Abruzzo non ha revisionato i criteri di inclusione, pertanto rimangono in vigore quelli individuati in precedenza e si colloca nel gruppo IA.

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

Con il Decreto del Commissario *ad acta* (6), la Regione ha poi approvato i requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori di farmaci di cui alla Nota AIFA 39 a favore dei soli pazienti in età evolutiva, elaborati sulla base dei criteri utilizzati dalla ESPE (*European Society for Paediatric Endocrinology*).

I requisiti necessari su cui si basa l'individuazione dei Centri prescrittori sono rappresentati da tre gruppi di criteri che devono essere soddisfatti nel triennio precedente la valutazione e sono inerenti alla capacità assistenziale, la ricerca scientifica e la didattica. Per ogni gruppo di criteri sono individuati i criteri specifici e specificata la percentuale di quanto il gruppo di criteri e ogni singolo criterio incidono nell'individuazione del Centro (Riquadro 2).

Sulla base di tali criteri la Regione ha disposto una check-list per l'individuazione dei Centri prescrittori di rGH in età evolutiva. Il documento, riportante le informazioni richieste, deve essere firmato dal responsabile del Centro e dal direttore sanitario e inviato alla direzione politiche sanitarie per essere analizzato e valutato.

Nel Decreto viene indicato che deve essere soddisfatto almeno l'80% dei criteri affinché il Centro possa essere individuato come Centro prescrittore.

RIQUADRO 2

Regione ABRUZZO

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

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

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

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

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

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

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

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

Deve essere soddisfatto almeno l'80% dei criteri.

In seguito, con DG8/148 dell'11 settembre 2012, con Determina n. DPF003/7 del 26/8/2015, con nota protocollata n. 139982119 del 10/05/2019 e nota protocollata n. 53832 del 20/2/2019, sono stati aggiornati e allo stato odierno risultano autorizzati 5 Centri prescrittori e 9 Unità Operative.

Regione Calabria

La Regione Calabria ha definito i criteri di inclusione, collocandosi dal III gruppo al gruppo IA. Con DCA n.164/2017 (7), sono stati approvati i requisiti minimi ai quali attenersi per la presentazione delle istanze di riconoscimento, elaborati, grazie al supporto della sezione regionale del Società Italiana di Pediatria sulla base dei criteri proposti dalle Società Scientifiche Internazionali (ESPE ed *Endocrine Society*) e tenendo conto della territorialità, della competenza professionale e scientifica, e infine, della dotazione di attrezzature strumentali e di laboratorio adeguate.

I requisiti necessari sono rappresentati da quattro gruppi di criteri (criteri di assistenza, di ricerca scientifica, di didattica e di formazione). La valutazione viene effettuata per il primo gruppo e il quarto gruppo sui requisiti posseduti dal Centro nel triennio precedente; numero di nuove diagnosi/anno e numero di pazienti in terapia e follow-up per il primo gruppo e la partecipazione a corsi di formazione per il quarto gruppo.

Per gli altri gruppi non si fa riferimento al periodo di valutazione. Per ogni gruppo vengono individuati i criteri specifici e indicato quanto incidono il gruppo e i singoli criteri, in termini di percentuale e di punti, nell'individuazione del Centro. I criteri individuati per l'assistenza, per la ricerca scientifica, a esclusione dell'indicatore "studi in corso sull'argomento" che non viene considerato, e per la didattica, sono fondamentalmente gli stessi di quelli identificati dalla Regione Abruzzo.

Nel Decreto viene indicato che deve essere soddisfatto almeno il 75% dei criteri affinché il Centro possa essere individuato come Centro prescrittore.

Nel Riquadro 3 sono riportati gli indicatori adottati e i relativi pesi. Con DCA n.164/2017 (7), con DCA n. 164/2018 (8) e successivo aggiornamento, e con Nota Prot. Nr. 336746 dell'8/10/2018, sono stati individuati 10 Centri Prescrittori e 13 Unità Operative.

RIQUADRO 3

Regione CALABRIA

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

(allegato 1 del DCA n. 164/2017)

Criteri di Assistenza (incide per il 65%)

- Numero medio di almeno 5 nuove diagnosi/anno ovvero 15 nuove diagnosi nell'ultimo triennio **(criterio non valido per le nuove candidature) (15 punti)**;
- Numero minimo di 20 pazienti in terapia e follow-up negli ultimi tre anni **(criterio non valido per le nuove candidature) (20 punti)**;
- Personale medico e paramedico dedicato **(formazione documentata) (10 punti)**;
- Un Servizio di Auxo-Endocrinologia dotato di strumentazione adeguata per effettuare valutazioni cliniche **(bilancia e statimetro di Harpenden) (10 punti)**;
- Un laboratorio di riferimento per dosaggi ormonali (dosaggi di GH, IGF1, IGFBP-3) in possesso dei requisiti di accreditamento certificati dalle DMP o in possesso di certificazione ISO 9001 **(10 punti)**.

Criteri di Ricerca Scientifica (incide per il 10%)

- Produzione scientifica relativa all'ambito endocrinologico (con particolare riferimento alle problematiche inerenti la crescita) e ad argomenti correlati (7,5 punti);
- Numero di partecipazioni a studi clinici sperimentali nazionali ed internazionali (2,5 punti).

Criteri di Didattica (incide per il 10%)

- Organizzazione di convegni o corsi di formazione destinati a personale medico, tecnico ed infermieristico su temi specifici di endocrinologia ed accreditati ECM (7,5 punti);
- Partecipazione come docenti a corsi di formazione destinati a personale medico, tecnico ed infermieristico su temi specifici di endocrinologia ed accreditati ECM **(2,5 punti)**.

Criteri di Formazione (incide per il 15%)

- Partecipazione a corsi di formazione accreditati ECM destinati a personale medico come discenti nell'ultimo triennio **(10 punti)**;
- Partecipazione a corsi di formazione accreditati ECM destinati a personale tecnico ed infermieristico come discenti nell'ultimo triennio **(5 punti)**.

Si precisa che deve essere soddisfatto almeno il 75% dei criteri.

Regione Lombardia

La Regione Lombardia ha definito i criteri di inclusione, collocandosi dal III gruppo al gruppo IA. Dai contatti intercorsi con la Regione Lombardia è emerso che, a fronte delle richieste pervenute alla Regione Lombardia da parte di Centri che chiedevano l'inserimento nell'elenco dei Centri specialistici autorizzati per la diagnosi e predisposizione del piano terapeutico per ormone della crescita, la Commissione ha ricevuto dalla Regione Lombardia l'incarico di produrre una relazione contenente criteri che dovevano essere soddisfatti per l'accREDITAMENTO dei Centri prescrittori l'ormone della crescita in età pediatrica, al fine di uniformare le procedure autorizzative.

In data 5 ottobre 2017 la Commissione Regionale ha redatto un documento interno nel quale vengono indicati i requisiti necessari a un Centro per essere riconosciuto come Centro prescrittore in età pediatrica. Tale documento non è vincolante per Regione Lombardia, in quanto non tiene conto della distribuzione geografica e della numerosità dei Centri (Riquadro 4).

I criteri sono stati delineati sulla base criteri proposti dalle Società Scientifiche Internazionali (ESPE ed *Endocrine Society*).

I requisiti necessari sono rappresentati da tre gruppi di criteri (professionali, strumentali/strutturali, organizzativi). Non è specificato per quanto incidano ogni gruppo e i singoli criteri, in termini di punti o percentuali, nell'individuazione del Centro.

Per il primo gruppo (criteri professionali) i Centri devono garantire specialità pediatrica ed endocrinologica acquisite negli anni, team multidisciplinare; numero di almeno 18 nuove diagnosi per i Centri in fase accreditamento; numero di almeno 20 pazienti in trattamento nell'ultimo triennio.

Per il secondo gruppo (criteri strumentali/strutturali) il Centro deve garantire la dotazione strumentale e di laboratorio dell'ambulatorio di auxo-endocrinologia, laboratori di riferimento per dosaggi ormonali e per le analisi molecolare e citogenetica con certificazione ISO (*International Organization for Standardization*); la disponibilità per l'azienda di strutture per studi di *imaging*.

Per il terzo gruppo (criteri organizzativi) sono valutate l'organizzazione ambulatoriale e l'attività di monitoraggio.

Con la nota G1.2016.0002079 del 21/1/2016 sono stati individuati 29 Centri e 45 UO autorizzati alla prescrizione del GH.

RIQUADRO 4

Regione LOMBARDIA

Criteri proposti dalla Commissione Regionale per l'accreditamento dei Centri prescrittori l'ormone somatotropo/ormone della crescita (GH) in età pediatrica (documento interno)

Criteri professionali

1. Struttura Ospedaliera o Universitaria con la presenza di una o più figure con le seguenti caratteristiche:
 - specialità in pediatria e competenza endocrinologica acquisita negli anni;
 - specialità in endocrinologia e competenza pediatrica acquisita negli anni;L'esperienza in endocrinologia dell'età dello sviluppo deve essere dimostrata con: curriculum formativo, partecipazione a corsi di aggiornamento, pubblicazioni, esperienza nel trattamento con ormone della crescita, ecc.
2. Disponibilità di un team multidisciplinare integrato (neuroradiologo, radiologo, genetista, neurochirurgo, psicologo con esperienze pediatriche in tali problematiche, neuroftalmologo, endocrinologo dell'adulto con documentata esperienza nella patologia di cui alla nota AIFA 39, a cui transitare i giovani pazienti)
3. Personale infermieristico qualificato (con esperienza)
4. Numero di almeno 18 nuove diagnosi di pazienti di cui alla Nota 39 poste negli ultimi 3 anni per i Centri in fase di accreditamento; numero di almeno 20 pazienti di cui alla Nota 39 trattati negli ultimi 3 anni nei Centri già accreditati

Criteri strumentali / strutturali

1. Ambiente dedicato e adatto ad una popolazione pediatrica
2. Ambulatorio di auxo-endocrinologia dedicato alla "patologia della crescita" dotato di statimetri di precisione, carte di crescita, software per il calcolo dei parametri
3. Ambiente dedicato alla esecuzione di test funzionali (DH/MAC)
4. Laboratorio di riferimento per dosaggi ormonali, certificato
5. Laboratorio di riferimento per analisi molecolare e citogenetica, certificato
6. Strutture per studi di *imaging* (inclusa RMN) nell'ambito dell'Azienda
7. Aderenza ai protocolli di diagnosi e follow-up per patologia (coerenti con la documentazione regionale/nazionale)

Criteri organizzativi

1. Organizzazione ambulatoriale che preveda primo accesso e attività di monitoraggio del regolare accesso ai controlli (follow-up, controllo semestrale).

Regione Marche

La Regione Marche, con DGR n. 1119/2017 (9) ha ridefinito i criteri e le modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori dell'ormone somatotropo, revocando il DGR n. 563/2014 (10), collocandosi nel gruppo IA.

Nell'allegato A della DGR n. 1119/2017 (9) sono riportati i criteri di individuazione per l'età evolutiva per il triennio 2013-2016 (Riquadro 5A) e nell'allegato B sono riportati i criteri di individuazione per l'età di transizione (dal raggiungimento della statura definitiva) e per l'età adulta (Riquadro 5B).

Rispetto alla precedente DGR, le definizioni/ridefinizioni dei criteri hanno riguardato:

- introduzione del criterio di esclusione rappresentato dal numero di pazienti in terapia/anno minore di 10;
- individuazione dei criteri per l'età di transizione e per l'età adulta;
- ridefinizione, per quanto riguarda l'età evolutiva, dei gruppi di criteri, passando dai precedenti quattro gruppi agli attuali tre, unificando i criteri di didattica e di ricerca scientifica;
- introduzione del punteggio minimo di 51 punti per l'individuazione come Centro prescrittore.

RIQUADRO 5A

Regione MARCHE

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

(Allegato A della Deliberazione della Giunta Regionale n. 1119 del 2 ottobre 2017)

Criterio di esclusione: Numero di pazienti/anno minore di 10

1. Criteri di assistenza (massimo 75 punti)

- Numero diagnosi nel quadriennio 2013 -2016 (massimo 15 punti)
- Numero di pazienti in terapia nel quadriennio 2013 -2016 (massimo 20 punti)
- Numero personale medico dedicato (massimo 10 punti)
- Numero personale infermieristico dedicato (massimo 10 punti)
- Strumentazione a disposizione (massimo 10 punti)

2. Criteri di didattica e di Ricerca Scientifica (massimo 15)

- Numero di pubblicazioni su riviste indicizzate su Medline relative all'argomento nel periodo 2007-2016 (massimo 5 punti)
- Numero di partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali nel periodo 2007-2016 (massimo 5 punti)
- Numero di partecipazione a corsi come docenti nel periodo 2007-2016 (riferiti esclusivamente al personale medico (massimo 5 punti)

3. Criteri di formazione (massimo 10 punti)

- Numero di partecipazioni a corsi di formazione come discenti nel periodo 2007-2016 (riferiti al personale medico (massimo 5 punti)
- Numero di partecipazioni a corsi di formazione come discenti nel periodo 2007-2016 (riferiti al personale infermieristico (massimo 5 punti)

Il punteggio massimo attribuibile alla compilazione della *check-list* è pari a 100 punti; un Centro sarà autorizzato se raggiungerà un punteggio pari almeno a 51 punti.

La valutazione dei criteri dell'età evolutiva viene effettuata per il primo gruppo sui requisiti posseduti dal Centro nel quadriennio precedente mentre per gli altri gruppi l'analisi è effettuata sui dieci anni precedenti. Per ogni gruppo vengono individuati i criteri specifici e indicato quanto

il gruppo e i singoli criteri incidono, in termini di punti, nell'individuazione del Centro. I criteri individuati per l'assistenza e la ricerca scientifica sono fondamentalmente gli stessi di quelli identificati dalla Regione Abruzzo, mentre per la didattica i criteri si riferiscono al solo personale medico e per la formazione vengono valutati il numero di partecipazioni a corsi di formazione come discenti sia dei medici sia del personale infermieristico.

I requisiti necessari su cui si basa l'individuazione dei Centri prescrittori nell'età adulta e nell'età di transizione, sono rappresentati da tre gruppi di criteri (criteri di assistenza, di ricerca scientifica, di didattica-formazione) e non vengono definiti a differenza dei criteri individuati per l'età evolutiva, il periodo di analisi.

Per ogni gruppo, vengono individuati i criteri specifici e indicato quanto incidono, in termini di punti, nell'individuazione del Centro il gruppo e i singoli criteri. I criteri riguardano la capacità assistenziale, la ricerca scientifica e la didattica.

I criteri individuati per l'assistenza, sono simili a quelli individuati dalla Regione Abruzzo e Toscana per l'età evolutiva (Riquadro 5B).

RIQUADRO 5B

Regione MARCHE

Requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori di GH nell'età di transizione (dal raggiungimento della statura definitiva) e nell'età adulta

(Allegato B della Deliberazione della Giunta Regionale n. 1119 del 2 ottobre 2017)

Criterio di esclusione: Numero di pazienti/anno minore di 10

1. Criteri di assistenza (85 punti)

- Struttura operativa di endocrinologia certificata dalla Direzione Sanitaria (20 punti)
- Attività ambulatoriale endocrinologica costante e continuativa svolta da medico specialista in endocrinologia (20 punti)
- Personale medico e infermieristico qualificato (15 punti) - Percorso diagnostico dedicato "formalizzato" (15 punti)
- Percorso diagnostico dedicato "formalizzato" (15 punti)
- Disponibilità nell'azienda di strutture per studi di *imaging* (15 punti)

2. Criteri di ricerca scientifica (10 punti)

- Pubblicazioni su riviste indicizzate su MedLine relative all'argomento (5 punti)
- Partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali (5 punti)

3. Criteri didattico-formativi (5 punti)

- Organizzazione di convegni o eventi formativi dedicati al training del personale medico, infermieristico e tecnico su temi relativi all'endocrinologia

Il punteggio massimo attribuibile alla compilazione della *check-list* è pari a 100 punti; un Centro sarà autorizzato se raggiungerà un punteggio pari almeno a 51 punti.

La DGR n. 1119/2017 (9) riporta, inoltre, la modalità di prescrizione dell'ormone somatotropo:

- i Centri prescrittori autorizzati operanti nella Regione Marche sono tenuti a inserire tutti i pazienti in trattamento con l'ormone somatotropo nel RNAOC predisposto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). La prescrizione dell'ormone somatotropo, con onere a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR), è vincolata alla redazione di un Piano Terapeutico (PT) generato a seguito di registrazione delle prescrizioni nel RNAOC;

- i PT devono essere trasmessi dal clinico prescrittore al servizio farmaceutico territoriale di competenza per residenza dell'assistito;
- l'Azienda Sanitaria Unica Regionale, ovvero il Servizio Farmaceutico di competenza dell'assistito, deve effettuare l'autorizzazione alla prescrizione della terapia a carico del SSR per i pazienti afferenti a Centri autorizzati di altre regioni che non si avvalgono direttamente del RNAOC e che, pertanto, non dispongono di un PT conforme al modello adottato dalla Regione Marche.

Con Decreto del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria (ARS) n. 48 del 27 luglio 2018 "Determina AIFA 29/07/2010 - nota 39 – Istituzione della nuova Commissione Regionale dell'Ormone Somatotropo" sono stati individuati 9 Centri e 14 UO autorizzati alla prescrizione del GH.

Regione Puglia

La Commissione Regionale per il GH, con Determinazione Dirigenziale n. 165 del 24 maggio 2010, ha individuato i criteri di autorizzazione dei Centri prescrittori del GH e li ha modificati con la Determina Dirigenziale n. 250 del 22 luglio 2015 "Modifica dei criteri di individuazione dei Centri di prescrizione dell'ormone Somatotropo GH", collocandosi nel gruppo IA.

In sintesi le modifiche apportate e/o introdotte sono rappresentate dall'individuazione di:

- Centri inseriti in una Unità Operativa Ospedaliera o Distrettuale (nel precedente DD venivano individuati i Centri inseriti in una Unità Operativa Complessa di Presidio Ospedaliero);
- Centri per l'età pediatrica-adolescenziale (nel precedente DD venivano individuati i Centri per l'età evolutiva).

Inoltre, è stato inserito l'obbligo di registrazione dei pazienti in trattamento con GH nel RNAOC, di effettuare le prescrizioni utilizzando il registro RNAOC e il sistema Informativo regionale Edotto e di riportare nella scheda di eleggibilità di Edotto il numero di iscrizione del paziente elaborato dal registro RNAOC.

Rimane la necessità di individuare almeno un Centro di riferimento per tipologia (bambini/adulti) per ogni provincia ma non si è ritenuto necessario confermare, qualora ciò non fosse possibile, di derogare al criterio del numero minimo dei pazienti in trattamento.

Nella Tabella 5 vengono riportati i criteri individuati con le predette delibere e in evidenza le modifiche di interesse.

Per quanto riguarda la modalità di valutazione dell'operato dei Centri, con la collaborazione dell'ISS per l'elaborazione dei dati relativi al RNAOC, si procede annualmente alla verifica della spesa relativa all'utilizzo delle specialità medicinali con rapporto costo/efficacia favorevole. A tal proposito con DGR n.276/2019 (11) è stato disposto, anche in ragione dell'Accordo Quadro Regionale indetto da Innovapuglia di cui all'appalto specifico n. 4, che, per tutti i pazienti *naïve* da avviare al trattamento con somatropina, i medici operanti presso i Centri autorizzati devono conformare i loro comportamenti prescrittivi all'utilizzo di:

- farmaco a minor costo posizionato al 1° posto (Nutropin AQ) nella graduatoria dei vincitori;
- altro farmaco a basso costo tra quelli posizionato al 2° o al 3° posto dei vincitori dell'Appalto n. 4 in caso di documentata motivazione clinica da riportare sul PT Edotto che ne giustifichi la scelta in deroga.

Per la Regione Puglia sono stati accreditati all'utilizzo della piattaforma web 14 Centri con 20 UO individuati con la Determina Dirigenziale n. 39 del 01/02/2017.

Tabella 5. Criteri di autorizzazione individuati con le Determinazioni Dirigenziali 165/2010 e 250/2015 (in grassetto le modifiche apportate nel DD del 2015 rispetto al 2010)

DD n. 165 del 24 maggio 2010	DD n. 250 del 22 luglio 2015
I Centri devono essere inseriti in una Unità Operativa Complessa di Presidio Ospedaliero , dotato di specifico laboratorio per analisi ormonali relative alla patologia del deficit di GH.	I Centri devono essere inseriti in una Unità Operativa Ospedaliera o Distrettuale che deve essere dotata di specifico laboratorio per analisi ormonali relative alla patologia del deficit di GH.
I Centri per l'età evolutiva devono essere inseriti in una Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e/o Pediatria , con la presenza di uno specialista in pediatria ed endocrinologia o in pediatria, e il Centro deve avere documentata attività clinica nell'ultimo quinquennio, con almeno 15 pazienti in età pediatrica-adolescenziale in trattamento.	Centri per l'età pediatrica-adolescenziale devono assicurare la presenza di uno specialista in pediatria ed endocrinologia o in pediatria con documentata esperienza in endocrinologia pediatrica e il Centro deve avere documentata attività clinica nell'ultimo quinquennio, con almeno 15 pazienti in età pediatrica-adolescenziale in trattamento con l'ormone della crescita, iscritti nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'ormone della Crescita (RNAOC) .
I Centri per adulti devono essere inseriti in una Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e/o Medicina Interna , in presenza di uno specialista di endocrinologia e malattie del ricambio e il Centro deve avere documentata attività clinica nell'ultimo quinquennio, con almeno 10 pazienti in trattamento.	I Centri per adulti il Centro devono assicurare la presenza di almeno uno specialista in endocrinologia o in specializzazioni equipollenti , come previsto dal Decreto Ministeriale 31 gennaio 1998 e suoi e il Centro deve avere documentata attività clinica nell'ultimo quinquennio, con almeno 10 pazienti in trattamento, iscritti nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'ormone della Crescita (RNAOC) .
	Tutte le prescrizioni dell'ormone somatotropo devono essere effettuate utilizzando il registro RNAOC e il sistema Informativo regionale Edotto. Il numero di iscrizione del paziente elaborato dal registro RNAOC deve essere riportato nella scheda di eleggibilità del paziente presente sul Sistema informativo regionale Edotto.
Si ritiene ottimale individuare almeno un Centro di riferimento per tipologia (bambini/adulti) per ogni provincia e, nel caso ciò non fosse stato possibile , si è riservata l' opportunità di derogare al criterio del numero minimo dei pazienti in trattamento , al fine di garantire una omogenea distribuzione dei pazienti su tutto il territorio regionale.	Al fine di garantire una capillare assistenza ai pazienti affetti da deficit dell'ormone GH, si ritiene ottimale individuare almeno un Centro di riferimento per tipologia (bambini/adulti) per ogni provincia.

Regione Toscana

La regione Toscana, non ha revisionato i criteri di inclusione, pertanto restano in vigore quelli individuati in precedenza con Prot. n. AOOGR/123691/Q.090.45.10 del 15 maggio 2014 collocandosi nel gruppo IA.

Con predetta nota la Commissione Regionale GH ha definito i criteri e le modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori per l'età evolutiva e per l'età adulta sulla base dei criteri utilizzati dalla ESPE riportati nella ricognizione effettuata dal RNAOC nel 2014 (4).

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

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

Nel Riquadro 6A sono riportati i requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori di GH in età evolutiva per la Regione Toscana.

RIQUADRO 6A

Regione TOSCANA

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

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

1. Criteri di assistenza

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

2. Criteri di ricerca scientifica

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

3. Criteri didattico-formativi

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

Per l'età adulta, i criteri sono gli stessi di quelli dell'età evolutiva a eccezione dei criteri riguardanti l'assistenza che non includono il numero di diagnosi e di pazienti in terapia, sostituiti dalla valutazione dell'attività del Centro, che deve essere costante e continuativa e svolta da medici specialisti in endocrinologia (Riquadro 6B).

RIQUADRO 6B

Regione TOSCANA

Requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori di rGH per età adulta

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

1. Criteri di assistenza

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

2. Criteri di ricerca scientifica

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

3. Criteri didattico-formativi

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

Successivamente, sulla base dei criteri individuati, la Regione toscana con Delibera n. 712 del 25 agosto 2014 "Individuazione dei Centri di Riferimento Regionali abilitati alla prescrizione dell'ormone somatotropo GH di cui alla Nota AIFA 39" e con la Delibera n. 1404/2017 (12) ha individuato i Centri e le UO autorizzate alla prescrizione della terapia con ormone somatotropo. A oggi sono accreditati all'utilizzo della piattaforma web 10 Centri e 17 UO.

Regione Veneto

La Commissione GH della Regione Veneto, in una riunione del 31 luglio 2018 ha ridiscusso i criteri di individuazione dei Centri prescrittori (Riquadro 7), condividendo i criteri proposti nel documento congiunto realizzato dalle istituzioni e dalle Società scientifiche coinvolte nella tematica del trattamento con ormone della crescita, e pubblicato nei Rapporti ISTISAN 17/9 (5), collocandosi così nel gruppo IB. La Commissione, considerando la riorganizzazione regionale che vede rafforzato il ruolo delle Aziende Sanitarie Locali (ASL) anche nella presenza di Centri, concorda nell'adottare i criteri diminuendo il peso della casistica a favore delle caratteristiche dei Centri come indicato anche nei Rapporti ISTISAN 17/9 (5).

Nel documento viene indicato che deve essere soddisfatto almeno il 100% dei criteri affinché il Centro possa essere individuato come Centro prescrittore. Per quanto riguarda le patologie rare di cui al DPCM del 12 maggio 2017 (13), i Centri per la prescrizione del GH rientrano tra quelli di riferimento già accreditati della rete delle malattie rare. La DGR n. 1451/2018 (14) ha confermato 9 Centri prescrittori e 13 UO precedentemente individuati con DGR n. 641/2013 (15) e confermati da successive DGR. Riguardo all'accreditamento alla piattaforma web del RNAOC, la Regione Veneto ha attivo un proprio registro locale e pertanto nessun UO/Centro risulta accreditato al RNAOC, mentre è stata attivato l'accreditamento per "Esaminatore Regionale".

RIQUADRO 7**Regione VENETO****Requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori***(documento riunione della Commissione Regionale del 31/07/2018)***1. Criteri di assistenza (massimo 60 punti)**

- a) Personale medico e paramedico qualificato (formazione documentata e esperienza maturata presso UO di endocrinologia/diabetologia pediatrica o dell'adulto) (10 punti)
- b) Servizio/ambulatorio di Auxo-Endocrinologia/endocrinologia dotato di tutta la strumentazione necessaria per effettuare valutazioni cliniche (bilancia, statimetro di Harpenden o similari, carte di riferimento) e laboratoristiche (dosaggi di GH, IGF1) (10 punti)
- c) Laboratorio di riferimento per dosaggi ormonali (10 punti)
- d) Attività ambulatoriale e di *Day Hospital/Day service* costante e continuativa (20 punti)
- e) Disponibilità nell'azienda di strutture per studi di *imaging* (indispensabile RM) (10 punti)

2. Numerosità della casistica (massimo 20 punti)

- a) Numero minimo di 30 pazienti in terapia o che hanno subito chirurgia ipofisaria negli ultimi 5 anni (20 punti)

3. Criteri di ricerca scientifica (massimo 18 punti)

- a) Pubblicazioni su riviste indicizzate relative al deficit di GH o disordini ipotalamoipofisari (almeno tre negli ultimi tre anni) (6 punti)
- b) Partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali (nel triennio precedente) (6 punti)
- c) Studi in corso sull'argomento (6 punti)

4. Criteri di didattica (12 punti)

- a) Organizzazione e/o partecipazione a convegni o corsi di formazione destinati a personale medico, tecnico e infermieristico su temi specifici di endocrinologia
- b) Programma attivo di transizione dei pazienti verso l'età adulta (10 punti)

Il punteggio minimo dovrebbe essere 100 punti.**Gruppo II**

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

Regione Emilia-Romagna

Rispetto alla precedente ricognizione effettuata nell'anno 2014 non sono stati modificati i criteri di accreditamento dei Centri prescrittori dell'ormone della crescita.

Pertanto, rimangono invariati, quali criteri di idoneità dei Centri abilitati alla prescrizione della somatotropina, quelli individuati con la Nota prot. 48157/BAS (24/07/1998), con la Circolare regionale n. 13 del 13 luglio 1999 e successive modifiche, con la Nota prot. 17467/BAS del 20 aprile 1999, con il DGR n. 1540 del 6 novembre 2006 e con la DGR n. 781/2011 del 9 giugno 2011.

Tra i criteri di idoneità individuati dalla Regione, quelli delineati con la DGR n. 781/2011 del 9 giugno 2011 e con la DGR n. 1540 del 2006 all'allegato 4 assumono particolare rilevanza.

Con il DGR n. 781/2011 vengono identificati come Centri, le strutture pubbliche segnalate dalle Aziende sanitarie caratterizzate dalla presenza di adeguate competenze, documentata esperienza e da una congrua numerosità dei casi trattati distinguendo tra:

- centri di riferimento, generalmente unità operative operanti in strutture pubbliche, specificatamente dedicate, con personale medico e infermieristico numericamente adeguato e dedicato a tempo pieno, ambienti riservati, strumentazione idonea alla completa diagnosi;
- centri delegati, generalmente ambulatori che esplicano attività durante un adeguato numero di giorni alla settimana, con possibilità di collaborazione e condivisione dell'attrezzatura con i Centri di riferimento, al fine di agevolare l'accesso e la fruibilità delle prescrizioni sul territorio in ragione delle peculiarità aziendali. Nel caso in cui le strutture pubbliche sia insufficienti ad assicurare l'accesso e la fruibilità delle prescrizioni possono essere individuati come Centri delegati anche le strutture private accreditate.

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

I Centri prescrittori sono proposti dalle Direzioni Sanitarie secondo le Aree Cliniche di pertinenza autorizzate dalla Commissione Regionale del Farmaco.

La Regione Emilia-Romagna individua le aree cliniche di pertinenza per la prescrizione di tali farmaci e i Centri abilitati alla loro prescrizione sulla base dei contenuti del prontuario terapeutico regionale. L'aggiornamento delle aree cliniche e dei Centri è stato realizzato secondo i criteri dettati dalla DGR n. 781/2011 e con il contributo della Commissione Regionale del farmaco e delle segreterie delle Commissioni terapeutiche di Area Vasta.

L'elenco dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH è composto da 18 Centri (15 di riferimento e 5 delegati) e 26 UO, dei quali 21 di riferimento e 5 delegati aggiornati agli allegati 1 e 2 con Determinazione n. 10325/2018 (16).

Regione Friuli Venezia Giulia

Rispetto alla precedente ricognizione effettuata nell'anno 2014 non sono stati modificati i criteri di accreditamento dei Centri prescrittori dell'ormone della crescita.

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

Successivamente l'elenco delle strutture è stato aggiornato da parte della Direzione centrale salute, integrazione sociosanitaria e politiche sociali, sulla base di nuove disposizioni da parte del Ministero della Salute ovvero da specifiche esigenze assistenziali rilevate sul territorio regionale al fine di valutare l'effettiva attività dei Centri Regionali. Nella ricognizione effettuata nel 2010 era emerso che solo 7 UO tra quelle individuate a livello regionale avevano effettuato diagnosi e redatto piani terapeutici nel corso del 2008 e del primo semestre 2009, relativamente alle indicazioni previste dalla Nota 39, confermandone con DRG n. 754/2010 (17) l'autorizzazione alla prescrizione. Tale DRG ha, inoltre, precisato che eventuali ulteriori nuovi Centri potranno essere individuati previa presentazione di specifica richiesta da parte degli enti del SSR, corredata da documentazione che comprovi le specifiche necessità assistenziali nonché le competenze necessarie.

I Centri accreditati alla piattaforma web del RNAOC sono 5, con 7 UO, individuati dalla DRG n. 754/2010 (17).

Regione Liguria

Rispetto alla precedente ricognizione effettuata nell'anno 2014 non sono stati modificati i criteri di individuazione dei Centri prescrittori dell'ormone della crescita, indicati con Deliberazione n. 459/2014 (18).

Tra i criteri determinati che la Regione ha individuato come requisiti che una struttura deve possedere e mantenere nel tempo per essere individuata quale "Centro di riferimento regionale" se ne riportano alcuni di particolare rilevanza:

- presenza delle competenze professionali specialistiche, con elevata qualificazione, per la diagnosi, la cura e il follow-up della patologia in oggetto;
- presenza di tecnologie adeguate e aggiornate;
- rilevanza dell'entità e della tipologia della casistica trattata nell'ultimo triennio, integrata, se possibile, da eventuale follow-up sugli esiti, rispetto all'entità della casistica di riferimento a livello regionale e, se del caso, nazionale, che dimostri il grado di attrazione nei confronti dei pazienti regionali o nazionali o comunque nell'ambito dell'area ottimale di riferimento;
- capacità di riduzione della mobilità passiva e capacità di attrazione da fuori Regione per la casistica in oggetto;
- presentazione di protocolli/procedure relativi alla presa in carico del paziente dei quali la struttura intende avvalersi nella sua qualità di "Centro di riferimento regionale o di area ottimale (Polo)" con particolare riferimento alla attivazione dei rapporti con i soggetti coinvolti nel percorso dei pazienti, medici di medicina generale, distretto territoriale competente, ASL, ecc. e alle iniziative formative/informative previste, comprensive degli obiettivi per l'ulteriore sviluppo dell'attività clinico-scientifica e per il miglioramento della qualità del servizio reso;
- presentazione di un modello di valutazione della propria attività attraverso indicatori specifici, da sottoporre annualmente all'ARS.

Alla piattaforma web del RNAOC sono accreditati 4 Centri e 4 UO, individuati dalla Regione con Decreto Dirigenziale n. 1297 del 5 luglio 1999 e successive modifiche e integrazioni.

Regione Molise

Dai contatti intercorsi con la Regione e dalle analisi della documentazione è emerso che ad oggi non sono stati ridefiniti specifici criteri e modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori per il GH, rimanendo pertanto invariata le modalità di individuazione degli stessi rilevata nell'analisi effettuata nel 2014 dal RNAOC.

Nella Determinazione Dirigenziale n. 2 del 18 febbraio 2015 (Determinazioni Dirigenziali n. 18/14, n. 21/14 e n. 22/14. Revisione rete Centri prescrittori), il Direttore del Servizio, ha recepito la proposta della Commissione consultiva per l'attività dei Centri prescrittori di revisione della rete dei Centri, formulata sulla base delle istanze dell'Azienda Sanitaria Regionale del Molise (ASReM), delle determinazioni assunte dall'AIFA nella specifica materia e del volume dell'attività esercitata e della congruità prescrittiva. Sono stati, quindi, aggiornati gli allegati A delle suddette Determinazioni dirigenziali e approvati gli allegati A1, A2, A3 recanti rispettivamente, A1 "Note AIFA con Piano Terapeutici (PT) - Centri prescrittori", A2 "Farmaci PHT con PT - Farmaci con PT - Centri prescrittori ASReM", A3 "Farmaci H e A (ex OSP 2) con PT - Centri prescrittori ASReM", che sostituiscono i precedenti.

Con la Determinazione del Direttore Generale n. 262/2016 (19), il Direttore del servizio ha preso atto delle risultanze della seduta del 07 aprile 2016 della Commissione consultiva per l'attività dei Centri prescrittori, in ordine all'aggiornamento degli allegati di cui alla Determinazione Dirigenziale n. 2/2015, a seguito dell'esame delle istanze pervenute dall'ASReM

e delle determinazioni assunte dall'AIFA nella specifica materia e del volume dell'attività esercitata e della congruità prescrittiva e ha recepito la proposta della Commissione consultiva per l'attività dei Centri prescrittori e approvato per l'effetto, gli allegati sub lett. A1, A2, A3, B, B1, C e C1-parti integranti e sostanziali del presente provvedimento; individua ed effettua la revisione dei Centri prescrittori del GH rispettivamente recanti:

- A1) "Note AIFA con PT - Centri prescrittori"
- A2) "Farmaci PHT con PT - Farmaci con PT - Centri prescrittori ASReM"
- A3) "Farmaci H e A (ex OSP 2) con PT - Centri prescrittori ASReM"
- B) "Farmaci PHT con PT - Farmaci con PT - Centri Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II"
 - B1) "Centri Fondazione di Ricerca e Cura Giovanni Paolo II, autorizzati alla diagnosi, al rilascio del PT e/o prescrizione a carico del SSN di farmaci H ed A (ex osp2) per la continuità assistenziale ospedale-territorio"
- C) "Farmaci PHT con PT - Farmaci con PT - IRCCS Neuromed"
 - C1) "Centri IRCCS Neuromed, autorizzati alla diagnosi, al rilascio del PT e/o prescrizione a carico del SSN di farmaci H ed A (ex osp2) per la continuità assistenziale ospedale-territorio."

Inoltre, ha decretato di approvare il documento tecnico (allegato A), proposto dal competente Servizio "Programmazione Servizi Territoriali, Attività Distrettuali, Medicina Generale e Politica del Farmaco", recante "Linee guida regionali per l'individuazione dei Centri specializzati alla formulazione della diagnosi ed alla prescrizione di farmaci con note AIFA, di farmaci del Prontuario Ospedale - Territorio (PHT) ed extra PHT con PT e di farmaci ex H OSP 2 riclassificati H e A", allegato sub. lett. D).

Alla piattaforma web del RNAOC sono accreditati 3 Centri con 4 UO, individuati in Allegato A1 della Determinazione del Direttore Generale n. 262/2016 (19).

Regione Sicilia

La Regione Sicilia, con il DA 314/2016 (20), ha approvato le linee guida regionali per l'individuazione dei Centri specializzati alla formulazione della diagnosi e alla prescrizione dei medicinali, revocando il DA n. 1912/2010 (21) con il quale sono stati ridefiniti i criteri.

I criteri ai quali l'Assessorato, compatibilmente all'organizzazione della rete ospedaliera regionale, si atterrà per l'individuazione dei Centri abilitati alla prescrizione dei medicinali insistenti nelle strutture di ricovero pubbliche e private accreditate della Regione siciliana sono elencati di seguito:

- a. Il numero dei Centri sarà valutato in base alla tipologia e alla prevalenza delle patologie da trattare. Per es. per malattie a bassa prevalenza o complessi esami multidisciplinari per la corretta diagnosi, potranno richiedere un numero di Centri prescrittori inferiore ad uno per provincia.
- b. Nel caso in cui i Centri siano individuati per "aree terapeutiche" (es. neurologia, cardiologia ecc.), la prescrizione potrà essere effettuata esclusivamente da clinici che operano all'interno delle Unità Operative riconducibili all'area individuata.
- c. Nel caso in cui i Centri siano inseriti nel contesto di specifiche reti assistenziali, le istanze dovranno pervenire, a firma del direttore generale, in conformità alla presente linea guida.
- d. Al fine di essere individuato quale Centro prescrittore, il Centro deve rispondere ai seguenti requisiti:
 - comprovata esperienza nella gestione della patologia oggetto del trattamento;
 - documentata qualità dei servizi erogati in termini di gestione clinica del paziente, organizzazione del Centro e attività di monitoraggio (follow-up del paziente, corretta gestione dei registri di monitoraggio);

- documentata attività del Centro nella diagnosi e cura della/e patologia/e trattate con gli standard di cura correnti, sia in regime di ricovero ordinario e/o di *day hospital* che in regime ambulatoriale; formale adozione dei PDTA regionali ove presenti (es. sclerosi multipla);
- numerosità di pazienti in trattamento per le singole patologie per le quali si richiede l'autorizzazione alla prescrizione del farmaco.

Per i Centri di nuova istituzione dovranno essere presentati i dati epidemiologici comprovanti la loro necessità, tenuto conto dei dati di incidenza e prevalenza delle patologie nel territorio regionale e dell'eventuale offerta assistenziale già presente nell'azienda sanitaria.

Inoltre, ai fini dell'identificazione dei Centri prescrittori dovranno essere presentati i dati inerenti i consumi e le iniziative volte a promuovere l'uso dei farmaci equivalenti e biosimilari a livello aziendale.

Nelle linee guida, alle quali si rimanda, sono definiti e delineati tra i requisiti necessari per l'individuazione dei Centri, la dotazione organica, la disponibilità di strumentazione e tecnologia, la dotazione strutturale, e l'approccio multidisciplinare.

A un anno dall'attivazione i Centri individuati dovranno fornire informazioni inerenti:

- a) pazienti trattati (distinti in *naïve* e follow-up);
- b) numero di segnalazioni di sospette reazioni avverse effettuate;
- c) completamento delle procedure di condivisione del rischio;
- d) dati inerenti all'utilizzo dei farmaci biosimilari nell'ambito delle categorie in cui sono presenti (es. Epo, GCSF, ecc.).

Ai fini del mantenimento dei Centri prescrittori saranno valutate anche le attività connesse alla farmacovigilanza, in riferimento alla segnalazione delle sospette reazioni avverse ai sensi della vigente normativa.

Successivamente, con il DDG n. 588/2018 (22), la Regione Sicilia ha provveduto all'aggiornamento dei Centri e dei Clinici abilitati alla prescrizione dei medicinali a base di GH, individuando 7 Centri e 8 UO attualmente accreditati all'utilizzo della piattaforma web.

Al fine di consentire la sorveglianza epidemiologica e lo stretto monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva delle terapie a base di GH, anche nell'anno 2018 è stato ribadito, a tutti i prescrittori, l'obbligo della registrazione dei pazienti nel RNAOC.

Valle d'Aosta

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

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

Il Centro è stato accreditato alla segnalazione della prescrizione dell'ormone somatotropo al RNAOC con provvedimento dirigenziale n. 3702/2018.

Gruppo III

Le Regioni e Province Autonome che si sono orientate sui requisiti minimi previsti dal DM del 1993 (1) sono Basilicata, Bolzano, Campania, Lazio, Piemonte, Sardegna, Trento e Umbria.

Regione Basilicata

Dai contatti intercorsi con la Regione e dalle analisi della documentazione è emerso che ad oggi non sono stati delineati specifici criteri e modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori per il GH, rimanendo pertanto invariata le modalità di individuazione degli stessi rilevata nell'analisi effettuata nel 2014 dal RNAOC e rimanendo la Regione collocata nel gruppo III.

La Regione ha stabilito i criteri seguendo il testo integrale del DM del 29 novembre 1993 (1) e della nota AIFA del 4 gennaio 2007 (23) e successive modifiche, come stabilito dalla Circolare della Regione Basilicata Prot. 200782/72AE del 2 novembre 2010.

La Regione ha confermato i Centri precedentemente individuati con DD n. 72 AE.2010/D563 del 21 luglio 2010 che coincidono con i 6 Centri e 7 UO accreditati alla piattaforma web del RNAOC.

Provincia Autonoma di Bolzano

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

La Provincia ha riconosciuto legalmente oltre 30 anni fa un solo Centro con Deliberazione provinciale del 24 novembre 2005, sulla base della abilità dimostrata, per il quale è stato richiesto l'accreditamento all'utilizzo della piattaforma web.

Regione Campania

Rispetto alla precedente ricognizione effettuata nell'anno 2014 non sono stati modificati i criteri di individuazione dei Centri prescrittori dell'ormone della crescita.

Pertanto rimane invariato, quale criterio di idoneità dei Centri abilitati alla prescrizione della somatotropina, quello individuato con DGRC n. 4633 del 8 agosto 1995 (24) di cui all'articolo 2 del DM del 1993, e nello specifico "la loro collocazione all'interno di Aziende Ospedaliere di rilievo nazionale e policlinici Universitari, specializzati nel trattamento degli ipostaturalismi ed effettivamente operanti a livello territoriale". Con la medesima Delibera la Giunta Regionale si riservava di concedere ulteriori autorizzazioni ad Aziende Ospedaliere di rilievo nazionale che intendessero candidarsi alla prescrizione dell'ormone somatotropo, previa effettuazione di attività da svolgersi con il tutoraggio di Centro già abilitato, per la durata di un anno e previa intesa con l'assessorato regionale alla Sanità.

Riguardo all'accreditamento alla piattaforma web del RNAOC, la Regione Campania ha attivo un proprio registro locale e non aderisce alla piattaforma web del RNAOC, anche se risultano accreditati 2 UO/Centri che hanno aderito alla fase di avvio sperimentale del registro.

I Centri e le UO attualmente autorizzati dalla regione sono 8 e 10 individuati con DGR n. 224/2007 (25).

La struttura di riferimento sede del Registro Regionale dell'Ormone Somatotropo è l'UOC Pediatria della Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" (ex Seconda Università di Napoli).

Regione Lazio

Rispetto alla precedente ricognizione effettuata nell'anno 2014 non sono stati modificati i criteri di individuazione dei Centri prescrittori dell'ormone della crescita.

Pertanto rimangono invariati i requisiti definiti con Determinazione n. G12190/2014 (26) e precisamente:

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

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

I Centri e le UO attualmente accreditati alla segnalazione della prescrizione dell'ormone somatotropo al RNAOC sono rispettivamente 9 Centri e 13 UO individuati con Determinazione G12190/2014 (27).

Regione Piemonte

Rispetto alla precedente ricognizione non sono stati modificati i criteri di individuazione dei Centri prescrittori dell'ormone della crescita.

La regione Piemonte con la DGR n. 317-30999 del 1° agosto 1989, coerentemente con gli indirizzi Ministeriali del Decreto del 1993 (1), ha stabilito i criteri da adottare per l'individuazione dei Centri autorizzati alla prescrizione della terapia con GH. Tali criteri sono: la territorialità, la presenza di attrezzature e di laboratorio e la specializzazione. Con tale DGR sono stati individuati i primi Centri prescrittori regionali. La DGR citata è stata nel tempo modificata/integrata. In tempi brevi la Commissione regionale ha intenzione di procedere a una verifica in merito all'attività dei Centri, al fine di eventuali modificazioni, attualmente sono autorizzati 10 Centri e 14 UO individuati con DGR n. 317-30999 del 1° agosto 1989.

Il registro locale è rimasto attivo fino al 2018 e nessun Centro/UO è stato accreditato al RNAOC.

Regione Sardegna

Rispetto alla precedente ricognizione effettuata nell'anno 2014 non sono stati modificati i criteri di individuazione dei Centri prescrittori dell'ormone della crescita.

La regione Sardegna si è orientata, in linea generale, sui requisiti minimi previsti dal DM del 1993 (1) che precisa che i Centri segnalati dovranno risultare idonei a effettuare i controlli clinici, auxologici e di laboratorio per monitorare i trattamenti su base semestrale ed in grado di trasmettere i dati ai registri regionali, nonché i relativi protocolli adottati.

Per questo motivo tutti i Centri individuati devono essere inseriti in una Unità Operativa strutturalmente correlata con presidi ospedalieri dotati di specifico laboratorio per analisi ormonali relative alla patologia del deficit GH.

I Centri per adulti sono individuati tra le Unità Operative Complesse o Strutture Semplici Dipartimentali di Endocrinologia e/o Medicina Interna (ed eventuali attività ambulatoriali correlate) che annoverano nel loro organico uno specialista del settore. Il Centro deve avere documentata attività clinica nell'ultimo quinquennio di almeno 10 pazienti in trattamento.

I Centri per l'età evolutiva sono stati individuati tra le Unità Operative Complesse o Strutture Semplici Dipartimentali di Endocrinologia e/o Pediatria (ed eventuali attività ambulatoriali correlate) che annoverano nel loro organico uno specialista del settore. Il Centro deve avere documentata attività clinica nell'ultimo quinquennio con almeno 10 pazienti in età pediatrico-adolescenziale in trattamento.

A seguito della Legge Regionale n. 23/2014 (27) e della Legge Regionale n. 17/2016 (28), che hanno avviato un riassetto istituzionale e organizzativo delle aziende sanitarie della Regione Sardegna, la Commissione ha provveduto a rimodulare i Centri prescrittori autorizzati. Dal 2018 i Centri regionali accreditati sono 4 e le UO 5.

Provincia Autonoma di Trento

Dai contatti intercorsi con la Provincia è emerso che è stato individuato un Centro con 2 UO accreditate alla prescrizione dell'ormone somatotropo, in base all'organizzazione provinciale: UO pediatria e UO medicina dell'Ospedale S. Chiara di Trento, per gli utilizzi rispettivamente nel bambino e nell'adulto, individuate con Determinazione del Dirigente n. 225 del 19 novembre 2004.

Regione Umbria

Dai contatti intercorsi con la Regione è emerso che non sono stati stabiliti criteri e modalità specifici per l'individuazione dei Centri prescrittori e l'individuazione viene effettuata con il provvedimento generale con cui vengono individuati i Centri prescrittori dei farmaci.

Con la DD n. 2244 del 7 marzo 2019 la regione Umbria ha provveduto all'aggiornamento dei Centri e dei Clinici abilitati alla prescrizione dei medicinali a base di GH, individuando 4 Centri e 7 UO attualmente accreditati all'utilizzo della piattaforma web.

Bibliografia

1. Italia. Ministero della Sanità. Decreto del 29 novembre 1993. Disposizioni volte a limitare l'impiego di specialità medicinali a base di ormone somatotropo. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 290 del 11 dicembre 1993.
2. Italia. Ministero della Sanità. Circolare n. 14 del 22 giugno 1994. Disposizioni applicative del Decreto Ministeriale 29 novembre 1993, concernente limitazioni all'uso di specialità medicinali a base di ormone somatotropo. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 165 del 16 luglio 1994.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
4. Agazio E, Pricci F. Criteri regionali di accreditamento dei Centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita. In Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015 (Rapporti ISTISAN. 15/31, p 29-48).
5. Pricci F, Panei P, Borraccino A, et al. A supporto delle Commissioni Regionali per il trattamento con ormone della crescita: i criteri regionali di accreditamento dei centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita. Documento congiunto. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli*

- Assuntori dell'Ormone della Crescita (2016)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/9). p. 34-41.
6. Regione Abruzzo. Decreto del Commissario ad acta n. 41 del 21 ottobre 2011. Disposizioni inerenti la prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla Nota AIFA 39 a favore di pazienti in età evolutiva. Requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori. *Bollettino Ufficiale della Regione Abruzzo* Anno XLII n. 68 del 11 novembre 2011 p.148.
 7. Regione Calabria. Dipartimento Tutela della Salute e Politiche Sanitarie. Decreto del Commissario ad acta n. 164 del 13 dicembre 2017. Approvazione dei Requisiti Minimi per l'Individuazione dei Centri Prescrittori dell'Ormone Somatotropo. *Bollettino Ufficiale Regione Calabria* n. 128 del 19/12/2017.
 8. Regione Calabria. Decreto del Commissario ad acta n. 164 del 6 agosto 2018. Revisione DCA n. 127/2015 - P.O. 2013-2015 - Programma 17.4.2 – Revisione centri autorizzati alla diagnosi e al rilascio di Piano terapeutico e dei centri autorizzati alla prescrizione di specifici principi attivi. Piano Operativo 2016-2018 -Piano 2.4.1.3, azione n.1. Disponibile all'indirizzo https://www.regione.calabria.it/website/portaltemplates/view/view_provvedimenti.cfm?6313; ultima consultazione il 15 ottobre 2019.
 9. Regione Marche. Deliberazione della Giunta Regionale n. 1119 del 02 ottobre 2017. Approvazione dei criteri e le modalità per la valutazione e l'individuazione dei centri prescrittori dell'ormone somatotropo (GH) nell'età evolutiva e nell'età adulta e la modalità di prescrizione del GH - Revoca della DGR n. 563 del 12 maggio 2014. *Bollettino Ufficiale Regione Marche* n. 107 del 13 ottobre 2017.
 10. Regione Marche. Deliberazione della Giunta Regionale n. 563 del 12 maggio 2014. “Disposizioni relative alla prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) e definizione dei criteri e delle modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori per l'età evolutiva”. Disponibile all'indirizzo: http://www.cer-sas.it/fpdb/DGR0563_14.pdf; ultima consultazione il 15 ottobre 2019.
 11. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale n. 276 del 15 febbraio 2019. Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva sui farmaci biotecnologici ad alto costo a base di Somatropina. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 30 del 18 marzo 2019.
 12. Regione Toscana. Delibera n. 1404 del 11 dicembre 2017. Individuazione Centri Specialistici per la diagnosi, il rilascio del piano terapeutico e/o la prescrizione di medicinali a carico del Servizio Sanitario Regionale. Aggiornamento delibera. *Supplemento al Bollettino Ufficiale della Regione Toscana - Parte Seconda* n. 1 del 3 gennaio 2018 - Supplemento n. 2.
 13. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 109 del 12 maggio 2017.
 14. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 1451 del 8 ottobre 2018. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico: aggiornamento e ricognizione - anno 2018. Centri privati autorizzati all'applicazione delle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA): rinnovo delle autorizzazioni alla prescrizione di farmaci della Nota AIFA 74. *Bollettino Ufficiale Regione Veneto* n. 104 del 19 ottobre 2018.
 15. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 641 del 7 maggio 2013. Elenco dei Centri prescrittori per l'impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione del Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo. *Bollettino Ufficiale della Regione Veneto* n. 45 del 28 maggio 2013.
 16. Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta Regionale n. 10325 del 27 giugno 2018. Aggiornamento dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci con piano terapeutico in coerenza con le decisioni della Commissione Regionale del Farmaco a maggio 2018. Disponibile

all'indirizzo <http://salute.regione.emilia-romagna.it/farmaci/centri-piano-terapeutico>; ultima consultazione il 15 ottobre 2019

17. Regione Friuli Venezia Giulia. Deliberazione della Giunta Regionale n. 754 del 21 aprile 2010. Individuazione dei Centri per la prescrizione dell'ormone somatotropo ai sensi della determina AIFA del 26.11.2009. *Bollettino Ufficiale della Regione Autonoma Friuli-Venezia Giulia* n. 18 del 5 maggio 2010.
18. Regione Liguria. Deliberazione n. 459 del 18 aprile 2014. Criteri per l'individuazione dei Centri di Riferimento di cui all'art. 2, comma 1, lett. s bis) della L.R n. 41 del 7 dicembre 2006. "Riordino del Servizio Sanitario Regionale." Atti di Giunta. Disponibile all'indirizzo <http://iterg.regione.liguria.it/InstraAtti.asp>. Ultima consultazione 15 ottobre 2019.
19. Regione Molise. Direzione Generale per la Salute. Determinazione del Direttore Generale n. 262 del 22 dicembre 2016. Oggetto: Determinazione Dirigenziale n. 2 del 18 febbraio 2015. Revisione rete centri prescrittori e approvazione direttiva ad ASREM. *Bollettino Ufficiale della Regione Molise* n. 51 del 31 dicembre 2016.
20. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale n. 314 del 1 marzo 2016. Approvazione delle linee guida regionali per l'individuazione dei Centri specializzati alla formulazione della diagnosi e alla prescrizione dei medicinali. *Gazzetta Ufficiale Della Regione Siciliana - Parte I* n. 11 del 11 marzo 2016.
21. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale n. 1912 del 26 luglio 2010. Criteri per l'individuazione e/o l'autorizzazione al mantenimento dei Centri prescrittori dei farmaci H. *Gazzetta Ufficiale della Regione Sicilia Parte I* n. 38 del 27 agosto 2010.
22. Regione Sicilia. Decreto Dirigente Generale n. 588 del 13 aprile 2018. "Aggiornamento dei Centri e dei Clinici abilitati alla prescrizione dei medicinali a base di ormone della crescita". *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana - Parte I* n. 20 del 4 maggio 2018.
23. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 7 del 10 gennaio 2007.
24. Regione Campania. DGRC n. 4633 dell'8 agosto 1995. *Bollettino Ufficiale della Regione Campania* n. 24 del 29 aprile 1996.
25. Regione Campania. Giunta Regionale - Seduta del 21 dicembre 2007 - Deliberazione n. 2246 - Area Generale di Coordinamento n. 20 - Assistenza Sanitaria - Rete Regionale Centri prescrittori. Determinazione AIFA 4.01.2007 e successive - DGRC n.1641 del 18.11.2005. Modifiche e Integrazioni. *Bollettino Ufficiale della Regione Campania* n. 3 del 21 gennaio 2008.
26. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione n. G12190 del 29 agosto 2014. Trattamento con ormone somatotropo (GH): linee di indirizzo ed aggiornamento dell'elenco delle strutture autorizzate. *Bollettino Ufficiale della Regione Lazio* n. 72 del 9 settembre 2014.
27. Regione Sardegna. Legge Regionale n. 23 del 17 novembre 2014. Norme urgenti per la riforma del sistema sanitario regionale. Modifiche alle leggi regionali n. 23 del 2005, n.10 del 2006 e n.21 del 2012. *Bollettino Ufficiale della Regione Sardegna* n. 55 del 20 novembre 2014.
28. Regione Sardegna. Legge Regionale n. 17 del 27 luglio 2016. Istituzione dell'Azienda per la tutela della salute (ATS) e disposizioni di adeguamento dell'assetto istituzionale e organizzativo del servizio sanitario regionale. Modifiche alla legge regionale 28 luglio 2006, n. 10 (Tutela della salute e riordino del servizio sanitario della Sardegna. Abrogazione della legge regionale 26 gennaio 1995, n. 5) e alla legge regionale 17 novembre 2014, n. 23 (Norme urgenti per la riforma del sistema sanitario regionale). *Bollettino Ufficiale della Regione Sardegna - Parte I e II* n. 37 del 11 agosto 2016.

Allegato al capitolo

Normative delle Regioni/Province Autonome (PA) per l'individuazione dei criteri di autorizzazione e di individuazione dei Centri prescrittori nel rispetto dei criteri adottati

Regione/PA	Normativa di individuazione dei criteri	Normativa di individuazione dei Centri prescrittori nel rispetto dei criteri adottati
Abruzzo	DCA 41 (21/10/2011)	DGR 8/148 (11/9/2012) DC 76/2011 Determina DPF003/7 (26/8/2015), Nota Prot. 139982119 (10/5/2019), Nota Prot. 53832 (20/2/2019)
Basilicata	Circolare Regione Basilicata Prot. 200782/72AE (2/11/2010)	DD 72 AE.2010/D563 (21/7/2010)
Bolzano	Non sono stati stabiliti specifici criteri e modalità	Deliberazione (24/11/2005)
Calabria	DCA 164 (13/12/2017)	DD 15622 (27/10/2008) DGR 12420 (4/10/2011) Suppl. straordinario 4, Parte I e II (15/11/2011) DCA 164 (13/12/2017), DCA 164 (6/8/2018), Nota Prot. 336746 (08/10/2018)
Campania	DGRC 4633 (8/8/1995)	DGR 2246 (21/12/2007)
Emilia-Romagna	Nota Prot. 48157/BAS (24/7/1998) Circolare regionale 13 (13/7/1999) Nota Prot. 17467/BAS (20/4/1999) DGR 1540 (6/11/2006) REG PG 211406 (12/9/2008) DGR 781 (9/6/2011)	Determinazione 16231 (6/12/2013) DGR 10325 (27/6/2018)
Friuli Venezia Giulia	Nota Prot. 7137 (31/12/1998)	DRG 754 (21/4/2010)
Lazio	Determinazione G12190 (29/8/2014)	Determinazione G12190 (29/8/2014)
Liguria	Deliberazione 459 (18/4/2014)	DD 1297 (5/7/1999)
Lombardia	Documento interno (5/10/2017)	Determinazione H1.2007.0003600 (24/1/2007) Precisioni e integrazione alla nota G1.2016.0002079 (21/1/2016)
Marche	DGR 563 (12/5/2014) DGR 1119 (2/10/17)	GR 11566/ARS/ASF/P (24/11/2014) Decreto Direttore ARS 48 (27/7/2018)
Molise	DD 2 (18/2/2015) Determinazione Direttore Generale 262 (22/12/2016)	DD 2 (18/2/2015) Determinazione Direttore Generale 262 (22/12/2016)
Piemonte	DGR 317-30999 (1/8/1989)	DGR 317-30999 (1/8/1989) DGR (12/11/2002) DGR 14-5609 (2/4/2007)
Puglia	DD 165 (24/5/2010) DD 250 (22/7/2015)	DD 208 (2/9/2011) DD 39 (1/2/2017)
Sardegna	Non sono stati stabiliti specifici criteri e modalità	Direttiva RSA Prot. 41602/5 (17/11/2004) Direttiva RSA Prot. 2701/3 (20/1/2006), Direttiva RSA Prot. 17642/3 (26/7/2007), Documento Commissione
Sicilia	Decreto 1912 (26/7/2010) DA 0804711 (3/5/2011) DA 314 (1/3/2016)	DA 01766/11 (21/9/2011) Decreto 2129 (18/12/2014) DDG 588 (13/4/2018)
Toscana	Prot. AOOGR/123691/Q.090.45.10 (15/5/2014)	Delibera 712 (25/8/2014) Delibera 1404 (11/12/2017)
Trento	Non sono stati stabiliti specifici criteri e modalità	DD 225 (19/11/2004)
Umbria	Non sono stati stabiliti specifici criteri e modalità	DGR 3930 (30/5/1989) e 4093 (15/7/1998) DD 5633 (25/6/2003), DD 2244 (7/3/2019)
Valle d'Aosta	Provvedimento dirigenziale 2858 (28/7/2014)	Provvedimento dirigenziale 2858 (28/7/2014) Provvedimento dirigenziale 3702 (3/7/2018)
Veneto	DGR 641 (7/5/2013)	DGR 641 (7/5/2013), DGR 754 (14/5/2015), DGR 1451 (8/10/2018)

DA: Decreto Assessoriale; DC: Decreto Commissariale; DCA: Decreto del Commissario ad acta; DD: Determinazione Dirigenziale; DDG: Decreto Dirigente Generale; DGR: Deliberazione Giunta Regionale; DGRC: Deliberazioni della Giunta Regione Campania

SECONDA PARTE
Commissioni Regionali per il GH

SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON GH AL REGISTRO NAZIONALE WEB E LE UNITÀ OPERATIVE REGIONALI

Daniela Rotondi, Flavia Pricci

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

Come premessa ai contributi delle Commissioni Regionali per il GH (*Growth Hormone*) pubblichiamo le attività delle Unità Operative (UO) accreditate al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) e le segnalazioni di prescrizione sulla base delle regioni di residenza.

Nella Tabella 1 sono indicati il numero di soggetti e visite segnalati, cioè correttamente spediti, fino a dicembre 2018 attraverso l'applicativo web del RNAOC sulla base delle regioni di residenza. Il numero totale di soggetti e visite risulta inferiore ai totali descritti per Centro/UO in quanto mancano alcune schede di residenza, per le quali si attendono le integrazioni da parte delle UO. Sono, inoltre, conteggiati soggetti di regioni che non afferiscono al RNAOC in quanto inseriti da UO di altre regioni che, a loro volta, aderiscono alla piattaforma web.

Tabella 1. Soggetti trattati e visite come segnalati al RNAOC web a dicembre 2018, suddivisi in base alla regione di residenza

Regione di residenza	Soggetti (n.)	Visite (n.)
Abruzzo	577	2570
Basilicata	66	194
Calabria	186	542
Campania	29	106
Emilia-Romagna	636	2283
Friuli Venezia Giulia	121	344
Lazio	106	361
Liguria	166	251
Lombardia	305	1041
Marche	857	4092
Molise	154	591
Piemonte	10	13
Puglia	2060	8642
Sardegna	170	943
Sicilia	707	1807
Toscana	80	272
Trentino-Alto Adige	135	187
Umbria	225	1581
Valle d'Aosta	0	0
Veneto	44	196
Totale	6634	26016

In grigio le regioni che non aderiscono all'applicativo web del RNAOC

La Tabella 2 riporta nel dettaglio il numero di soggetti e visite segnalati, cioè correttamente spediti, fino a dicembre 2018 attraverso l'applicativo web del RNAOC da Centri e UO suddivise per regione. Le UO rappresentano le unità cliniche di visita dei pazienti e fanno riferimento alla struttura di appartenenza, per cui per ogni struttura possono essere presenti più UO. I Centri e le

UO preceduti da xxx (in corsivo) sono stati disabilitati su richiesta della regione; i Centri preceduti da ISS sono riferiti a inserimenti da parte dell'amministratore del sistema.

Tabella 2. Segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative al RNAOC web, suddivise per regione

REGIONE/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
ABRUZZO	716	2984
ASL Teramo-PO di Atri	104	697
UOC di Pediatria e Neonatologia-CRRANP	95	688
UOD di Endocrinologia	9	9
PO di Chieti	313	1128
Clinica Pediatrica	313	1128
PO di L'Aquila	197	614
Centro delle basse stature endocrine e da sindromi rare	197	614
PO di Pescara	13	30
Ambulatorio di Auxologia ed Endocrinologia-Pediatria Medica	13	30
PO di Teramo	8	17
UOC di Pediatria	8	17
PO di Avezzano	81	498
Centro di Auxoendocrinologia	81	498
BASILICATA	60	142
AS Potenza-Lagonegro	7	51
UO di Pediatria	7	51
AS Potenza-Maratea	1	1
UO di Endocrinologia	1	1
AS Potenza-Poliambulatorio Madre Teresa di Calcutta	52	90
Ambulatorio di Endocrinologia e Diabetologia	52	90
CALABRIA	88	136
AO Pugliese – Ciaccio	31	60
UO di Pediatria	31	60
AOU Mater Domini	11	25
UO di Pediatria	11	25
PO di Crotona ASP KR	10	15
UOC di Pediatria	10	15
PO SS Annunziata	2	2
StSD di Diabetologia ed Endocrinologia	2	2
Spoke Castrovillari ASP CS	32	32
UOC di Pediatria	32	32
Spoke Cetraro-Paola ASP CS	2	2
UO di Pediatria	2	2
CAMPANIA	2	4
Università Federico II	2	4
Dipartimento di Pediatria-Immunologia Pediatrica	2	4
EMILIA ROMAGNA	693	2516
AOSP Modena-Policlinico	257	1294
UO di Pediatria	257	1294
AOU di Bologna-Policlinico S. Orsola-Malpighi	104	344
UO di Endocrinologia	1	2
UO di Pediatria	103	342
AUSL Cesena-Ospedale Bufalini	14	43
UO di Pediatria	14	43
AUSL Forlì-PO Forlì Morgagni-Pierantoni	16	29
UO di Pediatria	15	28
UOC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche	1	1

segue

continua

REGIONE/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
AUSL Imola-Ospedale S. Maria della Scaletta	47	260
UO di Pediatria	47	260
AUSL Piacenza-PO Guglielmo da Saliceto	3	4
UOS di Endocrinologia e Malattie Metaboliche	3	4
AUSL Ravenna-PO Lugo	5	6
StSD di Endocrinologia-Dipartimento Medicina Interna 1	5	6
AUSL Reggio-Emilia-Arcispedale S. Maria Nuova	163	369
UO di Pediatria	163	369
AUSL Rimini-Ospedale degli Infermi	83	165
UO di Pediatria	83	165
AOSP Parma	1	2
AOSP(PR)-UO Clinica Pediatrica	1	2
FRIULI VENEZIA GIULIA	149	470
Azienda Sanitaria Universitaria integrata di Trieste	2	2
III Medica - S. Endocrinologia	2	2
Azienda Sanitaria Universitaria integrata di Udine	45	123
SOC di Clinica Pediatrica	24	97
SOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo	21	26
IRCCS Burlo Garofolo	102	345
SOC Clinica Pediatrica	102	345
LAZIO	88	231
AO San Camillo-Forlanini	3	4
Ambulatorio di Endocrinologia	3	4
AO San Camillo – Forlanini	3	5
Ambulatorio di Endocrinologia	3	5
Ospedale Belcolle di Viterbo	6	25
UOC di Pediatria-Servizio Endocrinologia Pediatrica	6	25
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù	37	77
UO di Endocrinologia	26	61
UOS di Patologie Endocrine e Autoimmuni	2	5
UOS di Endocrinologia Molecolare	9	11
Ospedale S. Eugenio	1	1
UOC di Pediatria	1	1
Policlinico Agostino Gemelli	27	88
UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo	27	88
Università di Tor Vergata	8	25
Dipartimento di Medicina-UO di Endocrinologia	5	16
UOSD di Pediatria e Gastroenterologia Pediatrica	3	9
Policlinico Umberto I - Dipartimento Scienze Ginecologiche Perinatali e Puericultura	3	6
Servizio di Adolescentologia	3	6
LIGURIA	178	256
IRCCS AOU San Martino - IST	154	169
DIMI - UO di Endocrinologia	154	169
Istituto G. Gaslini di Genova	1	2
Clinica Pediatrica	1	2
Istituto G. Gaslini di Genova	2	6
Centro Regionale di Endocrinologia Pediatrica	2	6
Ospedale Galliera di Genova	21	79
SS di Endocrinologia	21	79
LOMBARDIA	346	1213
ASST di Monza - Ospedale San Gerardo	2	2
UO di Medicina 1	2	2

segue

continua

REGIONE/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
ASST Fatebenefratelli Sacco - Ospedale Luigi Sacco-Università di Milano	8	11
Clinica Pediatrica	8	11
ASST Sette Laghi - Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi	125	708
UOS di Endocrinologia Diabetologia e Pediatria D'urgenza	125	708
Fondazione Istituto Nazionale Tumori	1	1
UO di Pediatria Oncologica	1	1
AO di Circolo e Fondazione Macchi	3	4
UOC di Pediatria	3	4
AO Spedali Civili di Brescia-Clinica Pediatrica	1	2
UOS di Auxoendocrinologia	1	2
S. Raffaele	7	9
UO di Pediatria	7	9
Fondazione Policlinico San Matteo	1	2
StS di Endocrinologia Pediatrica-Dip. Materno-Infantile	1	2
Istituto Auxologico Italiano	68	228
Centro Disordini della Crescita	26	62
Medicina Generale-Indirizzo Endocrino Metabolico	42	166
Ospedale San Raffaele	130	246
UO di Medicina Generale - USS di Endocrinologia	130	246
MARCHE	808	3923
AO Ospedali Riuniti Marche Nord-Presidio di Pesaro e Fano	67	280
SSD di Endocrinologia e Diabetologia	11	12
UOC di Pediatria	56	268
ASUR Marche Area Vasta 2-Ospedale di Jesi	65	433
UO di Pediatria e Neonatologia	65	433
ASUR Marche Area Vasta 2-Ospedale di Senigallia	150	910
UO di Pediatria Dipartimento Materno-Infantile	139	885
UOC di Medicina Interna	11	25
ASUR Marche Area Vasta 3-Ospedale di Civitanova	78	278
UOC di Pediatria	78	278
ASUR Marche Area Vasta 3-Ospedale di Macerata	41	294
UO di Pediatria e Neonatologia	41	294
ASUR Marche Area Vasta 4-Ospedale Murri di Fermo	81	485
UOC di Diabetologia e Nutrizione Clinica	3	17
UOC di Pediatria	78	468
ASUR Marche Area Vasta 5-Ospedale Mazzoni	30	130
UOC di Pediatria	30	130
Ospedale G. Salesi	167	798
Coordinamento interdipartimentale Malattie Rare	66	296
SOD di Diabetologia Pediatrica	42	85
SOD di Pediatria	59	417
Ospedale Riuniti Ancona	129	315
Clinica di Endocrinologia	129	315
MOLISE	122	620
IRCCS NEUROMED	24	200
Servizio di Neuroendocrinologia	24	200
PO Cardarelli	98	420
Centro Riferimento Territoriale Aziendale per la Fibrosi Cistica-Ambulatorio di Endocrinologia Pediatrica	98	420
PUGLIA	2039	8684
AOU Policlinico di Bari-Stabilimento Giovanni XXIII-Federico Vecchio	612	3522
Malattie Endocrinologiche, Ricambio e Nutrizione	70	201
UO di Pediatria	542	3321

segue

continua

REGIONE/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
AOU Policlinico di Bari-Stabilimento Giovanni XXIII-Malattie Metaboliche e Genetiche	381	850
Malattie Endocrinologiche, Ricambio e Nutrizione	381	850
AOU-Ospedali Riuniti di Foggia	217	511
Malattie Endocrinologiche, Ricambio e Nutrizione	65	359
UO di Pediatria	152	152
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza	124	547
Malattie Endocrinologiche, Ricambio e Nutrizione	26	37
UO di Pediatria	98	510
Ospedale Cardinale G. Panico	88	474
UO di Pediatria	88	474
Ospedale F. Miulli-Acquaviva delle Fonti	17	21
Malattie Endocrinologiche, Ricambio e Nutrizione	17	21
Ospedale Perrino	125	438
Malattie Endocrinologiche, Ricambio e Nutrizione	11	13
UO di Pediatria	114	425
Ospedale Sacro Cuore di Gesù	131	759
UO di Pediatria	131	759
Ospedale SS Annunziata	13	40
Malattie Endocrinologiche, Ricambio e Nutrizione	13	40
Ospedale Vito Fazzi	57	359
Malattie Endocrinologiche, Ricambio e Nutrizione	33	207
UO di Pediatria	24	152
PO di Casarano	186	911
Malattie Endocrinologiche, Ricambio e Nutrizione	25	72
UOC di Pediatria	161	839
PO Francavilla Fontana	34	64
UO di Pediatria	34	64
PO T. Masselli-Mascia	39	139
UO di Pediatria	39	139
PTA di Conversano	15	49
Malattie Endocrinologiche, Ricambio e Nutrizione	15	49
SARDEGNA	166	946
AO Brotzu - PO Microcitemico	72	381
Servizio di Endocrinologia Pediatrica	72	381
AOU di Cagliari-Policlinico Universitario Monserrato	7	14
UO di Endocrinologia e Diabetologia	7	14
AOU di Sassari	87	551
Servizio di Diagnosi e Cura di Endocrinologia	87	551
SICILIA	771	2100
AO Cannizzaro	8	16
Servizio di Diabetologia	8	16
AO Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello	134	142
UO di Endocrinologia	134	142
AOU Policlinico G. Martino	355	1528
UOC Clinica Pediatrica – Dip. Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche	201	842
UOC di Endocrinologia	154	686
AOU Policlinico V Emanuele	49	71
UO di Clinica Pediatrica	49	71
ARNAS Garibaldi-Nesima	87	92
UO di Endocrinologia	87	92
IRCCS Oasi Maria SS	76	77
UO di Pediatria e Genetica Medica	76	77
Ospedale G. Di Cristina	43	43
UO di Clinica Pediatrica	43	43
AOU Policlinico Paolo Giaccone	19	131
UOC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche	19	131

segue

continua

REGIONE/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
TOSCANA	58	176
AOU di Siena	46	103
UOC di Endocrinologia1 età adulta	46	103
USL 6 LIVORNO	9	43
UO di Pediatria	9	43
ASL 9-PO di Misericordia	3	30
UOC di Pediatria e Neonatologia	3	30
TRENTINO ALTO ADIGE	133	214
Ospedale Regionale di Bolzano	133	214
UO di Pediatria	133	214
UMBRIA	246	1726
AO di Perugia-SM della Misericordia	169	1397
StC di Clinica Pediatrica	102	694
StC di Medicina Interna e Scienze Endocrinologiche e Metaboliche	67	703
AO di Terni	41	290
UO di Pediatria	41	290
AUSL Umbria 1	1	3
UO di Pediatria Area Nord	1	3
AUSL Umbria 2	35	36
Dip. Materno-Infantile – Servizio di Endocrinologia Pediatrica – Ospedale di Foligno	35	36

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

REGIONE BASILICATA

Maria Rosalia Puzo

Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata, Potenza

Nell'anno 2018 la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*) della Regione Basilicata, istituita con DGR n. 2297/2009, ha ripreso l'attività con la nuova nomina della Commissione Regionale avvenuta con la DD 701/2017 (1).

Attività valutativa

Nel 2018 la Commissione Regionale ha ripreso le attività e il monitoraggio della prevalenza di trattamento con GH nonché della spesa e del consumo del farmaco sono stati valutati dal Dipartimento Politiche della Persona – Centro Regionale di Farmacovigilanza, nell'ambito delle proprie competenze istituzionali.

Nel 2018 i pazienti trattati con GH sono stati 151 di cui 111 pazienti in età evolutiva (0-18 anni) e 40 pazienti in età adulta (Tabella 1).

Tabella 1. Soggetti in trattamento con GH in Regione Basilicata (2018)

Fasce di età	Pazienti (n.)	Popolazione residente	Prevalenza*1000 abitanti
Età evolutiva (0-18 anni)	111	92.791	1,19
Adulto (> 18 anni)	40	476.944	0,08

La spesa per la terapia con GH è stata di €1.361.009,83.

Attività autorizzativa

Non vi sono state modifiche né relative ai criteri di accreditamento né al numero dei Centri autorizzati alla prescrizione del farmaco.

Bibliografia

1. Regione Basilicata. Dipartimento politiche della persona - Ufficio prestazioni assistenziali e farmaceutico. Determinazione Dirigenziale 13AQ.2017/D.00701 del 23/11/2017. Oggetto: Delibera della Giunta della Regione Basilicata n. 2297 del 29/12/2009 - nomina della Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone somatotropo.

PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO

Silvia Longhi (a), Paola Cristina Cappelletto (b)

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

(b) *Servizio farmaceutico, Ospedale provinciale di Bolzano, Bolzano*

La Commissione provinciale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone* o ormone somatotropo) è stata istituita dalla provincia autonoma di Bolzano con DGP n. 1183/2007 (1) e attualmente risulta così composta:

- Dott.ssa Silvia Longhi, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale provinciale di Bolzano;
- Dott.ssa Paola Cristina Cappelletto, farmacista presso il Servizio farmaceutico dell'Ospedale Provinciale di Bolzano.

Nel corso del 2018 dall'incrocio dei dati di prescrizione con quello di tutti i piani terapeutici pervenuti risulta che sono stati trattati con GH 126 soggetti, pazienti tutti seguiti presso l'endocrinologia e l'endocrinologia pediatrica dell'ospedale di Bolzano, unico Centro accreditato a livello provinciale per la prescrizione di GH.

Alla fine del 2018 il 20,5% dei pazienti risulta in trattamento con GH biosimilare. L'erogazione di somatotropina avviene tramite distribuzione per conto.

Nel 2018 nessuna richiesta di autorizzazione è pervenuta alla commissione relativamente a utilizzi di GH *off-label*, vale a dire non compresi nelle indicazioni del farmaco oppure fuori Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (2).

Bibliografia

1. Provincia Autonoma di Bolzano. Deliberazione della Giunta Provinciale n. 1183 del 10 aprile 2007. Impiego off-label di medicinali.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.

REGIONE CALABRIA

Giuseppina Fersini (a), Simona Mirarchi (b), Valentina Salerno (c), Francesca Saullo (c), Roberta Virno (c)

(a) *Settore Politiche del Farmaco, Farmacovigilanza e Farmacia Convenzionata, Regione Calabria, Catanzaro*

(b) *Ufficio DPC Regionale, Azienda Sanitaria Provinciale, Cosenza*

(c) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Calabria, Catanzaro*

Considerata la riorganizzazione della rete ospedaliera, nonché, la necessità di uniformare l'assistenza sanitaria a livello regionale, di aumentare il livello di appropriatezza e razionalizzare la spesa farmaceutica, la Regione Calabria ha provveduto all'individuazione dei Centri prescrittori dell'ormone somatotropo. Con DCA n. 164/2017 (1), sono stati approvati i requisiti minimi ai quali attenersi per la presentazione delle istanze di riconoscimento. I requisiti minimi sono stati elaborati, grazie al supporto della sezione regionale della Società Italiana di Pediatria sulla base dei criteri proposti dalle Società Scientifiche Internazionali (*European Society for Pediatric Endocrinology* ed *Endocrine Society*), tenendo conto della territorialità, della competenza professionale e scientifica e, infine, della dotazione di attrezzature strumentali e di laboratorio adeguate. Nel riquadro 1 sono riportati gli indicatori adottati e i relativi pesi (vedi pagina 31).

Con DCA n. 164/2018 (2) e successivo aggiornamento, Nota Prot. Nr. 336746 del 08/10/2018, sono stati individuati i seguenti Centri prescrittori di GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo) (Tabella 1).

Tabella 1. Centri autorizzati alla prescrizione di GH della Regione Calabria al 2018

Università/Ospedale	Centro/UO	Città
Presidio Ospedaliero	UOC Pediatria	Lamezia Terme
Presidio Ospedaliero	SOC Pediatria	Crotone
Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio"	SOC Endocrinologia e Diabetologia	Catanzaro
Presidio Ospedaliero	UO Pediatria – Centro di Endocrinologia Pediatrica	Locri
Azienda Ospedaliera "Annunziata"	UOC Pediatria	Cosenza
Azienda Ospedaliera "Pugliese-Ciaccio"	UO Pediatria	Catanzaro
Presidio Ospedaliero	UO Pediatria	Castrovillari
Università degli Studi "Magna Graecia"	SOC Pediatria	Catanzaro
Presidio Ospedaliero	SOC Pediatria e ASS Neonatale	Corigliano-Rossano
Presidio Ospedaliero Cetraro-Paola	UOC Pediatria	Cosenza
Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli"	UOC Pediatria	Reggio Calabria
AOU "Mater Domini"	UOC Endocrinologia	Catanzaro

AOU: Azienda Ospedaliera Universitaria; **SOC:** Struttura Operativa Complessa; **UO:** Unità Operativa; **UOC:** Unità Operativa Complessa.

La Regione Calabria, in adempimento a quanto previsto dalla Nota 39 dell’Agenzia Italiana del Farmaco, sta provvedendo all’individuazione della nuova Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell’appropriatezza del trattamento con GH, al fine di garantire la continuità assistenziale, rimarrà in carica la vecchia commissione individuata con DDG n. 7752/2006 (3).

Attività valutativa

Dall’analisi dei dati presenti nel Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita (RNAOC), nel 2017 sono state formulate 46 diagnosi: 29 da Centri prescrittori regionali (tabella 2) e 17 da Centri extraregionali. Le diagnosi dei Centri regionali hanno riguardato, nel 90% dei casi “Bassa statura da deficit di GH”, nel 7% “Bambini nati piccoli per l’età gestazionale (SGA)”, nel restante 3% dei casi “Sindrome di Turner geneticamente determinata”.

Tabella 2. Diagnosi formulate nel 2017 dai Centri Prescrittori della Regione Calabria

Università/Ospedale	Centro/UE	Descrizione	Diagnosi (n.)
AO Pugliese - Ciaccio	UE Pediatria	Bassa statura da deficit di GH	20
AO Pugliese - Ciaccio	UE Pediatria	Bambini nati piccoli per l’età gestazionale (SGA)	2
AO Pugliese - Ciaccio	UE Pediatria	Sindrome di Turner geneticamente determinata	1
AOU Mater Domini	UE Pediatria	Bassa statura da deficit di GH	4
PO “San Giovanni di Dio” di Crotone	CDT del Nanismo Ipofisario	Bassa statura da deficit di GH	2

AO: Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **CDT:** Centro Regionale Diagnosi e Terapia; **PO:** Presidio Ospedaliero; **UE:** Unità Operativa.

Nel 2018 le diagnosi formulate sono state 33, così suddivise: 22 da Centri regionali (Tabella 3) e 11 da Centri extraregionali. Le diagnosi dei Centri regionali riguardano nel 91% dei casi “Bassa statura da deficit di GH”, nel 4,5% “Diagnosi fuori Nota 39” e la “Sindrome di Turner geneticamente determinata” nel restante 4,5% dai casi. Le prescrizioni di ormone somatotropo, registrate su RNAOC, in Calabria sono state in totale 147 nel 2017 e 142 nel 2018.

Tabella 3. Diagnosi formulate nel 2018 dai Centri Prescrittori della Regione Calabria

Università/Ospedale	Centro/UE	Descrizione	Diagnosi (n.)
AO Pugliese - Ciaccio	UE Pediatria	Bassa statura da deficit di GH	7
AO Pugliese - Ciaccio	UE Pediatria	Sindrome di Turner geneticamente determinata	1
AOU Mater Domini	UE Pediatria	Bassa statura da deficit di GH	5
ASP di Crotone	CDT del Nanismo Ipofisario	Bassa statura da deficit di GH	7
ASP di Crotone	CDT del Nanismo Ipofisario	Diagnosi fuori Nota 39	1
Spoke Cetraro-Paola ASP CS	UE Pediatria	Bassa statura da deficit di GH	1

AO: Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **ASP:** Azienda Sanitaria Provinciale; **CDT:** Centro Regionale Diagnosi e Terapia; **UE:** Unità Operativa.

Attività autorizzativa

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

Inoltre, dopo eventuale autorizzazione, al fine di poter valutare la prosecuzione della cura, i Centri prescrittori, a cadenza semestrale, sono tenuti a inviare alla Commissione una relazione clinica di follow-up documentando i risultati ottenuti con la terapia. La Commissione Regionale sia nel 2017 che nel 2018 si è riunita 3 volte per esprimere parere su 3 casi clinici.

Bibliografia

1. Regione Calabria. Decreto del Commissario ad acta n. 164 del 13 dicembre 2017. Approvazione dei Requisiti Minimi per l'Individuazione dei Centri Prescrittori dell'Ormone Somatotropo. *Bollettino Ufficiale della Regione Calabria* n. 128 del 19 dicembre 2017.
2. Regione Calabria. Decreto del Commissario ad acta n. 164 del 6 agosto 2018. Revisione DCA n. 127/2015 - P.O. 2013-2015 - PROGRAMMA 17.4.2 – Revisione centri autorizzati alla diagnosi e al rilascio di Piano terapeutico e dei centri autorizzati alla prescrizione di specifici principi attivi. Piano Operativo 2016-2018 - Piano 2.4.1.3, azione n.1.
3. Regione Calabria. Decreto n. 7752 del 21 giugno 2006. Nota AIFA 39 - Istituzione Commissione Regionale e Registro Ormone Somatotropo. *Bollettino Ufficiale della Regione Calabria - Parte I e II* n. 15 del 16 agosto 2006. Supplemento straordinario n. 1 del 22 agosto 2006.

REGIONE CAMPANIA

Ugo Trama, Francesco Fiorentino, Imma Mancini

Direzione Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale - Regione Campania; Napoli

Con la DGRC n. 393/2017 (1) è stata istituita la nuova Commissione Regionale di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo o GH (*Growth Hormone*). Con tale DGRC è stata demandata al Presidente della Giunta Regionale la nomina dei componenti della Commissione, previa istruttoria da parte della Direzione Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale (SSR). A seguito della riorganizzazione degli uffici regionali, la Giunta Regionale della Campania, con Decreto del Presidente della Regione n. 47/2019 (2), ha aggiornato la Commissione, che è così composta:

- Avv. Antonio Postiglione Direttore Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del SSR, o suo delegato, in qualità di Presidente;
- Dott. Ugo Trama Dirigente della Unità Operativa Dirigenziale (UOD) Politica del farmaco e dispositivi, o suo delegato;
- Dirigente dell'Osservatorio epidemiologico regionale, o suo delegato;
- Dott. Francesco Fiorentino, funzionario della UOD Politica del farmaco e dispositivi, con funzioni di segretario;
- Dott.ssa Annamaria Colao, Specialista esperta in endocrinologia per l'età adulta della Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) AOU Federico II - Dipartimento ad Attività Integrata (DAI) Gastroenterologia, Endocrinologia e Chirurgia Endoscopica;
- Dott. Francesco Scavuzzo, Specialista esperto in endocrinologia per l'età adulta della Azienda Ospedaliera (AO) Cardarelli – Endocrinologia;
- Dott.ssa Antonella Klain, Specialista esperta in endocrinologia per l'età pediatrica della Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale (AORN) Santobono – Pausilipon - Unità Operativa Semplice Dipartimentale (UOSD) Endocrinologia e Auxologia;
- Dott.ssa Maria Carolina Salerno, Specialista esperta in endocrinologia per l'età pediatrica della AOU Federico II - DAI di Pediatria Unità Operativa Semplice (UOS) Endocrinologia Pediatrica;
- Dott.ssa Rosa Annibale, direttrice della Farmacia della AOU "Luigi Vanvitelli".

Si conferma, altresì, la struttura di riferimento sede del Registro Regionale dell'Ormone Somatotropo nell'Unità Operativa Complessa (UOC) Pediatria della AOU "Luigi Vanvitelli" (ex Seconda Università di Napoli). Nel corso dell'approvazione di tali provvedimenti le attività sono state direttamente seguite dalla UOD 06 Politica del farmaco e dispositivi in collaborazione con il Registro Regionale GH, che ha provveduto ad aggiornare e coordinare i Centri prescrittori dell'ormone, avvalendosi della collaborazione della piattaforma informatica regionale SANIARP (SANità a centralità dell'Assistito e della Risposta Prescrittiva). Il report SANIARP dell'anno 2018 riporta il trattamento farmacologico per 1425 pazienti, di cui 42% (603) di sesso femminile e il 58% (822) maschile, suddivisi per le seguenti fasce d'età (Figura 1).

Un'attività preponderante è stata la costituzione del Registro Regionale *online*, il cui progetto esecutivo – "Linea progettuale 2.4 - Miglioramento della qualità dell'Assistenza sanitaria in Regione Campania nella gestione delle patologie croniche mediante un innovativo Sistema informatizzato della *Governance* dei farmaci in Registro ASL con particolare riferimento all'ormone somatotropo" c/o AOU "Luigi Vanvitelli", compreso nel Decreto Commissariale n. 105 (1/10/2014) (3) – è stato seguito dalla Prof.ssa Laura Perrone, in qualità di responsabile del progetto.

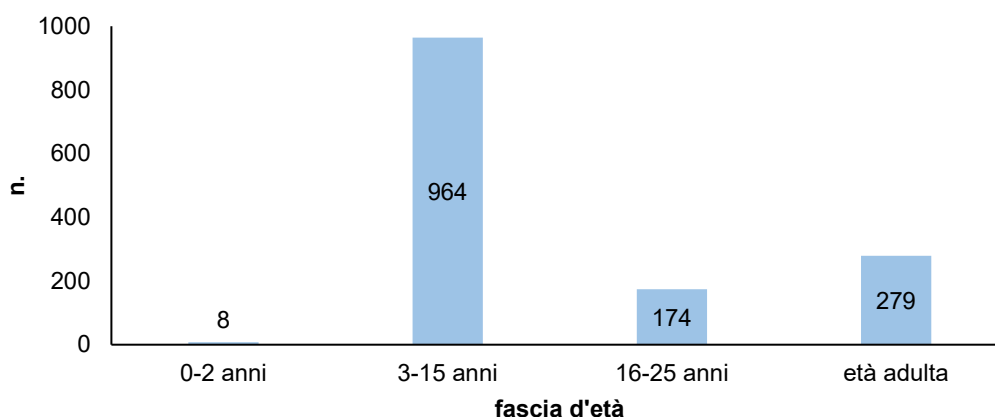


Figura 1. Trattamento farmacologico per fascia d'età dei pazienti

Già da tre anni i dati presenti nel Registro GH della regione Campania sono inviati all'Istituto Superiore di Sanità mediante file Excel criptato, elaborato con l'estrazione dei dati necessari per implementare il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, onde ottemperare a quanto richiesto a livello ministeriale.

A consuntivo di tali attività, la rete aggiornata dei Centri prescrittori dell'ormone GH è così costituita (Tabella 1).

Tabella 1. Centri autorizzati alla prescrizione di GH della Regione Campania al 2018

Codice struttura	Ospedale/Università	Centro/UO	Responsabile
90623001	AO G. Rummo	Genetica Medica	Fortunato Lonardo
90716000	AORN Sant'Anna e San Sebastiano	Pediatria	Filomena Pascarella
90523000	AO San Giuseppe Moscati	Genetica Medica	Gaetana Cerbone
90216001	AORN Santobono - Pausilipon	UOSD Endocrinologia e Auxologia	Antonella Klain
90123000	AO Cardarelli	Endocrinologia	Francesco Scavuzzo
90826000	AOU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli	DAI di Medicina Interna e Specialistica CC – Malattie del Metabolismo	Dario Giuliano
90816001	AOU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli	DAI Materno Infantile - II Pediatria	Emanuele Miraglia del Giudice
90923000	AOU Federico II	DAI Gastroenterologia, Endocrinologia, Chirurgia Endocrinologia	Annamaria Colao
90916003	AOU Federico II	DAI Pediatria UOS Endocrinologia Pediatrica	Maria Carolina Salerno
904001911	AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona	P01 Endocrinologia e Malattie Metaboliche	Mario Vitale

AO: Azienda Ospedaliera; **AORN:** Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **DAI:** Dipartimento ad Attività Integrata; **UO:** Unità Operativa; **UOC:** Unità Operativa Complessa; **UOS:** Unità Operativa Semplice; **UOSD:** Unità Operativa Semplice Dipartimentale.

Bibliografia

1. Regione Campania. Delibera della Giunta della Regione Campania n. 393 del 4 luglio 2017. Commissione regionale di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo o GH (Growth Hormone). *Bollettino Ufficiale della Regione Campania* n. 55, 10 luglio 2017.
2. Regione Campania. Decreto Presidenziale n. 47 del 28 marzo 2019. Costituzione Commissione regionale di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo o GH (growth hormone) in esecuzione alla DGRC n. 393, 4 luglio 2017.
3. Regione Campania. Decreto Commissariale n. 105 del 1 ottobre 2014. Obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale a norma dell'art. 1, commi 34 e 34 bis, della legge 662/96. Recepimento dell'accordo ai sensi dell'art. 4 del Decreto Legislativo 28 agosto 1997, n. 281 tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sulle linee progettuali per l'utilizzo delle risorse vincolate per la realizzazione degli obiettivi del Piano Sanitario Nazionale per l'anno 2013. *Bollettino Ufficiale della Regione Campania* n.70, 13 ottobre 2014.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Ilaria Mazzetti, Maria Chiara Silvani, Anna Maria Marata
 Servizio Assistenza Territoriale, Regione Emilia-Romagna, Bologna

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone* o ormone somatotropo) è stata rinominata a marzo 2018 (1), dopo la naturale scadenza del mandato biennale della precedente Commissione. È stato mantenuto il medesimo numero di specialisti referenti dei Centri autorizzati alla prescrizione del GH al fine di garantire un'ampia rappresentatività dei Centri, effettuando la sostituzione di un componente non più in attività ed è stato, invece, ridotto il numero di farmacisti. L'attuale Commissione è, pertanto, composta da 12 professionisti afferenti alle Aziende sanitarie della Regione (specialisti in pediatria, specialisti in endocrinologia, farmacisti) nonché da 1 funzionario regionale, 1 farmacista e il Coordinatore della Commissione Regionale del Farmaco, tutti afferenti all'area farmaco del Servizio Assistenza Territoriale della Regione Emilia-Romagna. La Commissione nel corso del 2018 si è riunita quattro volte, di cui un incontro plenario a cui sono stati invitati i referenti di tutti i Centri prescrittori regionali.

Attività valutativa

L'elenco dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH è composto da 26 Centri prescrittori, suddivisi in 21 Centri di riferimento e 5 Centri delegati aggiornati con Determinazione n. 10325/2018 (2).

La Commissione ha valutato i dati di spesa e consumo di GH relativi al precedente anno: nel 2017 i pazienti residenti trattati con GH sono stati 1220, di cui 929 pazienti in età evolutiva (0-17 anni) e 291 pazienti in età adulta. La prevalenza di trattamento ha evidenziato un lieve incremento nell'età evolutiva e, invece, una flessione nell'età adulta. La spesa per la terapia con GH è stata di 5,3 milioni di euro, con un incremento del 2,2% rispetto al precedente anno, a fronte di un aumento dei consumi del 4,5%, a indicare un maggior ricorso a prodotti con minor costo. L'uso del farmaco biosimilare, infatti, è ulteriormente aumentato: nel 2017 ha rappresentato il 41% dei consumi complessivi di GH registrati a livello regionale, con un incremento di 4,5 punti percentuali rispetto all'anno precedente (Tabella 1).

Tabella 1. Soggetti in trattamento con GH in Regione Emilia-Romagna. Anno 2017

Fasce di età	Numero pazienti	Popolazione residente	Prevalenza *1000 abitanti
Età evolutiva (0-17 anni)	929	711.765	1,3
Adulto (≥ 18 anni)	291	3.745.553	0,08

Attività autorizzativa

La Commissione regionale ha elaborato un proprio documento di indirizzo per la valutazione delle richieste di trattamento con ormone della crescita, a partire da quanto contenuto nel Rapporto ISTISAN 15/31 dal titolo “A supporto delle attività delle Commissioni Regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. Documento congiunto.” (3). Pertanto, per le condizioni cliniche riscontrate più frequentemente nell’attività autorizzativa sono stati definiti: le caratteristiche specifiche, i criteri di eleggibilità, i criteri per la prosecuzione del trattamento, la dose e i monitoraggi consigliati. Inoltre, anche la modulistica predisposta ad hoc dalla Commissione per le richieste di trattamento è stata ulteriormente aggiornata, inserendo in particolare i criteri di eleggibilità riportati nel documento di indirizzo regionale. Tale documentazione, Doc PTR 312 (4) e Doc PTR 118 (5), è consultabile in un’apposita pagina del portale regionale <http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr>.

Nella tabella 2 sono riportati alcuni dati statistici relativi all’attività autorizzativa svolta nel 2018.

Tabella 2. Attività autorizzativa svolta dalla Commissione Regionale GH della Regione Emilia-Romagna. Anno 2018

Nuove richieste trattamento valutate	n.	%
Richieste pervenute Centri regionali	12	98%
Richieste pervenute da Centri extra regione	1	2%
Pazienti Femmine	8	62%
Pazienti Maschi	5	38%
Diagnosi di bassa statura in assenza di deficit di GH	12	98%
Diagnosi di bassa statura in paziente con discondrosteosi	1	2%
Pareri positivi espressi dalla Commissione	8	62%
Pareri negativi espressi dalla Commissione	5	38%

Sono state esaminate 50 schede per richiesta di follow-up di cui 2 dopo aggiornamento della documentazione e ripresentazione della richiesta di trattamento.

Bibliografia

1. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. Determinazione n. 4186 del 28/03/2018. Nomina della Commissione Regionale Ormone della Crescita (GH) fino al 29 febbraio 2020.
2. Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta Regionale n. 10325 del 27 giugno 2018. Aggiornamento dei centri regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci con piano terapeutico in coerenza con le decisioni della Commissione Regionale del Farmaco a maggio 2018.
3. Pricci F, Panei P, Borraccino A, Cavallo F, Ravaglia A, Cappa M, Garofalo P, Aimaretti G, Colao A, Ghigo E, Lombardi G, Bona G, Buzi F, Loche S, Maghnie M, Mazzanti L, Bernasconi S, Boscherini B, Cianfarani S, Saggese G. A supporto delle attività delle commissioni regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. Documento congiunto. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l’ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori*

dell'Ormone della Crescita (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/31). p. 7-17.

4. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare Commissione Regionale del Farmaco. Documento PTR n. 312 relativo a: Documento di indirizzo per la valutazione da parte della Commissione Regionale GH delle richieste di trattamento con ormone della crescita redatto dalla commissione regionale GH.
5. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare Commissione Regionale del Farmaco. Documento PTR n. 118 relativo a: Moduli regionali di richiesta per il trattamento con Somatropina (Nota AIFA 39) - soggetti in età evolutiva (0 – 18 anni di età) aventi bassa statura e normale secrezione di GH - relativa scheda di follow up redatti dalla Commissione Regionale GH.

REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA

Gianluca Tornese (a), Francesca Tosolini (b), Erica Zimarelli (b)

(a) IRCCS materno-infantile "Burlo Garofolo", Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Trieste

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

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone della crescita (*Growth Hormone* o ormone somatotropo) del Friuli Venezia Giulia è stata rinnovata nell'agosto 2018 ed è attualmente costituita da 8 componenti: 4 referenti di Centri pediatrici, 3 referenti di Centri di endocrinologia dell'adulto, 1 rappresentante della Regione (direttore del Servizio Assistenza Farmaceutica della Direzione Centrale salute, politiche sociali e disabilità) (1). La Commissione si è riunita in data 5 novembre 2018.

Attività valutativa

I pazienti in trattamento con somatotropina nel Friuli Venezia Giulia sono 215, di cui l'87% in età pediatrica. Il 74% dei pazienti trattati sono seguiti presso l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico pediatrico. La spesa complessiva si è ridotta del 13% tra il 2017 e il 2018 con un incremento di utilizzo dei biosimilari dell'1%.

Attività autorizzativa

Sono stati autorizzati al trattamento 3 nuovi pazienti con normale secrezione di GH come previsto dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (2). I casi autorizzati nell'anno precedente sono stati confermati.

Bibliografia

1. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Direzione Centrale Salute, Politiche Sociali e Disabilità. Rinnovo della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone della crescita. Decreto n. 1149/SPS, 10/08/2018.
2. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.

REGIONE LAZIO

Valeria Desiderio

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

Nel corso dell'anno 2018 la Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (*Growth Hormone*, GH o ormone della crescita), istituita con determinazione n. B04195/2013 (1), si è riunita per analizzare l'andamento prescrittivo del GH.

Attività valutativa

In accordo con quanto stabilito dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (2), la Commissione Regionale effettua un monitoraggio dell'attività dei Centri prescrittori valutando l'appropriatezza prescrittiva nelle indicazioni previste dalla nota AIFA 39, con particolare attenzione alle caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento, alla dose di ormone utilizzata, agli eventuali eventi avversi, procedendo eventualmente a una rivalutazione della rete dei Centri prescrittori.

Il monitoraggio delle prescrizioni viene effettuato attraverso la piattaforma informatica WebCare che permette la visualizzazione di tutti i piani terapeutici.

Il sistema WebCare permette, inoltre, di ridurre al minimo i margini di errore di dispensazione del farmaco in quanto la quantità da dispensare mensilmente viene calcolata automaticamente, una volta inserita la posologia da parte del medico prescrittore.

La prescrizione del piano *online* è vincolante per il rimborso da parte del Servizio Sanitario Regionale ed è fondamentale sia per la valutazione dell'appropriatezza d'uso sia per la razionalizzazione della spesa.

Dall'analisi delle prescrizioni riferite all'anno 2018 emergono i seguenti dati.

Sui piani terapeutici attivi nel 2018 il 9,4% sono prescrizioni effettuate da strutture extraregionali ad assistiti residenti nel Lazio.

I maggiori Centri prescrittori, intesi come numero di pazienti seguiti, risultano essere l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Bambino Gesù (37,6%), il Policlinico Gemelli (17,6%) e il Policlinico Umberto I (16,5%), seguiti dal dall'Ospedale Sant'Eugenio (11,2%) e dall'Azienda Ospedaliera San Camillo (4,5%).

I pazienti maggiormente rappresentati risultano compresi nella fascia di età 4-14 anni (50%) e la patologia più diffusa è il deficit da GH (52%) seguito dall'ipopituitarismo idiopatico (11%).

Nel deficit da GH risulta, inoltre, maggiormente prescritto il farmaco Norditropin (24%), seguito dal Humatrope (22%) e dal Genotropin (16%), mentre nell'ipopituitarismo idiopatico il farmaco più prescritto risulta il Saizen (28%) seguito da Genotropin (22%) e da Humatrope (17%).

A differenza degli anni precedenti, nel 2018 si assiste a un leggero aumento dei consumi in termini di DDD (*defined daily dose*) che passano da 378.290 nel 2017 a 389.466 con un conseguente aumento di spesa da €5.365.747 nel 2017 a €5.400.054 in parte compensato da una riduzione del costo/DDD; quest'ultimo scende da €15,27 nel 2016 a €13,87 nel 2018 (fonte DWH: *data warehouse*).

Attività autorizzativa

Anche nel corso dell'anno 2018 la Commissione regionale ha autorizzato l'uso dell'ormone della crescita in pazienti, che pur in assenza di deficit ormonale, presentavano le caratteristiche clinico auxologiche del punto 1 della Nota AIFA 39 (2), nella totalità dei casi si è posta tuttavia la condizione di effettuare un controllo di efficacia a sei mesi, con richiesta di invio dei dati auxologici.

Bibliografia

1. Regione Lazio. Determinazione n. B04195, 24 settembre 2013. Istituzione della commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo. Disposizioni inerenti la prescrizione e dispensazione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla Nota AIFA 39. Aggiornamento elenco centri autorizzati. *Bollettino Ufficiale Regione Lazio* n. 81, 1/10/2013.
2. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.

REGIONE LOMBARDIA

Giovanna Weber, Ida Fortino, Alberto Strada

Commissione Regione Lombardia anno 2018, Direzione Generale Welfare Regione Lombardia, Milano

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (*Growth Hormone, GH*) si è insediata in data 25 novembre 2010, a seguito di istituzione con DDG Sanità Regione Lombardia n. 10319/2010 (1) e successivamente rinnovata annualmente. Il decreto di nomina per l'anno 2018 è il 2967 del 2 marzo 2018.

Finalità, funzionamento e regolamento operativo della Commissione sono stati confermati (2).

Nel 2018 la Regione ha richiesto a tutte le strutture autorizzate alla prescrizione di GH di fornire la propria casistica relativamente agli anni precedenti (2016, 2017).

Nel corso del 2018 si sono svolte complessivamente 7 sedute. Sono state presentate 62 richieste di trattamento (22 F; 40 M) e ne sono state autorizzate 45 (72,5%).

Bibliografia

1. Regione Lombardia. Direzione Generale Sanità. Decreto n. 10319 del 13 ottobre 2010. Costituzione della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH).
2. Weber G, Medaglia M, Strada A. Regione Lombardia. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2017)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. (Rapporti ISTISAN 18/13).

REGIONE MARCHE

Luigi Patregnani

Assistenza Farmaceutica, Agenzia Sanitaria Regione Marche, Ancona

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo) della Regione Marche è stata istituita con Decreto ARS (Agenzia Regionale Sanitaria) n. 11 del 22 ottobre 2012, modificata con Decreto ARS n. 62 del 10 dicembre 2013 e, aggiornata con la composizione attuale con Decreto del Direttore dell'ARS n. 87/2018 (1). Nel 2017 la Regione Marche ha deliberato in merito ai criteri e alle modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori dell'ormone somatotropo (2). La Delibera, inoltre, riporta la modalità di prescrizione dell'ormone somatotropo:

- i Centri prescrittori autorizzati, operanti nella Regione Marche, sono tenuti a inserire tutti i pazienti in trattamento con l'ormone somatotropo nel registro predisposto dall'Istituto Superiore di Sanità, il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC). La prescrizione dell'ormone somatotropo, con onere a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR), è vincolata alla redazione del Piano Terapeutico (PT) generato a seguito di registrazione delle prescrizioni nel RNAOC;
- i PT devono essere trasmessi dal clinico prescrittore al servizio farmaceutico territoriale di competenza per residenza dell'assistito;
- l'ASUR (Azienda Sanitaria Unica Regionale), ovvero il Servizio Farmaceutico di competenza dell'assistito, deve effettuare l'autorizzazione alla prescrizione della terapia a carico del SSR per i pazienti afferenti a Centri autorizzati di altre regioni che non si avvalgono direttamente del RNAOC e che, pertanto, non dispongono di PT conforme al modello adottato dalla Regione Marche.

Con Decreto dell'ARS n. 48/2018 (3) sono stati individuati i Centri autorizzati alla prescrizione del GH (Tabella 1 e 2).

Tabella 1. Centri autorizzati alla prescrizione di GH in età di transizione e adulta della Regione Marche al 2018

Struttura	Centro/UO	Responsabile / Supervisore RNAOC
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona	Clinica di Endocrinologia	Prof. Giancarlo Balercia
Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	SSD Endocrinologia e Diabetologia - Pesaro	Dott. Giulio Lucarelli
ASUR – Area Vasta 4	UOC Malattie Metaboliche - Fermo	Dott.ssa Elena Tortato

ASUR: Azienda Sanitaria Unica Regionale; **SSD:** Struttura Semplice Dipartimentale; **UOC:** Unità Operativa Complessa.

Tabella 2. Centri autorizzati alla prescrizione di GH in età evolutiva della Regione Marche al 2018

Struttura	Centro/UO	Responsabile / Supervisore RNAOC
AO Ospedali Riuniti Marche Nord	UOC Pediatria - Pesaro	Dott. Leonardo Felici
AOU Ospedali Riuniti Ancona	Clinica Pediatrica	Prof. Carlo Catassi
AOU Ospedali Riuniti Ancona	Clinica di Endocrinologia	Prof. Giancarlo Balercia
AOU Ospedali Riuniti Ancona	Diabetologia Pediatrica	Dott. Valentino Cherubini
AOU Ospedali Riuniti Ancona	Coordinamento interdipartimentale Malattie Rare	Dott.ssa Anna Ficcadenti
AOU Ospedali Riuniti Ancona	SOD Pediatria	Dott. Salvatore Cazzato
ASUR – Area Vasta 2	UOC Pediatria e Neonatologia - Senigallia	Dott.ssa Cristina Angeletti
ASUR – Area Vasta 2	UOC Pediatria e Neonatologia - Jesi	Dott.ssa Antonella Bonucci
ASUR – Area Vasta 3	UOSD Pediatria - Civitanova	Dott. Rolando Pecora
ASUR – Area Vasta 3	UOC Pediatria e Neonatologia - Macerata	Dott. Paolo F. Perri
ASUR – Area Vasta 4	UOC Pediatria - Fermo	Dott.ssa Emanuela Lanfranchi
ASUR – Area Vasta 5	UO Pediatria - Ascoli Piceno	Dott. Ermanno Ruffini

ASUR: Azienda Sanitaria Unica Regionale; **AO:** Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliero-Universitaria; **SOD:** Struttura Operativa Dipartimentale; **UO:** Unità Operativa; **UOC:** Unità Operativa Complessa; **UOSD:** Unità Operativa Semplice Dipartimentale.

Inoltre, con Decreto n. 87/2018, è stata istituita la nuova Commissione Regionale per il GH (3) che resterà in carica fino al 31.12.2020.

La fornitura del GH avviene in DPC (Distribuzione per conto) tramite le farmacie convenzionate attraverso il sistema WebCare il quale permette di verificare la validità del piano terapeutico e ridurre al minimo i margini di errore di dispensazione del farmaco poiché la quantità da dispensare mensilmente viene calcolata in automatico: ciò permette di valutare l'appropriatezza d'uso e di razionalizzare la spesa, che si è ridotta sia in confezioni (meno 13%), in quantità/DDD (meno 8%) che in valore (meno 10% pari a € 364.756).

Nel 2018 la Commissione Regionale per il GH si è riunita cinque volte per valutare 14 casi clinici: 11 richieste di autorizzazione al trattamento (Tabella 3) e 3 richieste di prosecuzione del trattamento per 6 mesi.

Tabella 3. Richieste di autorizzazione al trattamento con GH nella Regione Marche (2018)

Richieste	n.
Respinte	3
Approvate per 6 mesi	2
Sospese per rivalutazione	6
Totale	11

Bibliografia

1. Regione Marche. Agenzia Regionale Sanitaria. Decreto del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria ARS n. 87 del 21.12.2018. Determina AIFA 29/07/2010 - Nota 39 – Istituzione della nuova Commissione Regionale dell'Ormone Somatotropo (GH).
2. Regione Marche. Deliberazione della Giunta Regionale n. 1119 del 02/10/2017. Approvazione dei criteri e le modalità per la valutazione e l'individuazione dei centri prescrittori dell'ormone somatotropo (GH) nell'età evolutiva e nell'età adulta e la modalità di prescrizione del GH - Revoca della DGR n. 563 del 12.05.2014. *Bollettino Ufficiale della Regione Marche* n. 107, 13/10/2017.
3. Regione Marche. Agenzia Regionale Sanitaria. Decreto del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria n. 48 del 27.07.2018. DGR 1119/2017 - Individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) nell'età evolutiva e nelle età di transizione e adulta.

REGIONE MOLISE

Maurizio Gasperi (a), Annamaria Macchiaroli (b), Stefania Falciglia (c)

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

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

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

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (*recombinant Growth Hormone*, rGH), costituita con DGR n. 448 del 7 maggio 2007 (1), pur non essendosi riunita, ha proseguito nel corso degli anni 2017 e 2018 l'attività di monitoraggio delle prescrizioni di rGH nel territorio regionale, esercitando un controllo delle prescrizioni farmaceutiche e dei piani terapeutici attraverso il ricorso alla banca dati Farmastat. La Commissione Regionale è composta da rappresentanze dell'Assessorato alla Sanità, del Servizio Farmaceutico territoriale ASReM (Azienda Sanitaria Regionale del Molise), delle Unità Operative (UO) di Pediatria e di Endocrinologia Pediatrica ASReM e della Cattedra di Endocrinologia dell'Università degli Studi del Molise.

Nel territorio regionale sono presenti una ASReM e tre UO di farmaceutica territoriale preposte all'accoglimento dei piani terapeutici provenienti dai diversi Centri di prescrizione operanti sul territorio. I Centri prescrittori autorizzati sono tre di cui due a Campobasso, presso l'ospedale "Cardarelli" e il Poliambulatorio ASReM, e il terzo è collocato presso l'ambulatorio di endocrinologia dell'istituto di ricovero e cura a carattere scientifico Neuromed a Pozzilli (Isernia). Di questi Centri autorizzati, solo il Centro di endocrinologia pediatrica ASReM è realmente attivo e responsabile della quasi totalità delle prescrizioni di rGH effettuate in Molise.

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

Sulla base della semestralità dei PT sono semestrali nella maggior parte dei casi, sono stati confrontati i dati relativi agli assistiti nel primo semestre degli anni 2011-2018 (Tabella 1).

Tabella 1. Prescrizioni di terapia con rGH nella Regione Molise

Anno (1° semestre)	Numero assistiti	Piani Terapeutici redatti n. (%)
2011	100	84 (84)
2012	110	37 (34)
2013	95	68 (72)
2014	115	85 (74)
2015	129	85 (66)
2016	134	112 (84)
2017	132	93 (70)
2018	121	83 (69)
Totale	936	647

Fonte: Farmastat-Marno

Il numero degli assistiti seguiti nel primo semestre è stato di 100 (2011), 110 (2012), 95 (2013), 115 (2014), 129 (2015), 134 (2016), 132 (2017), 121 (2018). I dati confermano un trend di crescita

a partire dal 2011, nonostante si sia osservato un decremento del numero degli assistiti negli anni 2013 e 2018.

Per quanto riguarda la percentuale di soggetti in età evolutiva non ci sono state variazioni: 66 nel 2011, 78 nel 2012, 98 nel 2013, 81 nel 2014, 84 nel 2015, 88 nel 2016, 86 nel 2017 e 98 nel 2018.

Il numero di PT redatti in Molise, che nel 2011 era di 84, nel 2012 era passato a 37, nel 2013 era sceso a 68, nel 2014 era salito a 85, nel 2015 a 85, nel 2016 a 112 e a 93 nel 2017, segue un trend di leggero decremento nel 2018 con 83 piani; le quote percentuali sono rispettivamente di 84, 34, 72, 74, 66, 84, 70 e 69 (% su totale).

La maggior parte dei PT redatti fuori regione provenivano dalla regione Abruzzo (39%) e, in quota progressivamente minore, dalle regioni Lazio, Emilia-Romagna, Puglia, Campania e Toscana.

Le diverse specialità farmaceutiche sono distribuite in maniera pressoché equa.

Bibliografia

1. Regione Molise. Delibera della Giunta della Regione Molise n. 448 del 7 maggio 2007. Sorveglianza epidemiologica e monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (GH) - nota AIFA 39 - costituzione commissione regionale. *Bollettino Ufficiale della Regione Molise* n. 15, 30/06/2007.

REGIONE PIEMONTE

Loredano Giorni, Gianni Bona, Daniela Dematteis
Commissione regionale GH, Torino

Sin dal 1999, in Regione Piemonte, è stata operativa una Commissione con compiti di sorveglianza epidemiologica e monitoraggio di appropriatezza dei trattamenti, che nel corso del tempo è stata aggiornata nei suoi componenti, anche alla luce di obiettivi e di necessità operative di valutazione e controllo delle prescrizioni, che via via si presentavano. Nel corso dell'anno 2018 la Commissione regionale GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo) era in scadenza del proprio mandato, pertanto, si è provveduto alla costituzione della nuova Commissione con l'approvazione di un provvedimento da parte del Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica della Direzione Sanità della Regione Piemonte.

Con determinazione n. 312/2018 (1) si è provveduto, quindi, a confermarne i componenti, per la notevole esperienza maturata in ambito della sorveglianza e della gestione della prescrizione dell'ormone somatotropo e a integrarla con la nomina della dottoressa Luisa De Sanctis, responsabile della Struttura Semplice Dipartimentale Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Infantile Regina Margherita, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, al fine di ampliare ulteriormente le competenze professionali della Commissione.

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

Nella Regione Piemonte era stato istituito da tempo il registro regionale dei soggetti trattati con GH; alla scadenza dell'ultima Convenzione di affidamento all'ente, a suo tempo individuato per la gestione, è risultato necessario definire gli opportuni aggiornamenti al sistema, anche alla luce delle novità introdotte nel Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 13 marzo 2017, recante "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" (2).

Al momento attuale è in corso di definizione il nuovo sistema di sorveglianza, attraverso l'individuazione della Struttura che provvederà ad avviarlo e, in seguito, a gestirlo in via ordinaria.

Attività valutativa

Recentemente è stata effettuata una revisione dei Centri prescrittori, anche al fine di aggiornarne i responsabili; è intenzione della Commissione verificare il peso dell'attività dei vari Centri eventualmente per ridurre il numero di quelli autorizzati.

Nelle more dell'attuazione del nuovo sistema di sorveglianza degli assuntori di GH, al fine di conoscere i dati di attività dei Centri autorizzati alla prescrizione, il Settore regionale competente, in collaborazione con la Commissione, ha richiesto ai Centri prescrittori i dati sui trattamenti con l'ormone somatotropo, relativamente all'anno 2018.

I dati riferiti dai Centri prescrittori vengono riportati nella tabella allegata alla relazione (Tabella 1).

Tabella 1. Soggetti in trattamento con GH in Regione Piemonte (2018)

Centro prescrittore	Pazienti trattati n.	Pazienti in entrata suddivisi per diagnosi		Pazienti in uscita suddivisi per motivazione	
		n.	Diagnosi	n.	Motivazione
AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo Alessandria	27	1	Deficit di GH congenito	2	Raggiungimento statura definitiva in pazienti con Sindrome di Turner
		2	SGA		
		1	In trattamento su approvazione della Commissione Regionale		
Istituto Auxologico Italiano - Osp. S. Giuseppe Piancavallo (VB)	27	3	Deficit isolati di GH	3	2 pazienti per raggiungimento statura definitiva, 1 paziente per trasferimento in altra Regione
AO S. Croce e Carle Cuneo – Endocrinologia	adulti 24	1	Craniofaringioma operato	0	
		2	Adenoma ipofisario		
		3	Deficit di GH congenito		
AO S. Croce e Carle Cuneo – Pediatria	pediatrici 34	2	GHD isolato idiopatico	2	Raggiungimento statura definitiva; al retesting secrezione di GH dopo stimolo adeguata all'età di transizione
AOU S. Luigi Orbassano - Medicina interna	adulti 18	1	Ipofuitarismo post intervento NCH	0	
		7	Deficit di GH idiopatico		
AOU S. Luigi Orbassano - Endocrinologia	pediatrici 46	1	Deficit di GH isolato da lesione neurologica da Toxoplasmosi congenita	2	1 arresto di crescita dopo menarca, 1 target raggiunto
		3	Deficit di GH in Talassemia major		
		1	Deficit di GH in S. Drepanocitica		
ASL AT	0	0		0	
ASL AL	5	2	SHOX D	0	
		3	GHD		
Città della Salute e della Scienza di Torino OIRM – Auxologia	444	52	Deficit di GH	42	Fine crescita
		5	Mutazione SHOX		
		10	SGA	1	Trapianto renale
		10	Autorizzati Commissione		
		2	Sindrome da IRC		
		1	GHD congenito in triade malformativa H-H	1	Trasferito altra Regione
		1	Sindrome di Turner	4	Trasferiti Centro Adulti
		1	BSI + celiachia -approvato da Commissione GH	2	Non confermati al retesting
		1	SGA in Sindrome Silver-Russel	5	Fine periodo di approvazione
		1	SGA	4	IGF alte
Città della Salute e della Scienza di Torino OIRM – Endocrinologia	130 (di cui 4 di altra Regione)	1	BSI + tubulopatia- approvato da Commissione GH		
		1	GHD organico acquisito in esiti diRT per MB	2	eventi avversi
		1	GHD + O.I.		
		1	GHD in Ipoplasia Ipofisi		

segue

continua

Centro prescrittore	Pazienti trattati n.	Pazienti in entrata suddivisi per diagnosi		Pazienti in uscita suddivisi per motivazione	
		n.	Diagnosi	n.	Motivazione
Città della Salute e della Scienza di Torino - Ospedale S. Giovanni Battista – Endocrinologia	127 (di cui 4 fuori regione)	4	Deficit di GH in quadro malformativo ipotalamo-ipofisario	1	Diabete mellito scompensato
		1	Deficit di GH isolato dell'età pediatrica confermato in età adulta	5	Scadenza PT/perso al follow-up (di cui 1 fuori Regione Piemonte)
				1	Carcinoma ovarico
				1	Neoformazione epatica in corso di definizione diagnostica
		4	Deficit di GH età pediatrica	1	Diagnosi non confermata
				2	Raggiungimento statura definitiva
AOU Maggiore della Carità Novara - Endocrinologia	29	3	Post intervento NCH per macroadenoma Ipofisite autoimmune Sindrome di Sheehan	1	Autosospensione per mancanza di benefici soggettivi
AOU Maggiore della Carità Novara - Pediatria	70	7	GHD		
		1	Sindrome di Turner		
		3	Bassa statura idiopatica (approvato in commissione regionale)	4	Termine crescita staturale
		1	SHOX		
AO Ordine Mauriziano Torino	1	0		0	

AO: Azienda Ospedaliera; **SGA:** Small for Gestational Age; **GHD:** Growth Hormone Deficiency; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **SHOX:** Short Stature Homeobox; **IRC:** malattia renale cronica; **ASL:** Azienda Sanitaria Locale; **OIRM:** Ospedale Infantile Regina Margherita; **BSI:** Bassa Statura Idiopatica; **IGF:** Insulin-like Growth Factor.

Attività autorizzativa

La commissione, nel corso dell'anno 2018 si è riunita con cadenza bimestrale (6 volte) per discutere i casi al di fuori delle indicazioni della Nota 39, presentati dai Centri prescrittori. I casi presentati al fine della valutazione sono stati 40, di questi 33 casi sono stati autorizzati. Per alcuni dei casi non autorizzati, perché non rispettosi dei criteri previsti dal documento dell'Istituto Superiore di Sanità "A supporto delle attività delle Commissioni regionali per il GH" del marzo 2015 (3), sono stati richiesti degli approfondimenti.

La procedura seguita per le richieste di autorizzazione al trattamento è la seguente. I casi sono inviati al Settore regionale competente utilizzando una scheda raccolta dati predisposta a tal fine, che riporta i dati anagrafici, nel rispetto della normativa sulla privacy, l'anamnesi, la comorbidità, gli esami screening e un riepilogo con i dati clinici relativi alle visite effettuate nel tempo. Le schede vengono presentate alla Commissione che le discute e valuta se autorizzare il trattamento; in caso di mancata autorizzazione, la Commissione può richiedere eventuali approfondimenti.

Il Settore Farmaceutico provvede, in seguito, a informare i Centri prescrittori invianti circa l'esito delle decisioni della Commissione.

Bibliografia

1. Regione Piemonte. Determinazione Dirigenziale n. 312 del 14 maggio 2018. Costituzione della Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica dei soggetti affetti da deficit di ormone somatotropo (GH). *Bollettino Ufficiale Regione Piemonte* n. 22 del 31/05/2018.
2. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 109 del 12 maggio 2017.
3. Pricci F, Panei P, Borraccino A, Cavallo F, Ravaglia A, Cappa M, Garofalo P, Aimaretti G, Colao A, Ghigo E, Lombardi G, Bona G, Buzi F, Loche S, Maghnie M, Mazzanti L, Bernasconi S, Boscherini B, Cianfarani S, Saggese G. A supporto delle attività delle commissioni regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. Documento congiunto. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/31). p. 7-17.

REGIONE PUGLIA

Concetta Sgarra, Pietro Leoci, Paolo Stella, Vito Bavaro

Dipartimento promozione della salute, del benessere sociale e dello sport per tutti, Regione Puglia, Bari

La Regione Puglia, con DGR n. 1056/2018 (1) ha provveduto sia alla nomina dei nuovi componenti della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo) (precedentemente istituita con DGR n. 2625/2009 (2) e n. 39/2010) che alla ridefinizione dell'assetto organizzativo della stessa.

Sulla scorta delle previsioni della citata DGR, con successiva DD n. 77/2019 (3) del Dipartimento per la Salute Regionale sono state definite le nuove modalità di funzionamento della stessa Commissione Regionale GH.

Attività valutativa

Con DD n. 39/2017 (4) della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche regionale è stato aggiornato l'elenco dei Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone GH, quantificabili in n. 14 Centri distribuiti su tutto il territorio regionale e 20 UO rispetto alle quali n. 11 sono rappresentati dall'Unità Operativa Complessa di Pediatria.

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

Dall'analisi dei dati relativi alle prescrizioni informatizzate di somatropina riferibili all'anno 2018 è stato possibile rilevare che i pazienti trattati con GH sono risultati pari a n. 966, di cui il 70% in età pediatrica (0-14 anni). In Tabella 1, è riportato il numero di assistiti in trattamento con GH negli anni 2016-2018.

Tabella 1. Pazienti in trattamento con GH nella Regione Molise. Anni 2016-2018

Anno	Assistiti (n.)
2016	513
2017	687
2018	966

In Figura 1, sono indicati i piani terapeutici riferiti ai soggetti in trattamento con rGH.

Riguardo la spesa annua, la terapia con GH è ammontata a circa 7,5 milioni di euro.

Il ricorso alle specialità medicinali *originator* è risultato essere pari al 76,31% in luogo di quelle biosimilari pari al 23,69% (Figura 2).

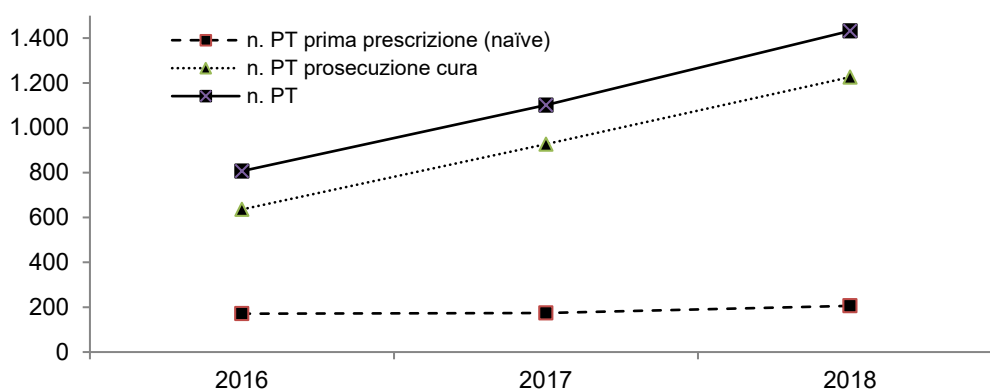


Figura 1. Pazienti trattati con GH negli anni 2016-2018 nella Regione Puglia sulla base delle prescrizioni informatizzate

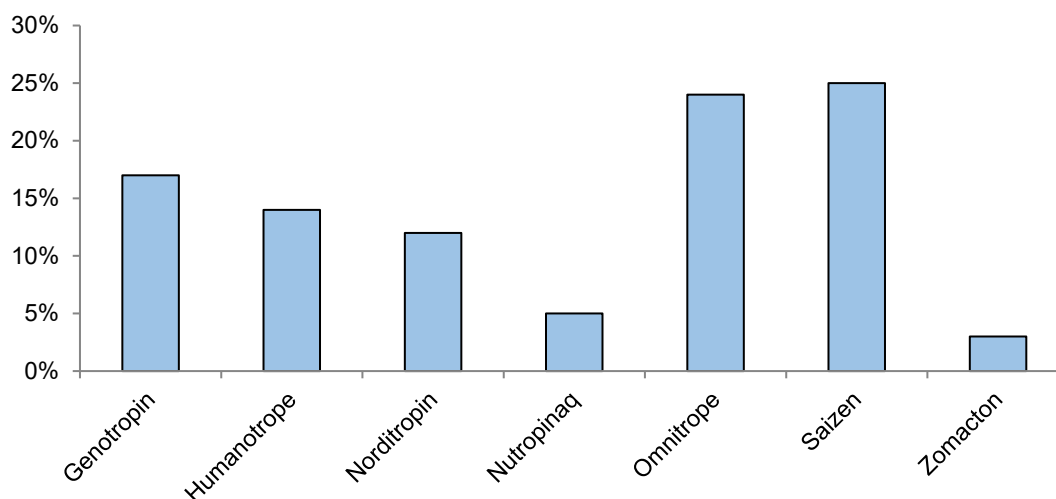


Figura 2. Specialità medicinali a base di GH prescritte per l'anno 2018: % PT emessi in Edotto dai Centri prescrittori

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

Con la stessa DGR, sono state impartite specifiche disposizioni per le Aziende pubbliche del Servizio Sanitario Regionale (SSR), finalizzate a effettuare il monitoraggio dei piani terapeutici specialistici emessi sulla somatotropina da parte delle unità operative aziendali all'uopo dedicate.

Nel corso del mese di gennaio 2019 il Soggetto Aggregatore regionale Innovapuglia ha approvato gli atti di aggiudicazione di gara inerenti l'Appalto Specifico n. 4, finalizzato all'acquisizione, mediante Accordo Quadro del piano aziendale Somatotropina e, pertanto, al fine di incentivare i medici prescrittori all'utilizzo delle scelte terapeutiche a minor costo rivenienti

dalla suddetta gara centralizzata, la Giunta Regionale con delibera n. 276/2019 (6) ha definito linee di indirizzo per i medici specialisti operanti presso i Centri autorizzati dalla Regione alla prescrizione di GH.

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

La stessa DGR prevede altresì il potenziamento delle azioni di monitoraggio da parte degli enti pubblici del SSR, anche tramite l'utilizzo di reportistica specifica implementata nel sistema informativo regionale Edotto.

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

Attività autorizzativa

Con riferimento all'attività autorizzativa da effettuarsi da parte della Commissione Regionale GH sulle prescrizioni *off-label* di somatropina, in linea con le previsioni di cui alla Nota AIFA 39, le specifiche sono state dettagliate nel Regolamento sulle nuove modalità di funzionamento della stessa Commissione Regionale GH, di cui alla citata DD n.77/2019 (3) del Dipartimento per la Salute Regionale.

Con la stessa DD, inoltre, è stato approvato il documento regione di indirizzo per i Centri autorizzati alla prescrizione di GH per la formulazione delle richieste di utilizzo *off-label* con ormone della crescita da sottoporre alla valutazione della Commissione Regionale GH. Sulla base di tale documento è stata altresì predisposta apposita scheda di monitoraggio per la richiesta di utilizzo *off-label* di somatropina, implementata, a far data dal mese di maggio 2019, nel sistema informativo regionale Edotto, per la gestione informatizzata delle fasi di richiesta e autorizzazione all'utilizzo.

Con specifico riferimento all'attività valutativa sulle prescrizioni *off-label* svolta dalla Commissione in parola, si evidenzia che nel corso dell'anno 2018, risulta pervenuta da parte dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH soltanto n. 1 richiesta, per la quale la commissione ha espresso parere negativo.

Bibliografia

1. Regione Puglia. Delibera di Giunta Regionale n. 1056/2018. DGR n. 2625/2009 e n. 39/2010 – Definizione nuovo assetto organizzativo Commissione Regionale GH. Integrazione della DGR n. 984/2016 Commissione Tecnica Regionale farmaci. Nomina nuovi componenti. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 88 del 3/7/2018.
2. Regione Puglia. DGR n. 2625 del 28 dicembre 2009. Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita GH e realizzazione registro regionale dell'ormone somatotropo. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 15 del 25/01/2010.
3. Regione Puglia. Dipartimento per la Salute Regionale. Determina Dirigenziale n. 77 del 06/05/2019. DGR n. 2625/2009 e s.m.i. e DGR n.1056/2018. Approvazione delle modalità di funzionamento della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita GH.
4. Regione Puglia. Servizio Politiche del Farmaco. Determina Dirigenziale n. 39/2017. Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone Somatotropo GH. Modifica Referenti. Conferma Centro PO di Francavilla Fontana-Pediatria.
5. Regione Puglia. Delibera di Giunta Regionale n. 216 del 26 febbraio 2014. Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva dei farmaci biotecnologici. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 41 del 25/03/2014.
6. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale n. 276 del 15 febbraio 2019. Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva sui farmaci biotecnologici ad alto costo a base di Somatropina. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 30 del 18/3/2019.

REGIONE SARDEGNA

Donatella Garau, Luisa Alberti

Assessorato Igiene Sanità ed Assistenza Sociale, Regione Sardegna, Cagliari

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone* o ormone somatotropo) della regione Sardegna, prevista dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1), rispetto alla sua composizione originaria, riportata nella Determinazione n. 375/2008 (2), è stata modificata più volte secondo quanto riportato nelle Determinazioni n. 185/2012 (3) e n. 228 del 21 marzo 2013.

La Commissione provvede al monitoraggio dei consumi e dell'appropriatezza d'uso dei medicinali a base di somatotropina. Nel 2018 sono state effettuate ulteriori valutazioni per verificare la percentuale di utilizzo dei medicinali biosimilari rispetto ai medicinali *originator*.

A seguito della revisione della Nota AIFA 39 (4), l'attività della Commissione si è notevolmente contratta e, nell'anno 2018, è stato necessario esaminare la documentazione clinica relativa a un unico paziente, i cui parametri non erano in linea con i criteri della Nota. La documentazione non è risultata completa e accoglibile e pertanto il trattamento non è stato autorizzato. Si è, tuttavia, provveduto a richiedere al Centro prescrittore maggiori precisazioni e integrazioni per un riesame.

A seguito della Legge Regionale n. 23/2014 (5) e della Legge Regionale n. 17/2016 (6), che hanno avviato un riassetto istituzionale e organizzativo delle aziende sanitarie della Regione Sardegna, la Commissione ha provveduto a rimodulare i Centri prescrittori autorizzati. Dall'anno 2018 i Centri regionali sono i seguenti (Tabella 1).

Tabella 1. Centri autorizzati alla prescrizione di GH della Regione Sardegna al 2018

Azienda Sanitaria	Ospedale/Struttura	Centro/UO	Clinico Supervisore
AOU di Sassari	Cliniche San Pietro	SC di Endocrinologia, Malattie della Nutrizione e del Ricambio	Mario Palermo
AOU di Sassari	Cliniche San Pietro	Ambulatorio di Endocrinologia della Clinica Medica	Alessandro Delitala
AOU di Cagliari	Policlinico Monserrato	SC di Endocrinologia	Stefano Mariotti
AO Brotzu	PO Microcitemico	UO di Endocrinologia pediatrica	Sandro Loche-Lampis
ATS-ASSL di Cagliari	Cittadella Salute	Servizio di Endocrinologia	Guido Almerighi

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

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270 del 18 novembre 2010.

2. Regione Sardegna. Direzione Generale della Sanità. Servizio Assistenza Distrettuale e Ospedaliera e Osservatorio Epidemiologico Determinazione n. 375 del 11 giugno 2008. Costituzione della Commissione Regionale prevista dalla nota AIFA 39 “Ormone della crescita” (somatropina). Disponibile all’indirizzo: https://www.regione.sardegna.it/documenti/1_5_20080613130455.pdf. ultima consultazione 25/10/2019.
3. Regione Sardegna. Assessorato dell’Igiene e Sanità e dell’Assistenza Sociale. Direzione Generale della Sanità. Determinazione n. 185 del 11/02/2012. Revisione della Commissione Regionale prevista dalla nota AIFA 39 Ormone della Crescita/Somatotropina.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
5. Regione Sardegna. Legge Regionale del 17 novembre 2014, n. 23. Norme urgenti per la riforma del sistema sanitario regionale. Modifiche alle leggi regionali n. 23 del 2005, n.10 del 2006 e n.21 del 2012. *Bollettino Ufficiale della Regione Sardegna* n. 55 del 20 novembre 2014.
6. Regione Sardegna. Legge Regionale del 27 luglio 2016, n. 17. Istituzione dell’Azienda per la tutela della salute (ATS) e disposizioni di adeguamento dell’assetto istituzionale e organizzativo del servizio sanitario regionale. Modifiche alla legge regionale 28 luglio 2006, n. 10 (Tutela della salute e riordino del servizio sanitario della Sardegna. Abrogazione della legge regionale 26 gennaio 1995, n. 5) e alla legge regionale 17 novembre 2014, n. 23 (Norme urgenti per la riforma del sistema sanitario regionale). *Bollettino Ufficiale della Regione Sardegna – Parte I e II* n. 37 del 11 agosto 2016.

REGIONE SICILIA

Claudia Minore, Claudia La Cavera

Dipartimento Pianificazione Strategica, Assessorato Regionale della Salute della Regione Siciliana, Palermo

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

Il DA n. 1083/2018 ha modificato la composizione della Commissione Regionale (2).

Attività valutativa

Con il DDG n. 588/2018, la Regione Sicilia ha provveduto all'aggiornamento dei Centri e dei Clinici abilitati alla prescrizione dei medicinali a base di GH (3); si è reso altresì necessario aggiornare i Supervisor dei Centri Prescrittori.

Al fine di consentire la sorveglianza epidemiologica e lo stretto monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva delle terapie a base di GH, anche nell'anno 2018 è stato ribadito, a tutti i prescrittori, l'obbligo della registrazione dei pazienti nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (3).

Nell'anno 2017, nell'ambito del rinnovo dell'accordo per la Distribuzione Per Conto (DPC) dei medicinali di cui al PHT (Prontuario della distribuzione diretta per la presa in carico e la continuità assistenziale Ospedale-Territorio), è stato anche modificato il canale distributivo dei medicinali a base di GH dalla DPC alla forma diretta (4).

Attività autorizzativa

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

Come stabilito nel corso del 2016, la Commissione Regionale valuta, ed eventualmente autorizza, le sole prescrizioni di GH effettuate dai Centri autorizzati, per indicazioni al di fuori della nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco e per eventuali ulteriori utilizzi che prevedano il parere della Commissione Regionale (Direttiva n. 56196 del 29/06/2016).

Nel corso degli anni 2017-2018 sono pervenute 3 istanze da sottoporre alla valutazione della Commissione, relative a richieste di proseguo di terapia con ormone della crescita per sindrome di Noonan.

Bibliografia

1. Regione Sicilia. Decreto assessoriale n. 1532 del 29 luglio 2009. Costituzione della commissione regionale dell'ormone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana - Parte I* n. 41 del 04/09/2009.

2. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale n. 1083 del 12 giugno 2018. Modifica della Commissione Regionale dell'Ornone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* n. 28 del 29/06/2018.
3. Regione Sicilia. Decreto Dirigente Generale n. 588 del 13 aprile 2018. Aggiornamento dei Centri e dei Clinici abilitati alla prescrizione dei medicinali a base di ormone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana - Parte I* n. 20 del 04/05/2018.
4. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale n. 1857 del 26 settembre 2017. Approvazione dell'Accordo per la Distribuzione Per Conto dei farmaci di cui al PHT. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana - Parte I* n. 44 del 20 ottobre 2017.

REGIONE TOSCANA

Maria Laura De Feo (a), Rosetta Pansino (b), Roberto Banfi (b)

(a) Commissione Regionale GH

(b) Sezione Assistenza Farmaceutica e Integrativa, Regione Toscana, Firenze

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo) è stata istituita con delibera GRT n. 1246/2005 (1) a seguito della determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del 2004 (2) di revisione delle note della Commissione Unica del Farmaco, e come previsto dalla Nota 39 dell'AIFA (3).

Fanno parte della Commissione Regionale specialisti prescrittori autorizzati dalla Regione appartenenti a tre Centri di Endocrinologia Pediatrica (Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa: Azienda Ospedaliero Universitaria (AOU) Meyer; AOU Siena e tre Centri di Endocrinologia dell'adulto (Unità Sanitaria Locale (USL) Toscana Nord-Est, Arezzo; USL Toscana Centro, Empoli; USL Toscana Nord-Ovest, Livorno.

I membri della Commissione attualmente in carica (4) sono i seguenti:

- Prof. Diego Peroni, Professore Ordinario presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, AOU Pisa, Direttore dell'Unità Operativa di Pediatria, AOU Pisa.
- Prof. Maurizio De Martino, Professore Ordinario di Pediatria Generale e Specialistica AOU Meyer, Direttore della Clinica Pediatrica 1, AOU Meyer, Firenze.
- Dott.ssa Rossella Nassi, Direttore dell'Unità Operativa Complessa (UOC) Medicina Interna Valtiberina, Direttore facente funzione UOC Endocrinologia, Ospedale S. Donato, Azienda Sanitaria Locale (ASL) Toscana Sud-Est (ex USL 8), Arezzo.
- Dott.ssa Maria Laura De Feo, Direttore della Struttura Organizzativa Semplice di Diabetologia, ASL Toscana Centro (ex ASL 11), Empoli.
- Dott. Daniele Barbaro, Responsabile Sezione Autonoma Aziendale Endocrinologia ASL Toscana Nord-Ovest (ex USL 6), Livorno.
- Prof. Salvatore Grosso, Direttore UOC Pediatria, AOU Siena.

Le attività della Commissione Regionale GH comprendono:

- il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita;
- la valutazione di richieste di autorizzazione al trattamento con ormone della crescita in casi non conformi ai requisiti della Nota 39 dell'AIFA;
- la collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato per il monitoraggio del trattamento con ormone della crescita, e di redigere annualmente un rapporto da inviare all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori alla Sanità delle Regioni e province Autonome.

La Commissione si riunisce con cadenza bimestrale e per motivi di urgenza/necessità. I membri della Commissione sono disponibili per consulenze relative all'interpretazione della Nota 39 e alla terapia con GH biosintetico.

Attività valutativa

Sono tuttora validi i criteri e le modalità per la valutazione dei Centri di riferimento abilitati alla prescrizione dell'ormone somatotropo e i requisiti minimi per la loro individuazione, come definiti dalla Commissione Regionale. I Centri autorizzati alla prescrizione del GH nella Regione Toscana con Delibera n. 1404/2017 (5) sono 9, con 17 Unità Operative. Tali criteri sono conformi alle indicazioni espresse successivamente nel documento congiunto del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita "A supporto delle attività delle Commissioni Regionali per il GH: Dati dalla letteratura scientifica", elaborato dalle Società scientifiche coinvolte nella tematica del trattamento con ormone della crescita insieme all'Istituto Superiore di Sanità (6).

Nella riunione di settembre 2018 sono stati presentati i dati di consumo e di spesa dei medicinali a base dell'ormone della crescita; la spesa annua relativa al 2017 si aggira intorno ai 10 milioni di euro.

Con determinazione n. 1193/2018 (7) è stata aggiudicata da parte di ESTAR (Ente di supporto tecnico-amministrativo regionale), la fornitura di farmaci a base di somatotropina per un periodo contrattuale che va dal 12/09/2018 al 31/03/2019. La fornitura è stata aggiudicata per le ditte NOVO NORDISK e SANDOZ, rispettivamente per i farmaci Norditropin Nordiflex al prezzo di 13,44/MU e Omnitrope Surepal al prezzo di 13,79/MU.

Tutte le altre specialità a base di somatotropina, commercializzate da ditte non partecipanti alla gara, sono state lasciate in proroga fino al 31/12/2018 per permettere la continuità.

Attività autorizzativa

Nell'anno 2018 la Commissione Regionale GH si è riunita cinque volte per valutare 34 casi clinici di pazienti in età pediatrica, provenienti dal AOU Meyer e dal AOU di Pisa: 26 richieste di autorizzazione al trattamento, di cui 14 autorizzate (Tabella 1), e 8 rinnovi di autorizzazione al trattamento.

Tabella 1. Autorizzazioni al trattamento con GH nella Regione Toscana. Anno 2018

Diagnosi	Soggetti (n.)
Grave auxopatia	4
Bassa statura idiopatica	6
Sindrome genetica	2
Sindromi	1
Ipopituitarismo	1
Totale	14

Bibliografia

1. Regione Toscana. Delibera della Giunta Regionale n. 1246 del 19/12/2005. Costituzione Commissione Regionale preposta alla valutazione e autorizzazione della terapia nonché alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento del GH. *Bollettino Ufficiale della Regione Toscana - Parte Seconda* n. 35 del 3/09/2014.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF). *Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 259 del 4 novembre 2004.

3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
4. Regione Toscana. Direzione diritti di cittadinanza e coesione sociale - Settore politiche del farmaco e dispositivi. Decreto n. 6086 13/04/2018. Sostituzione dei componenti della “Commissione Regionale preposta alla valutazione e autorizzazione della terapia nonché della sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell’appropriatezza del trattamento con GH (ormone somatotropo)”.
5. Regione Toscana. Delibera della Giunta Regionale n. 1404 11/12/2017. Individuazione Centri Specialistici per la diagnosi, il rilascio del piano terapeutico e/o la prescrizione di medicinali a carico del Servizio Sanitario Regionale. Aggiornamento Delibera GRT n. 748 del 10-07-2017. *Bollettino Ufficiale della Regione Toscana - Parte Seconda* n. 1 del 3/01/2018.
6. Pricci F, Panci P, Borraccino A, Cavallo F, Ravaglia A, Cappa M, Garofalo P, Aimaretti G, Colao A, Ghigo E, Lombardi G, Bona G, Buzi F, Loche S, Maghnie M, Mazzanti L, Bernasconi S, Boscherini B, Cianfarani S, Saggese G. A supporto delle attività delle commissioni regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. Documento congiunto. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l’ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita (2014)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/31). p. 7-17.
7. Regione Toscana. Giunta Regionale - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatezza. Determinazione n. 1193 08/08/2018. Procedura aperta in modalità telematica per la conclusione di accordo quadro per la fornitura di farmaci a base di somatotropina – tutti i dosaggi – occorrenti alle aziende sanitarie della regione Toscana.

PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

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

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

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

(c) Unità Operativa di Medicina, Ospedale Santa Chiara di Trento, Trento

La Commissione provinciale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo) è stata istituita dalla provincia autonoma (PA) di Trento con DGP n. 101/2014 (1) e risulta così composta:

- Dott. Riccardo Roni, direttore del Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica con funzioni di coordinatore;
- Dott.ssa Vittoria Cauvin, Unità Operativa (UO) di pediatria Ospedale Santa Chiara di Trento, per gli utilizzi di GH in ambito pediatrico;
- Dott.ssa Enrica Cecchini, UO di medicina Ospedale Santa Chiara di Trento, per gli utilizzi di GH negli adulti.

Attività valutativa

La principale attività della Commissione consiste nella valutazione della prescrizione dell'ormone della crescita ai cittadini della PA di Trento, tramite i piani terapeutici (PT) pervenuti al servizio farmaceutico sia dai Centri prescrittori provinciali che extra-provinciali.

La raccolta dei dati farmaco-epidemiologici avviene per mezzo di un *template*, adottato dall'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari dal 2014 e diffuso a tutte le strutture territoriali autorizzate alla diagnosi e al rilascio del piano terapeutico, che consente di verificare immediatamente per quale condizione clinica, tra quelle contenute nel testo della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (2), il paziente è posto in trattamento.

Pertanto, al termine del biennio 2017-2018, dall'analisi dei dati di prescrizione del Servizio Sanitario Nazionale con quelli di tutti i PT pervenuti, risulta che sono stati trattati con GH 128 assistiti, di cui il 54% seguito a Trento, il 24% a Bolzano e il rimanente 22% in altri Centri extraregionali. Dal punto di vista epidemiologico, nell'età evolutiva si segnalano 86 casi di deficit di GH da parametri clinico-auxologici o di laboratorio, 4 di sindrome di Turner, 2 di sindrome di Prader-Willi, 2 di Leri Weill e 1 SGA (*Small for Gestational Age*). Nell'età adulta si segnalano 9 casi di panipopituitarismo, 6 di ipopituitarismo e 8 di GHD (*Growth Hormone Deficiency*) congenito. Nell'età di transizione si segnala 1 solo caso di panipopituitarismo.

Nel biennio trascorso hanno terminato la terapia 5 e 7 pazienti, mentre 18 nuovi pazienti sono stati posti in terapia con GH nell'anno 2018.

Nessuna richiesta di autorizzazione è pervenuta relativamente a utilizzi di GH *off-label*, vale a dire non compresi nelle indicazioni contenute nella Nota AIFA 39.

Il 32% dei pazienti risulta in trattamento con GH biosimilare. L'erogazione di somatropina avviene tramite distribuzione diretta, in confezione ospedaliera, sia da parte delle strutture ospedaliere, dopo visita ambulatoriale, che tramite la distribuzione per conto.

Bibliografia

1. Provincia Autonoma di Trento. Deliberazione della Giunta Provinciale n. 101 del 03/02/2014. Istituzione della commissione provinciale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH ai sensi della Nota 39 – determinazione AIFA 29 luglio 2010.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.

REGIONE UMBRIA

Mariangela Rossi

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

Nel corso del 2018 la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*), costituita con DD n. 10166 del 10/11/2009 e ss.mm.ii., non ha modificato la sua composizione. Fanno parte della Commissione Regionale: il Dirigente del Servizio Programmazione socio-sanitaria dell'assistenza distrettuale della Regione, con funzioni di Coordinatore; il Responsabile della Sezione Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica della Regione; i Medici Specialisti appartenenti ai Centri prescrittori autorizzati dalla Regione (quattro nelle Aziende Ospedaliere di Perugia e di Terni, due nelle Aziende USL (Unità Sanitaria Locale) Umbria 1 e USL Umbria 2), e 2 rappresentanti della pediatria di libera scelta.

Nell'anno 2018 la Commissione Regionale GH si è riunita due volte per esaminare altrettante richieste di trattamento riferibili a casi di bassa statura idiopatica.

Nel caso di richieste di rinnovo di autorizzazioni già concesse, la Commissione ha deciso che il parere possa essere reso tramite scambio di mail senza necessità di riunirsi in apposita riunione.

La Commissione viene comunque riunita in caso di pareri discordanti.

REGIONE VALLE D'AOSTA

Alessandra Caci, Claudio Perratone

Dipartimento sanità e salute - Regione autonoma Valle d'Aosta, Aosta

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

La prescrizione del GH avviene secondo le limitazioni cliniche previste dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (1), sulla base di un piano terapeutico redatto dalle suddette strutture complesse. Il piano terapeutico è inserito nel programma aziendale AREAS con trasmissione informatizzata diretta alla Struttura Complessa Farmacia e stampato in duplice copia, di cui una per il medico di medicina generale.

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

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Attualmente in Valle d'Aosta, l'ormone somatotropo viene distribuito in Distribuzione per Conto, sulla base di un accordo tra la Regione Autonoma Valle d'Aosta, Federfarma, Assofarm e Azienda USL Valle d'Aosta (2).

Nella deliberazione è stabilito che nel caso in cui il medico documenti che l'assistito non può essere utilmente trattato con un medicinale aggiudicatario della fornitura, per intolleranza al medesimo o per una sua manifesta inefficacia, l'Azienda USL ha facoltà, previa valutazione della congruità della documentazione presentata, di provvedere alla fornitura di altro medicinale equivalente secondo una diversa soluzione organizzativa.

L'Accordo ha validità triennale.

Accordi per Distribuzione per Conto/Distribuzione Diretta dei farmaci di cui al PHT

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

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

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

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
2. Regione Autonoma Valle d'Aosta. Deliberazione della Giunta Regionale n. 1679 del 28 dicembre 2018 "Recepimento dell'Accordo triennale per la distribuzione di medicinali in regime di distribuzione per conto tra la Regione autonoma Valle d'Aosta, Federfarma Valle d'Aosta, Assofarm Valle d'Aosta e l'Azienda USL Valle d'Aosta. *Bollettino Ufficiale della Regione Autonoma Valle d'Aosta* n. 4 del 22 gennaio 2019.

REGIONE VENETO

Cinzia Minichiello (a), Roberta Rampazzo (b), Monica Mazzucato (a), Andrea Vianello (a), Nella Augusta Greggio (c), Roberto Castello (d), Susanna Zardo (e), Giovanna Scroccaro (b), Paola Facchin (a)

(a) *Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Regione Veneto, Padova*

(b) *Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Regione Veneto, Venezia*

(c) *Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Regione Veneto, Padova*

(d) *Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Regione Veneto, Verona*

(e) *Azienda ULSS 3 Serenissima, Regione Veneto, Venezia*

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*) è stata istituita con DGR n. 2170/2008 (1). La commissione svolge sostanzialmente due tipi di azioni: da un lato è competente nella valutazione dei singoli casi per cui è richiesta l'autorizzazione all'uso del GH quando non rientrano nelle condizioni previste dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dall'altra ha funzioni di programmazione della rete di servizi esistenti per questi pazienti e di pianificazione degli strumenti e delle azioni idonee per facilitare i percorsi assistenziali, l'accesso al farmaco, il monitoraggio dei trattamenti in essere e la valutazione dei loro risultati.

Come prodotto e conseguenza di questa seconda area di azione, dal 2015 in Regione Veneto è attivo il sistema informativo denominato Registro GH, secondo quanto previsto dalla DGR n. 248/2014 (2). Lo sviluppo, la gestione e la manutenzione del Registro sono affidati al Coordinamento regionale per le malattie rare.

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

Di seguito verranno descritti, insieme al disegno e all'organizzazione, i dati raccolti dal sistema informativo per gli anni 2017 e 2018.

Attività valutativa

Con DGR n. 1451/2018 (3), la Giunta regionale ha provveduto al rinnovo dei Centri prescrittori di GH (Tabella 1), già autorizzati, rispettivamente, con le DGR n. 1121/2016 (4), n. 754/2015 (5) e n. 641/2013 (6), in adempimento a quanto previsto dalla Nota AIFA.

La revisione dei Centri autorizzati alla prescrizione di GH nel 2018 ha tenuto conto dei criteri di accreditamento proposti nel Rapporto ISTISAN 17/9 (7).

Il sistema informativo, alla base del Registro regionale GH, gestisce l'intero percorso di prescrizione, eventuale autorizzazione, dispensazione e monitoraggio del GH. Esso supporta e regola tutte le attività di selezione e diagnosi dei pazienti, definizione dei piani assistenziali e quindi delle prescrizioni, approvvigionamento e distribuzione del farmaco e del monitoraggio della sua efficacia e sicurezza.

Dal 2015, l'anno della sua entrata a pieno regime, la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e l'erogazione mediante il canale della distribuzione diretta del GH avvengono esclusivamente attraverso tale sistema informativo regionale.

Tabella 1. Centri autorizzati alla prescrizione di GH nella Regione Veneto al 2018

Azienda Sanitaria	Struttura autorizzata	Sede
Adulti		
ULSS 2 Marca Trevigiana	UOC Medicina generale (spec. endocrinologo)	PO Castelfranco Veneto, Montebelluna
	UOC Medicina generale (spec. endocrinologo)	PO Treviso, Oderzo
ULSS 6 Euganea	UOC Medicina generale (spec. endocrinologo)	PO Cittadella
ULSS 7 Pedemontana	UOC Medicina generale	PO Bassano del Grappa
AO Padova	UOC Medicina Generale a Indirizzo Endocrino-Metabolico (spec. endocrinologo)	AO Padova
	UOC Malattie Endocrine	
AOUI Verona	UOC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metabolismo	AOUI Verona
	UOC Medicina Generale e Sezione Decisione Clinica	
	UOC Medicina Generale e Malattie Aterotrombotiche e Degenerative (spec. endocrinologo)	
Età evolutiva		
ULSS 3 Serenissima	UOC Pediatria (spec. endocrinologo)	PO Mestre
ULSS 8 Berica	UOC Pediatria	PO Vicenza
AO Padova	UOC Pediatria	AO Padova
AOUI Verona	UOC Pediatria (spec. endocrinologo)	AOUI Verona

AOUI: Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata; **PO:** Presidio Ospedaliero; **ULSS:** Unità Locale Socio-Sanitaria; **UOC:** Unità Operativa Complessa

Il Registro GH supporta la presa in carico dei pazienti in trattamento con GH collegando i vari professionisti della rete di assistenza regionale: i Centri abilitati alla prescrizione del farmaco, i reparti ospedalieri individuati per seguire il follow-up dei pazienti, le farmacie ospedaliere e/o territoriali delle Aziende Unità Locali Socio-Sanitarie (AULSS) di residenza che devono erogare il farmaco, la Commissione Regionale che valuta e autorizza gli usi del farmaco sia extra-Nota 39 che *off-label*.

Secondo quanto stabilito dalla DGR n. 756/2015 (8), le prescrizioni *off-label* di GH (per indicazioni o dosaggi diversi da quelli autorizzati) devono essere valutate, ed eventualmente autorizzate, dalla preposta Commissione Regionale sulla base del piano terapeutico redatto attraverso il sistema informativo regionale. Attraverso dei controlli a priori sui dati inseriti del paziente (anamnestici, auxologici, biochimici, ormonali e clinico-diagnostici) e su quelli prescrittivi (prodotto scelto a base di GH e dosaggio unitario impiegato), il sistema registra e analizza i dati dei pazienti ai quali verrà direttamente prescritto ed erogato a carico SSN il GH in modo conforme alle indicazioni della Nota 39 e alle indicazioni presenti nella messa in commercio del farmaco e quelli invece, che trovandosi in condizioni extra-Nota 39 o non autorizzate, devono essere valutati dalla Commissione Regionale.

Il modulo del piano terapeutico consente di prescrivere, oltre al GH, anche eventuali altri trattamenti di cui abbisognino i pazienti. Il piano è interamente visibile alle farmacie ospedaliere e/o territoriali delle AULSS chiamate a registrare nell'applicativo i dati delle dispensazioni effettuate, consentendo nel contempo un monitoraggio dei consumi e della spesa regionale per il farmaco. Mentre la definizione diagnostica e la prescrizione sono in capo ai Centri autorizzati, altri reparti ospedalieri più diffusi nel territorio regionale e prossimi al luogo di vita del paziente contribuiscono a inserire i dati di follow-up della terapia, in modo da consentire ai Centri prescrittori di supervisionare a distanza la risposta terapeutica individuale del paziente e di intervenire, in caso di bisogno, sul piano terapeutico.

A fine anno 2017, i pazienti che complessivamente risultano in terapia con GH sono 1159. Per la maggior parte si tratta di pazienti con diagnosi di deficit congenito di GH (36%), seguiti da quelli affetti da ipopituitarismo (30%). Di quest'ultimi il 44% presenta una forma idiopatica. I pazienti con le diagnosi di sindrome di Turner e sindrome di Prader-Willi, malattie rare di cui all'Allegato 7 del DPCM del 12/01/2017 (9), rappresentano circa il 9% del totale dei pazienti trattati con GH. Sono 3768 i piani terapeutici con prescrizioni di GH inseriti entro fine anno 2017 a favore di pazienti di competenza del Veneto e/o seguiti da Centri prescrittori del Veneto. La distribuzione delle prescrizioni di GH in funzione dell'età per i soggetti affetti da malattie non rare rivela che nel 63% dei casi il trattamento ha riguardato pazienti in età pediatrica (0-17 anni di età). La percentuale delle prescrizioni in età pediatrica sale al 96% nel caso di pazienti trattati con malattie rare. Nell'anno 2017, tra i prodotti prescritti a base di GH attraverso il sistema informativo, quello biosimilare (Omnitrope) copre il 17,1% del totale; l'uso del biosimilare si attesta, invece, al 16,7% quale scelta prescrittiva per i pazienti *naïve* al trattamento con GH. A livello regionale la spesa per GH nell'anno 2017 è stata di circa 3,5 milioni di euro in diminuzione rispetto al 2016.

A fine anno 2018, i pazienti che hanno ricevuto delle prescrizioni di GH sono complessivamente 1311. Come per l'anno 2017, la più alta percentuale di casi trattati sono pazienti con deficit congenito di GH (38%). Seguono, rispettivamente, i pazienti con diagnosi di ipopituitarismo (28%), indipendentemente dalla sua eziologia, e quelli con deficit di GH secondario a neoplasia (12%). L'8% del totale è rappresentato da pazienti affetti da patologie rare (sindrome di Turner e sindrome di Prader-Willi). Il numero complessivo di piani terapeutici con prescrizioni di GH rilasciati a favore di pazienti di competenza del Veneto e/o seguiti da Centri prescrittori del Veneto è di 4707. Si conferma anche per l'anno 2018 un analogo andamento prescrittivo del GH in funzione dell'età, interessando soggetti pediatrici (fino a 17 anni) nel 96% e nel 66% dei casi, rispettivamente, a seconda delle diagnosi considerate (rare e non rare). Nell'anno 2018, la spesa per somatropina è risultata pari a 3.6 milioni di euro (+3,4% rispetto al 2017). Il 13,6% della spesa è per farmaci biosimilari relativa al 19,5% dei pazienti trattati con somatropina con un trend in aumento negli ultimi anni.

Attività autorizzativa

Come descritto, la prescrizione, autorizzazione e dispensazione del GH per usi non compresi nella Nota AIFA 39 oppure *off-label* avvengono sempre attraverso l'applicativo regionale informatizzato. Le richieste vengono valutate dalla Commissione Regionale nell'arco di 30 giorni: lo strumento informativo consente ai membri della Commissione Regionale la visualizzazione diretta delle richieste di GH in attesa di valutazione, nonché di tutte le informazioni necessarie alla valutazione della richiesta (motivazioni, parametri, condizioni cliniche del paziente). Nel contempo, la Commissione dispone di un archivio delle richieste di autorizzazione e dei rispettivi pareri espressi, consultabile in linea in tempo reale.

Lo stato della valutazione, l'esito e i motivi che hanno condotto a tale esito possono essere visualizzati direttamente nell'applicativo dal medico prescrittore, nonché, dagli utenti abilitati del Distretto, della Farmacia ospedaliera e/o territoriale dell'Azienda ULSS di residenza attraverso cui avviene la distribuzione del farmaco. In questo modo, all'autorizzazione corrisponde in tempo reale, in caso di parere favorevole, la vista per le strutture deputate all'erogazione, riducendo per i pazienti i tempi per l'ottenimento del trattamento.

Nell'anno 2017, sono state valutate e autorizzate le richieste di trattamento con GH contenute nei piani terapeutici informatizzati di 43 pazienti, il cui dettaglio è riportato in Tabella 2 (due sole

richieste, a favore di altrettanti pazienti, hanno ricevuto il diniego da parte della Commissione Regionale).

Nell'anno 2018, le richieste di trattamento con GH valutate e autorizzate dalla Commissione Regionale hanno riguardato 64 pazienti, il cui dettaglio è riportato in Tabella 2.

Tabella 2. Autorizzazioni al trattamento con GH per usi al di fuori della Nota AIFA 39/off-label in Regione Veneto. Anni 2017 e 2018

Diagnosi	Soggetti (n.)	
	2017	2018
Bassa statura idiopatica	17	26
Deficit congenito di GH	6	9
Sindrome di Noonan	4	3
Sindrome di Russell Silver	3	3
Sindromi da riarrangiamenti strutturali sbilanciati cromosomici e genomici	2	3
Altro	11	20
Totale	43	64

Bibliografia

1. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 2170 del 08/08/2008. Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita. *Bollettino Ufficiale del Veneto* n. 77 del 16 settembre 2008.
2. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 248 del 11/03/2014. Attivazione dell'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, la dispensazione e il monitoraggio dell'ormone della crescita (GH). *Bollettino Ufficiale del Veneto* n. 32 del 21 marzo 2014.
3. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 1451 del 08/10/2018. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico: aggiornamento e ricognizione - anno 2018. *Bollettino Ufficiale del Veneto* n. 104 del 19 ottobre 2018.
4. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 1121 del 29 giugno 2016. DGR n. 754 del 14/5/2015 "Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico ed approvazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci con PT". Modifiche.
5. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 754 del 14 maggio 2015. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico ed approvazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci con PT. *Bollettino Ufficiale del Veneto* n. 52 del 26 maggio 2015.
6. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 641 del 07 maggio 2013. Elenco dei Centri Prescrittori per l'impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione del Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo. *Bollettino Ufficiale del Veneto* n. 45 del 28 maggio 2013.
7. Pricci F, Panei P, Borraccino A, Cavallo F, Ravaglia A, Cappa M, Garofalo P, Aimaretti G, Colao A, Ghigo E, Lombardi G, Bona G, Buzi F, Loche S, Maghnie M, Mazzanti L, Bernasconi S, Boscherini B, Cianfarani S, Saggese G. A supporto delle Commissioni Regionali per il trattamento con ormone della crescita: i criteri regionali di accreditamento dei Centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita. Documento congiunto In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita* (2016). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/9).

8. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 756 del 14 maggio 2015. Modalità di prescrizione, autorizzazione e dispensazione dell'ormone della crescita (GH) in caso di uso off-label. *Bollettino Ufficiale del Veneto* n. 53 del 29 maggio 2015.
9. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 109 del 12 maggio 2017.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre 2019, 2° Suppl.*

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

Roma, dicembre 2019