



Rapporti

ISTISAN

13/26



IV Convegno nazionale
Il trattamento con l'ormone somatotropo
in Italia



Istituto Superiore di Sanità
Roma, 27 novembre 2012



ISSN 1123-3117

ATTI a cura di Flavia Pricci
ed Elvira Agazio

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**IV Convegno nazionale
Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia**

**Istituto Superiore di Sanità
Roma, 27 novembre 2012**

ATTI

A cura di Flavia Pricci ed Elvira Agazio
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
13/26

Istituto Superiore di Sanità

IV Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2012. Atti.

A cura di Flavia Pricci ed Elvira Agazio
2013, iv, 73 p. Rapporti ISTISAN 13/26

L'Istituto Superiore di Sanità è incaricato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) della farmacovigilanza nazionale relativa alle prescrizioni di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo), attraverso un Registro Nazionale che raccolga le segnalazioni di terapia, di cui l'AIFA stessa ha richiesto l'informatizzazione. Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) informatizzato si basa su una piattaforma web che consente la segnalazione online della prescrizione di terapia a base di GH da parte dei centri accreditati, sia sulla connessione con altri database locali, in base alle disposizioni regionali. L'RNAOC informatizzato si propone come uno strumento unico e indispensabile per fornire informazioni complete sugli aspetti clinico-epidemiologici, farmacologici ed economici della terapia con GH, sia a livello nazionale che a locale. Una raccolta dati accurata e completa può, inoltre, mettere a disposizione della comunità scientifica informazioni utili per i numerosi interrogativi aperti su tale terapia, legati essenzialmente alla relativa rarità del trattamento e alla eterogeneità dei soggetti trattati. Questo volume raccoglie i contributi del IV Convegno annuale, in cui sono stati presentati lo stato di diffusione e attività del registro informatizzato, letture di aggiornamento sul tema del trattamento con l'ormone della crescita e lo stato di attuazione della Nota 39 dell'AIFA a livello regionale.

Parole chiave: Ormone della crescita; Registro nazionale; Farmacovigilanza

Istituto Superiore di Sanità

4th Meeting. Growth hormone treatment in Italy. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 27, 2012. Proceedings.

Edited by Flavia Pricci and Elvira Agazio
2013, iv, 73 p. Rapporti ISTISAN 13/26 (in Italian)

The Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) is in charge of the national pharmacovigilance of the Growth Hormone (GH) therapy, through a National Register collecting reports of GH-treatment, by the Italian Medicines Agency (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA), which has also required its computerization. The computerized national register of GH therapy (Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, RNAOC) is based both on a web platform that enables online reporting of therapeutic prescriptions of GH and on the connection with other local databases, on the basis of regional resolutions. The computerized RNAOC represents a unique and indispensable instrument to provide comprehensive clinical and epidemiological, pharmacological and economic aspects of GH therapy, both at national and local levels. In addition, a complete and accurate database can make available to the scientific community useful information to answer to the great deal of open questions about this treatment, related primarily to the relative rarity of this therapy and to the heterogeneity of the treated subjects. This volume collects the contributions of the fourth annual meeting, in which dissemination and activities of the computerized register, updates on GH-treatment and the status of implementation at regional level of the Provision 39 by AIFA were presented.

Key words: Growth hormone; Italian national registry; Pharmacoepidemiological survey

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

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

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

Citare questo documento come segue:

Pricci F, Agazio E (Ed.). *IV Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 27 novembre 2012. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/26).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Fabrizio Oleari*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988 (serie: *Rapporti e congressi ISTISAN*)

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Premessa

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

PRIMA SESSIONE

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

Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita e la sorveglianza epidemiologica <i>Flavia Pricci, Elvira Agazio, Cristina Fazzini</i>	3
Aggiornamenti, criticità ed elaborazioni dati delle segnalazioni di terapia con ormone della crescita al registro web <i>Elvira Agazio, Cristina Fazzini, Daniela Rotondi, Paolo Roazzi, Flavia Pricci</i>	6
Elaborazioni dati <i>Cristina Fazzini, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Flavia Pricci</i>	12

SECONDA SESSIONE

Riflessioni sulla Nota AIFA 39

Aggiornamento Nota 39: perché? <i>Sergio Bernasconi</i>	21
Il gene SHOX <i>Marco Cappa</i>	23
Aspetti specifici della Nota AIFA 39: età di transizione <i>Mohamad Maghnie</i>	27

TERZA SESSIONE

Come si conciliano appropriatezza e costi della terapia con GH

Aspetti economici della terapia con GH <i>Massimo Brunetti</i>	37
Valutazione del bilancio tra aspetti clinici e costi del trattamento con GH <i>Pietro Panai</i>	39

QUARTA SESSIONE

Le Commissioni Regionali per il GH: modalità regionali per il monitoraggio dell'aderenza alla normativa e/o controllo della spesa

Regione Abruzzo <i>Francesco Chiarelli, Giovanni Farello</i>	43
Regione Basilicata <i>Antonella Angione</i>	44
Regione Calabria <i>Giuseppe Raiola, Giuseppe Romano, Maria Concetta Galati, Massimo Barreca, Antonino Orlandi</i>	46
Regione Campania <i>Laura Perrone</i>	50
Regione Emilia Romagna <i>Sergio Bernasconi</i>	51
Regione Lazio <i>Alessandra Mecozzi</i>	52
Regione Lombardia <i>Gedeone Baraldo, Giuseppe Chiumello, Ida Fortino</i>	54
Regione Molise <i>Maurizio Gasperi, Annamaria Macchiaroli</i>	57
Regione Piemonte <i>Franco Cavallo, Aldo Ravaglia, Alberto Borraccino, Giuseppe Migliaretti</i>	59
Regione Puglia <i>Nicola Tota</i>	61
Regione Sardegna <i>Donatella Garau, Marcello Tidore, Sandro Loche</i>	63
Regione Sicilia <i>Claudia La Cavera</i>	65
Regione Toscana <i>Giuseppe Saggese</i>	66
Regione Trentino-Alto Adige <i>Giorgio Radetti</i>	71
Regione Veneto <i>Margherita Andretta</i>	72

PREMESSA

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità sulla base del parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità in data 26 gennaio 1989 e dal DM del 29 novembre 1993 (*Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 290 dell'11 dicembre 1993).

Queste disposizioni sono periodicamente aggiornate e attualmente è in vigore la regolamentazione prevista dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) attraverso le "Note per l'uso appropriato dei farmaci", che alla Nota 39 (*Gazzetta Ufficiale* n. 270 del 18 novembre 2010) stabilisce le condizioni in cui è appropriata la prescrizione dell'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo). La Nota, inoltre, prevede che l'Istituto Superiore di Sanità si occupi della sorveglianza epidemiologica nazionale relativa a questo trattamento, attraverso l'adozione di un registro informatizzato e in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni.

La rilevanza della disponibilità di un registro nazionale per questa terapia risiede nella necessità ed utilità della presenza di una banca dati completa e adeguata che consenta di rispondere ai numerosi quesiti ancora aperti relativi a questa terapia, che vanno dalla valutazione di aspetti di sicurezza, considerando che nella maggior parte dei casi si tratta di terapia cronica ad inizio nell'età evolutiva, al suo utilizzo in patologie in cui non è presente un deficit dell'ormone.

L'RNAOC, grazie alla copertura totale del territorio nazionale e al rapporto con i centri abilitati alla prescrizione di GH, può rappresentare lo strumento per un adeguato monitoraggio clinico-epidemiologico di questo trattamento e della relativa sorveglianza farmacologica. Inoltre la centralizzazione della raccolta si propone di contrastare le procedure di abuso che potrebbero attuarsi attraverso prescrizioni multiple. L'abuso di questo tipo di terapia costituisce, infatti, un serio problema di salute pubblica, in quanto è attuato soprattutto nel doping sportivo, sia a livello agonistico che amatoriale, ed è di difficile individuazione mediante le comuni analisi di laboratorio, costituendo, così, un serio pericolo per gli sportivi che ne fanno uso.

L'informatizzazione dell'RNAOC, attraverso la piattaforma web, è stata realizzata dal gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità, costituito da Flavia Pricci, Elvira Agazio e Cristina Fazzini del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze e da Paolo Roazzi e Fabio Maccari del Settore Informatico del SIDBAE (Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali). L'elaborazione della scheda web si è avvalsa della consulenza della Commissione Regionale GH del Piemonte, in particolare di Franco Cavallo, Alberto Borraccino e Aldo Ravaglia, e di un gruppo di esperti clinici, Giuseppe Saggese, Alessandro Cicognani, Sergio Bernasconi, Fabio Buzi, Gianni Bona, Ennio Martino, Gaetano Lombardi, Ezio Ghigo, Claudio Panunzi e Marco Cappa, individuati dalle società scientifiche che raccolgono i medici specialisti coinvolti in tale problematica. Questo panel ha compreso anche colleghi dell'ISS che collaborano con il Registro Nazionale, Pietro Panei e Marina Maggini, e un responsabile del settore di farmacovigilanza dell'AIFA, Francesca Renda. A tutti va il nostro sentito ringraziamento.

Sul tema del Registro Nazionale e del trattamento con ormone della crescita si è svolta la quarta edizione del Convegno nazionale dell'RNAOC, appuntamento annuale organizzato dal gruppo di lavoro del registro.

Questo volume della serie *Rapporti ISTISAN* contiene i contributi inviati dai relatori al convegno stesso (suddivisi nelle quattro sessioni del convegno) e ha lo scopo di veicolare le informazioni e gli aggiornamenti emersi nel corso dell'incontro a tutte le figure professionali

che abbiano interesse a seguire questa tematica nei suoi vari aspetti, clinico-assistenziali o gestionali.

Inoltre il volume si configura come rapporto annuale all'AIFA e alla Conferenza degli assessori Regionali alla Salute, come previsto dalla Nota 39.

Ancora un sentito ringraziamento a tutti coloro che contribuiscono, a vario titolo, alle attività dell'RNAOC e alla stesura di questo rapporto.

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

PRIMA SESSIONE

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

REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA E LA SORVEGLIANZA EPIDEMIOLOGICA

Flavia Pricci, Elvira Agazio, Cristina Fazzini

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

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) dalla fine degli anni '80 e confermato nella sua attività dalle disposizioni della Commissione Unica del Farmaco, prima, e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dal 2004 ad oggi.

Nelle note AIFA attualmente in vigore (*Gazzetta Ufficiale* n. 270 del 18 novembre 2010) (1), la Nota 39 dispone le condizioni per autorizzare il trattamento con GH e indica il Registro Nazionale come lo strumento per la sorveglianza epidemiologica nazionale relativa a tale trattamento. A tal fine prevede che l'RNAOC sia strutturato sotto forma di registro informatizzato e che l'ISS rediga e sottoponga all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità un rapporto annuale sul trattamento con GH in Italia.

Tali disposizioni della Nota 39 dell'AIFA evidenziano quindi i compiti di farmacovigilanza epidemiologica nazionale dell'RNAOC e ne identificano gli strumenti operativi.

Per definire gli esatti obiettivi dell'RNAOC è utile richiamare la definizione di "sorveglianza epidemiologica" come deriva da linee guida internazionali.

Secondo le linee guida dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americani (2-5), organismo di controllo sulla sanità pubblica degli Stati Uniti d'America, la *sorveglianza epidemiologica* è la sistematica raccolta, archiviazione, analisi e interpretazione di dati relativa ad un evento rilevante per la salute pubblica (*health-related event*), seguita da una diffusione delle informazioni a tutte le persone che le hanno fornite e a coloro che devono decidere di intraprendere eventuali interventi.

Sorvegliare, in sanità pubblica, significa raccogliere informazioni mirate, relative ad eventi ben definiti, che possono essere modificati da un preciso intervento. In una visione molto schematica, possiamo, cioè, immaginare che le attività di sorveglianza includano il trasferimento di dati provenienti dal sistema sanitario ad un centro di lettura /raccolta (indicato come l'Autorità Sanitaria del livello di competenza) dove vengono trasformati in informazioni che ritornano al servizio sanitario, con lo scopo di impostare un intervento efficace.

Sempre in base alle linee guida dei CDC, nell'attuazione di un sistema di sorveglianza devono essere definite:

- le *procedure*, che spieghino cosa, come, quando e perché rilevare, analizzare, diffondere; devono, cioè, essere definiti i dati e la modalità della loro raccolta, che deve essere effettuata mediante strumenti affidabili, validi e condivisibili, ed in cui la standardizzazione delle procedure garantisca l'uniformità, la confrontabilità e l'archiviazione delle informazioni raccolte.
Tra gli indicatori più utili, sono evidenziati: numero casi/incidenza, severità, mortalità, perdite produttive, e costi sanitari (diretti e indiretti).
- la *tempistica* delle rilevazioni, che non deve essere sporadica o con intervalli di osservazioni troppo lunghi, ma *continuativa*, anche se nella realtà questo scenario non è fattibile. L'utilizzo del web consente la trasmissione dei dati in tempo reale, ma deve

essere tenuta in considerazione la problematica correlata all'inserimento delle informazioni e alla raccolta dei dati che utilizzeranno lo stesso sistema.

- le *modalità di diffusione* delle informazioni alle istituzioni predisposte ad interventi di sanità, per gli aspetti suddetti relativi alla eventuali azioni da intraprendere, e a chi le ha fornite, in modo da assicurare il continuo dialogo tra le entità coinvolte nella sorveglianza epidemiologica.

In linea generale, la sistematicità nella raccolta dei dati e l'accuratezza nella loro interpretazione sono indispensabili per ottenere informazioni utili a valutare la rilevanza di un evento in sanità pubblica, in quanto consente di misurarne i parametri necessari con la maggiore precisione possibile. La disponibilità di queste informazioni consente di fornire basi razionali alle decisioni per impostare un intervento efficace, in accordo al principio "l'informazione per l'azione". È evidente che una buona sorveglianza epidemiologica non garantisce che le decisioni prese siano sempre corrette ma, almeno, fornisce la base razionale delle decisioni e sicuramente limita le possibilità di errori grossolani.

Nel caso specifico di sorveglianza epidemiologica nell'ambito dei farmaci, è importante sottolineare che deve essere tenuto in particolare considerazione l'obiettivo di fornire, in modo continuativo, le migliori informazioni possibili sulla sicurezza dei farmaci stessi, permettendo così l'adozione delle misure opportune per assicurare che i farmaci disponibili sul mercato presentino, nelle condizioni di utilizzo autorizzate, un rapporto beneficio rischio favorevole per la popolazione (6).

Per adeguarsi a tali indicazioni nazionali e internazionali, l'RNAOC ha innanzitutto proceduto alla definizione dei dati anagrafici e clinici necessari per attuare le disposizioni della Nota 39, mediante il contributo di un gruppo di esperti individuati dalle istituzioni e dalle Società Scientifiche coinvolte nella gestione di questa tematica. Su queste basi è stata progettata e realizzata la scheda web di segnalazione delle prescrizioni di ormone somatotropo, che costituisce la piattaforma del Registro Informatizzato. Le segnalazioni provenienti da Centri e Regioni che non aderiscono al sistema web saranno, comunque, integrate attraverso un sistema di informatizzazione parallelo e individualizzato, con lo scopo di rendere omogenea la raccolta dei dati. Le analisi e la diffusione dei dati verranno, quindi, effettuate attraverso i canali previsti, quali il rapporto annuale, gli incontri di aggiornamento e le pubblicazioni istituzionali, in modo da assicurare il corretto svolgimento dell'attività di sorveglianza. In dettaglio è già operativa la produzione del rapporto annuale sul trattamento con ormone somatotropo in Italia, che, come previsto dalla Nota 39, deve essere prodotta dall'RNAOC e inviata alle autorità competenti.

Nel novembre 2012 il gruppo di lavoro dell'RNAOC ha inviato il volume del *Rapporto ISTISAN* (7) relativo al III Convegno del Registro Nazionale, tenutosi il 30 novembre 2011 presso l'ISS, ad AIFA e Conferenza degli Assessori Regionali alla Salute, ricevendo un parere positivo dell'Agenzia stessa per il lavoro svolto.

Crediamo che questo approccio sia la giusta metodologia per ottemperare a quanto previsto dalla normativa, in quanto il volume costituisce una pubblicazione ufficiale dell'Istituto stesso e, soprattutto, contiene tutte le voci di chi contribuisce alle attività del Registro Nazionale.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 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. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for evaluating surveillance systems. *MMWR* 1988;37(S-5):1-18.

3. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the guidelines working group. *MMWR* 2001;50(RR13):1-35.
4. Centers for Disease Control and Prevention .CDC's vision for public health surveillance in the 21st century. *MMWR* 2012;61 Suppl:1-2.
5. Thacker SB, Berkelman RL. History of public health surveillance. In: Halperin W, Baker EL, Monson RR (Ed.). *Public health surveillance*. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, 1992. p. 1-15.
6. Italia. Decreto Legislativo 8 aprile 2003, n. 95. Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali. *Gazzetta Ufficiale* n. 101 del 3 maggio 2003.
7. Pricci F, Agazio E (Ed.). *III Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/24).

AGGIORNAMENTI, CRITICITÀ ED ELABORAZIONI DATI DELLE SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON ORMONE DELLA CRESCITA AL REGISTRO WEB

Elvira Agazio (a), Cristina Fazzini (a), Daniela Rotondi (a), Paolo Roazzi (b), Flavia Pricci (a)

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

(b) *Settore Informatico, Servizio Informatico, Documentazione, Biblioteca ed Attività Editoriali, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sulla base del parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità in data 26 gennaio 1989. L'operatività dell'RNAOC è regolata dal DM del 29 novembre 1993 (1) che ha introdotto disposizioni volte a regolare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, al fine di evitare che un uso incontrollato delle stesse possa determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse.

Tale normativa è aggiornata periodicamente e attualmente è in vigore la Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) (2) che, oltre a definire le condizioni cliniche per cui è prevista la prescrizione di terapie a base di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo), prevede che l'RNAOC sia strutturato sotto forma di registro informatizzato, al fine di ottenere una raccolta dati, da parte dei Centri prescrittori e/o Registri regionali, adeguata alle funzioni di farmacovigilanza, in termini di monitoraggio del trattamento, valutazione dell'appropriatezza delle prescrizioni e verifica dell'efficacia e della sicurezza del medicinale in questione, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni.

La Nota AIFA vincola la compilazione del Registro da parte dei Centri prescrittori alla rimborsabilità della terapia da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (3) e stabilisce che la sorveglianza epidemiologica deve avvalersi delle attività delle Commissioni Regionali, che effettuano il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello locale avvalendosi dei dati dell'RNAOC relativi ai residenti della propria Regione.

A novembre 2012 quasi tutte le Regioni hanno istituito e nominato i componenti delle proprie Commissioni Regionali per il GH (ad esclusione di Lazio, Valle d'Aosta, Friuli-Venezia Giulia e Trentino-Alto Adige).

Pertanto si viene a configurare un sistema di sorveglianza a rete in cui RNAOC rappresenta il collettore centrale delle informazioni dai Centri prescrittori e dai Registri regionali, avvalendosi della piattaforma web e di integrazioni da database locali, con modalità e contenuti compatibili, per costituire il registro nazionale informatizzato delle segnalazioni di terapia a base di ormone della crescita.

L'elaborazione delle informazioni raccolte a livello nazionale permetterà di avere a disposizione informazioni complete e corrette e di metterle a disposizione dei Centri prescrittori, delle Regioni e degli organi centrali (AIFA e Coordinamento Assessori Regionali alla Salute), al fine di impostare eventuali interventi utili per la farmacovigilanza.

Attività storica

In seguito alla normativa suddetta, sin dalla fine degli anni '80, l'attività di registrazione delle segnalazioni di terapia con GH all'ISS, da parte dei Centri prescrittori, avveniva attraverso una scheda cartacea, predisposta e compilata dagli stessi e contenente le informazioni sulla terapia. In un secondo tempo, le segnalazioni sono state archiviate in formato elettronico e l'analisi di questi dati ha evidenziato il flusso discontinuo delle segnalazioni e l'incompletezza dei dati inviati, aspetti che hanno reso difficile la farmacovigilanza nazionale.

Informatizzazione

A partire dal 2008, per aumentare la copertura e l'efficienza della raccolta dei dati epidemiologici, l'RNAOC ha messo in atto una nuova modalità di raccolta dati, che ha previsto la realizzazione del registro informatizzato, attraverso la progettazione della scheda web di segnalazione da parte del Gruppo di Lavoro dell'RNAOC, in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA.

Il database del registro informatizzato è costruito con le segnalazioni di terapia provenienti attraverso:

- scheda web;
- altre fonti (nel caso di Regioni che non aderiscono alla scheda web).

L'adesione o meno alla scheda web è stata, infatti, decisa dalle singole Regioni, in base ad autonome valutazioni locali e, nel caso di Regioni con sistemi propri di raccolta delle segnalazioni, che, quindi, non aderiscono alla scheda web, è prevista la modalità di invio dei dati di "tipo "massivo" dai rispettivi database, tipo registri locali o modalità di raccolta online delle prescrizioni.

A tal fine sono allo studio sistemi di condivisione, concordati con le Regioni, allo scopo di definire il tracciato record per la completa condivisione dei dati e le necessarie procedure di connessione. In questi casi la raccolta dei dati avverrà a scadenze prefissate, secondo le esigenze centrali e/o regionali.

Entrambi i flussi concorreranno a costituire il database nazionale delle prescrizioni di terapia a base di ormone della crescita.

Scheda web

La scheda web rappresenta lo strumento per segnalare le prescrizioni di terapia a base di ormone somatotropo all'RNAOC via web ed è operativa dal 2010, con una fase dedicata a centri e/o Regioni che si sono offerti per sperimentare il sistema.

Nel caso di adesione regionale alla scheda web, la Regione stessa ha comunicato all'RNAOC i propri Centri autorizzati alla prescrizione, insieme ai nominativi dei rispettivi responsabili.

L'accesso alla scheda web avviene tramite password e con diversi profili di autorizzazione, per i clinici e i referenti regionali, tramite l'area riservata presente sul sito web dell'RNAOC (<http://www.iss.it/rnoc/index.php>). Nel sito è presente anche la sezione "Scheda di segnalazione web" in cui è disponibile il manuale con le istruzioni per l'utilizzo della scheda stessa (versione web 1.8.1), messo anche a disposizione come allegato nel *Rapporto ISTISAN 12/24* (4).

La struttura dell'applicativo è articolata in due parti, una di gestione di Centri/Unità Operative e utenti e l'altra dedicata all'inserimento dei dati clinici relativi al trattamento con GH sostitutivo.

La gestione delle strutture cliniche si articola secondo la seguente procedura: in base alle comunicazioni delle Regioni, l'amministratore del registro web abilita il Centro e le eventuali Unità Operative (UO) ad esso associate, insieme al Responsabile dell'UO stessa (Supervisore). Quest'ultimo ha la possibilità di fornire l'accesso agli utenti della propria UO che saranno autorizzati a inserire i dati clinici. I pazienti inseriti da supervisori/utenti afferiscono all'UO e possono, quindi, essere gestiti da ogni supervisore/utente abilitato per la specifica UO.

La parte dedicata agli aspetti clinici consente l'inserimento dei dati, anagrafici e clinici, relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita da parte dei Centri prescrittori ed è basata su un *dataset* minimo, che comprende una sezione anagrafica, di residenza, di diagnosi e di terapia.

Oltre al data set minimo di variabili obbligatorie, sono previste sezioni facoltative nelle quali è possibile specificare gli esami clinici, strumentali e di laboratorio effettuati, l'anamnesi, l'esame obiettivo, eventuali altri deficit ipofisari, gli eventi avversi e la sospensione trattamento.

La modalità di invio dei dati al momento è di tipo puntiforme da parte delle Unità Operative accreditate dalle Regioni alla prescrizione terapeutica e abilitate all'invio dei dati all'RNAOC.

Sito web

Oltre all'area riservata, la homepage dell'RNAOC contiene sezioni dedicate alle attività dell'RNAOC, all'aggiornamento degli incontri organizzati dal registro stesso, e alle Regioni, con le informazioni sui referenti regionali che hanno autorizzato la pubblicazione dei loro dati nella pagina web nella sezione Regioni del sito del Registro (disponibile all'indirizzo <http://www.iss.it/binary/rnoc/>). Nella sezione "Documenti" sono, inoltre, consultabili pubblicazioni del gruppo RNAOC, gli standard di riferimento per la crescita, le linee guida per la diagnosi e trattamento del deficit di GH e le Determinazioni AIFA relative alla Nota 39 pubblicate in *Gazzetta Ufficiale*.

Attivazione del registro informatizzato

In base alle disposizioni dettate dalla Nota AIFA 39 attualmente in vigore, la prescrizione dell'ormone somatotropo a carico dell'SSN è possibile su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano (2).

Nel 2010 sono iniziati i contatti dell'RNAOC con le singole Regioni, al fine di verificare l'adesione alla scheda web e, nel caso di risposta positiva, procedere con le attribuzione delle credenziali di accesso all'applicativo.

Le Regioni hanno, quindi, fornito il nominativo di un proprio Referente per gli aspetti legati alla terapia con GH, con il quale il Registro è in costante contatto e comunicato i Centri prescrittori e le commissioni regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH. Solo quattro Regioni risultano ancora sprovviste delle Commissioni per il GH, che, peraltro, hanno anche il compito di provvedere alla valutazione delle richieste di autorizzazione a terapia con GH in casi particolari, i cosiddetti "fuori nota".

Le Regioni che hanno deciso di inviare le segnalazioni di terapia con GH attraverso l'applicativo web hanno, quindi, comunicato i nominativi dei responsabili delle UO, i cosiddetti "Supervisor", da accreditare alla compilazione online e, in base alle comunicazioni ricevute, l'amministratore del sito web ha inviato le credenziali di accesso alla scheda stessa.

Fanno eccezione alla modalità di invio attraverso la scheda web, le Regioni Campania, Veneto e Piemonte, dove sono attivi registri locali, e, da luglio 2012, la Regione Lazio, in seguito all'attivazione del sistema web per la gestione dei piani terapeutici online.

In considerazione di queste diverse realtà locali, verranno approntati gli strumenti informatici per la integrazione delle diverse fonti, allo scopo di ottenere l'intero quadro nazionale relativo a questa terapia.

Scheda web e Centri prescrittori

Nel corso dell'anno 2012 sono state attribuite e/o aggiornate le credenziali di accesso alla scheda web relative a 166 Centri e a 239 UO/ Responsabili di UO (Supervisor).

Nella Tabella 1 sono riportati, per Regione, il numero dei Centri e delle UO autorizzati alla compilazione online, e di queste le UO che hanno inviato dati all'RNAOC e la istituzione della Commissione Regionale apposita.

Tabella 1. Centri prescrittori autorizzati e Commissioni Regionali comunicati all'RNAOC

Regioni	Centri	UO	UO che hanno segnalato	Commissione
Abruzzo	7	9	3	Si
Basilicata	7	8	3	Si
Calabria	9	15	1	Si
Campania	2	0	0	Si
Emilia Romagna	17	25	4	Si
Friuli-Venezia Giulia	5	7	1	No
Lazio	11	19	8	No
Liguria	4	5	3	Si
Lombardia	28	38	3	Si
Marche	10	11	3	Si
Molise	3	6	1	Si
Piemonte	0	0	0	Si
Puglia	16	23	7	Si
Sardegna	7	7	1	Si
Sicilia	9	10	3	Si
Toscana	24	45	3	Si
Trentino-Alto Adige/Bolzano	2	2	0	No
Umbria	4	6	2	Si
Valle d'Aosta	1	1	0	No
Veneto	0	0	0	Si
Totale	166	239	45	Si

Questo sistema prevede contatti periodici tra l'amministratore dell'RNAOC, i referenti regionali e i supervisor delle UO, al fine di verificare, confermare o modificare l'accreditamento di responsabili delle UO, Centri, Esaminatori Regionali, modifiche che possono verificarsi nel tempo a causa di pensionamenti, trasferimenti dei responsabili e revisione dei centri accreditati da parte delle Regioni.

Scheda web e Regioni

Nella Tabella 2 sono riportate le Regioni che hanno istituito le Commissioni Regionali per il GH, con i relativi provvedimenti legislativi e le Regioni che sono state accreditate all'applicativo web dell'RNAOC con i profili di "Esaminatore Regionale", riferiti a novembre 2012.

Tabella 2. Commissioni Regionali e Regioni accreditate RNAOC

Regione	Commissione	Riferimento normativo	Accredito RNAOC
Abruzzo	Sì	DGR n. 76 (20/12/2010) Decreto del Commissario ad Acta n. 41/2011 (21/10/2011)	Sì
Basilicata	Sì	DGR n. 2297 (29/12/2009) DD 72AE.2010/D 00591 (4/8/2010) DD n. 72 AE.2012/D.00049 (27/02/2012)	
Calabria	Sì	DD n. 7752 (21/6/2006)	
Campania	Sì	DGR n. 2134 (7/12/2007) BURC del 14/1/2008 DGR n. 9 (23/1/2012) D. AGC n. 20 (7/2/2012)	
Emilia Romagna		Note del Servizio "Politica del farmaco" del 2006	
Friuli-Venezia Giulia	No		
Lazio	No		
Liguria	Sì	DGR n. 901 (30/7/2010)	
Lombardia	Sì	DDGS n. 10319 (13/10/2010) DDGS n. 1619 (23/2/2011)	Sì
Marche	Sì	DDG sanitaria n. 11/ARS (22/8/2012)	
Molise	Sì	DGR n. 448 (7/5/2007) DGR 317 (1/4/2009) DGR n.1 (28/1/2010) DGR n. 60 (6/9/2010) Decreto del Commissario ad Acta n. 75 (9/8/2011)	Sì
Piemonte	Sì	Determina n. 133 (14/3/2008) DD n. 193 (14/4/2008)	
Puglia	Sì		
Sardegna	Sì	DDGS n. 364 (16/6/2009) DDGS n. 375 (11/6/2008) Determinazione n. 185 (17/2/2012)	Sì
Sicilia	Sì	Decreto Assessoriale n 0071 (21/1/2011)	Sì
Toscana	Sì	DGR n. 1246 (19/12/2005) DGR 30/12/2005 DGR n. 445 (8/2/2010)	
Trentino-Alto Adige Bolzano	No		
Umbria	Sì	DD N. 10166 (10/11/2009)	Sì
Valle D'Aosta	No		
Veneto	Sì	DGR n. 2170 dell'8/8/2008 DDD Attuazione programmazione sanitaria n. 45 (11/4/2012) BUR n. 34 del 27/4/2012	Sì

Il profilo di “Esaminatore Regionale” consente l’accesso ai referenti e/o alla Commissione regionale, con lo scopo di visualizzare le prescrizioni di trattamento con GH presso i centri afferenti alla Regione stessa e dei pazienti residenti nella propria Regione ma in cura presso centri specialistici di altre Regioni.

Nel corso del 2012 sono state attribuite tali credenziali d’accesso ai responsabili regionali o alle Commissioni di 7 Regioni.

Le Commissioni Regionali per il GH sono previste dalla Nota 39 e rappresentano un importante strumento per l’attuazione delle procedure di controllo della somministrazione e della appropriatezza prescrittiva della terapia con GH, anche ai fini del contenimento della spesa farmaceutica, oltre alla necessità di valutare le richieste di autorizzazione al trattamento nei casi non previsti dalla nota stessa.

Per l’istituzione delle Commissioni, le Regioni hanno, in linea generale, identificato esperti provenienti da ambiti diversi, clinico, amministrativo o farmaceutico, che sono, quindi, in grado di valutare diversi aspetti di questo trattamento.

Tra questi, ad esempio, i criteri attraverso cui accreditare i Centri, il monitoraggio della loro attività, sia in termini clinico-epidemiologici sia di controllo della spesa farmaceutica, la valutazione delle autorizzazioni al trattamento nei casi di bambini nati piccoli per l’età gestazionale, i cosiddetti SGA (*Small for Gestational Age*), per i quali la Nota 39 definisce i criteri diagnostici, e i casi più complessi di richieste per trattamenti fuori Nota 39.

Bibliografia

1. Italia. Decreto ministeriale, 29 novembre 1993. Disposizioni volte a limitare l’impiego di specialità medicinali a base di ormone somatotropo. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 290 dell’11 dicembre 1993.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 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.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 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». (09A11814). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.
4. Pricci F, Agazio E (Ed.). *III Convegno. Il trattamento con l’ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/24).

ELABORAZIONI DATI

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

La scheda web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) prevede una parte anagrafica, relativa ai dati del soggetto in trattamento, e le (n.) visite che contengono le informazioni cliniche, compresi i dettagli della terapia ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo).

La segnalazione di prescrizione di terapia a base di ormone della crescita è rappresentata dalla cosiddetta "spedizione" della scheda visita, cioè dalla comunicazione di una visita, completa dei dati previsti per la diagnosi effettuata, attraverso una specifica procedura del sistema informatico, "invia visita", che non consente di apportare successive modifiche alla visita stessa.

È importante sottolineare che, prima della sua spedizione, ogni singola visita di un qualsiasi paziente può essere modificata anche in fasi successive, senza che questo costituisca una segnalazione al registro, e che, ovviamente, ad ogni paziente possono corrispondere più visite (follow-up) e, quindi, più segnalazioni.

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

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

Le elaborazioni dei dati relativi all'intera popolazione delle segnalazioni di terapia, pervenute attraverso l'applicativo web, sono state effettuate sulle segnalazioni spedite fino a novembre 2012, mentre lo studio di specifici sottogruppi è stato effettuato sulle segnalazioni web spedite entro marzo 2012, in quanto tali elaborazioni necessitano di procedure statistiche più complesse.

Elaborazioni relative agli accreditamenti alla piattaforma web

A novembre 2012 il conteggio dell'intera popolazione delle segnalazioni alla scheda web dell'RNAOC, mostra 3715 visite spedite riferite a 1084 pazienti inserite da 45 Unità Operative (UO). Nella Tabella 1 è riportato il dettaglio per Regione.

La valutazione del flusso di dati nel tempo ha mostrato la stabilizzazione delle segnalazioni di terapia nell'anno 2012. Infatti nel corso del 2011 le segnalazioni hanno avuto un andamento discontinuo e disomogeneo a causa della gradualità nelle procedure di accesso all'applicativo web, della fase di sperimentazione della scheda stessa e dell'aggiornamento dell'applicativo effettuato in base alle segnalazioni pervenute dagli utenti stessi.

Nella Tabella 2 sono riportate i dati relativi alle visite e ai soggetti segnalati al registro, elaborati per gli anni 2011 e 2012.

Tabella 1. Unità operative (UO), accreditate alla piattaforma web che hanno effettuato almeno una segnalazione (novembre 2012)

Regione	UO con almeno una segnalazione
Abruzzo	3
Basilicata	3
Calabria	1
Emilia Romagna	4
Friuli-Venezia Giulia	1
Lazio	8
Liguria	2
Lombardia	3
Marche	3
Molise	1
Puglia	7
Sardegna	1
Sicilia	3
Toscana	3
Umbria	2
Totale	45

Tabella 2. Soggetti in trattamento e visite presenti nel database al 2011 e al 2012

Regione	Soggetti in trattamento		Visite spedite	
	ottobre 2011	novembre 2012	ottobre 2011	novembre 2012
Abruzzo	5	46	10	77
Basilicata	51	59	67	97
Calabria	1	10	3	10
Campania	3	0	5	0
Emilia Romagna	55	80	193	219
Friuli-Venezia Giulia	0	14	0	48
Lazio	21	28	37	55
Liguria	7	4	10	5
Lombardia	66	95	89	314
Marche	8	12	10	22
Molise	0	1	0	3
Puglia	345	527	1536	2195
Sardegna	15	23	15	23
Sicilia	25	28	32	37
Toscana	5	50	8	111
Umbria	36	107	64	499
Totale	643	1084	2079	3715

Oltre agli aspetti relativi alla fase di avvio della scheda web, va sottolineato che il numero di visite e pazienti segnalati all'RNAOC attraverso la scheda web dipende, in larga misura, dalle disposizioni regionali in termini di procedure e vincoli di rimborsabilità.

Nel dettaglio, le Regioni Puglia ed Emilia Romagna, Abruzzo e Marche hanno adottato norme che vincolano il rimborso della terapia da parte del Servizio Sanitario Nazionale alla

segnalazione all'RNAOC e hanno richiesto anche l'inserimento di schede visita relative agli anni precedenti all'attivazione del registro informatizzato.

Queste disposizioni regionali hanno sicuramente condotto all'invio di un elevato numero di segnalazioni di terapia, come confermato dalla presenza anche di un elevato numero di cartelle chiuse, che indicano la cessazione del trattamento e, che quindi, risalgono ad anni precedenti all'attività della scheda web.

Elaborazioni relative ai soggetti in trattamento

Elaborazioni successive sono state effettuate sulle segnalazioni spedite al registro web entro marzo 2012, quando erano presenti schede relative a 885 pazienti, per un totale di 2816 visite.

Distribuzione geografica

È stata esaminata la distribuzione geografica dei soggetti in trattamento, analizzando la Regione di residenza dei soggetti stessi e la Regione cui afferisce il centro che invia la segnalazione di terapia. Questo approccio consente di misurare la migrazione sanitaria dei soggetti trattati, allo scopo di valutare l'impatto di tale trattamento sulle scelte di cura del soggetto stesso e sulle strutture sanitarie regionali.

In totale, 755/885 pazienti (85,5%) si sono rivolti alle strutture della propria Regione e 45/885 pazienti (5,1%) si sono recati in un'altra Regione, mentre per 83/885 pazienti (il 9,4%) non è stato possibile analizzare queste informazioni per la mancata segnalazione della Regione di residenza del paziente (Tabella 3).

Tabella 3. Distribuzione geografica e migrazione sanitaria dei soggetti in trattamento con GH in base alle Regioni

Regione della struttura	Regione di residenza dei soggetti in trattamento																ND	Totale	
	Abruzzo	Basilicata	Calabria	Campania	Emilia	Friuli	Lazio	Liguria	Lombardia	Marche	Puglia	Sardegna	Sicilia	Toscana	Umbria	Veneto			Estero
Abruzzo	25	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	35
Basilicata	0	27	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	28	57
Calabria	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Campania	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Emilia	0	0	0	0	63	1	0	0	3	0	0	1	0	0	0	1	0	0	69
Friuli	0	0	0	0	0	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4	0	1	12
Lazio	0	0	0	0	0	0	17	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	20
Liguria	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5
Lombardia	0	0	0	0	1	0	0	1	70	0	1	0	0	0	0	1	0	3	77
Marche	0	0	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Puglia	0	8	2	0	0	0	0	0	0	371	0	0	0	0	0	0	0	40	421
Sardegna	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	0	0	0	0	0	0	3	21
Sicilia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	25	0	0	0	0	0	0	25
Toscana	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	39	0	0	0	0	2	43
Umbria	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3	86	0	0	0	1	92
Veneto	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Totale	25	35	5	3	64	7	27	3	70	12	373	18	26	42	86	5	1	83	885

Dati clinici

Fasce d'età

La scheda web prevede, in corrispondenza delle diagnosi previste dalla Nota 39, la classificazione del paziente in base a fasce di età, suddividendole in “bambino”, per le diagnosi autorizzate per l'età neonatale ed evolutiva, “età di transizione” ed “adulto”.

Come ci si poteva aspettare, i pazienti in trattamento risultano appartenere nella gran parte all'età evolutiva (88,4%), mentre solo il 10,2% è dell'età adulta e il 1,4 % risulta nell'età di transizione. Per quanto riguarda il genere, il 61% dei pazienti appartiene al sesso maschile e il 39% al sesso femminile.

Diagnosi

L'analisi delle diagnosi segnalate nella scheda web è riportata nella Tabella 4 ed evidenzia il dato relativo alla maggioranza dei casi di trattamento con GH per deficit in età evolutiva, confermando i dati presenti in letteratura.

Tabella 4. Soggetti in trattamento con GH e diagnosi per fasce d'età

Fasce d'età	Diagnosi	Soggetti in trattamento	
		n.	%
Età neonatale		6	0,7
Età evolutiva	Deficit di GH	526	59,3
	Sindrome di Turner	36	4,1
	Insufficienza renale cronica	1	0,1
	Sindrome di Prader Willi	14	1,6
	<i>Small for Gestational Age</i>	57	6,5
Età di transizione		4	0,4
Età Adulta		86	9,7
Fuori nota		7	0,8
<i>Nessuna informazione</i>		149	16,8
Totale			100

Diagnosi con richiesta di autorizzazione al trattamento

Un caso specifico riguarda la diagnosi di *Small for Gestational Age* (SGA), che la Nota 39 prevede sia autorizzata dalla Commissione Regionale, ove istituita, o da una commissione costituita presso il registro nazionale.

Nel 2010 è stata costituita, dal Presidente dell'ISS, la Commissione SGA-ISS, che, fino a marzo 2012, ha esaminato 49 richieste ed autorizzato 35 pazienti al trattamento, di cui 2 nel 2012. I pazienti non autorizzati al trattamento sono stati 14 (Figura 1).

Come già detto, le Commissioni Regionali hanno autorità in tema di autorizzazioni al trattamento, sia nei casi di soggetti con diagnosi di SGA, sia per richieste riferite a diagnosi “fuori nota”, come previsto dalla Nota 39.

Riguardo la gestione del trattamento con GH nei soggetti SGA, nel sistema web risultano 22 soggetti in trattamento. Di questi risultano 8 richieste di autorizzazione, 8 pareri positivi e 6 non richieste di autorizzazione, evidenziando, quindi, l'incompletezza delle procedure di inserimento o di valutazione.

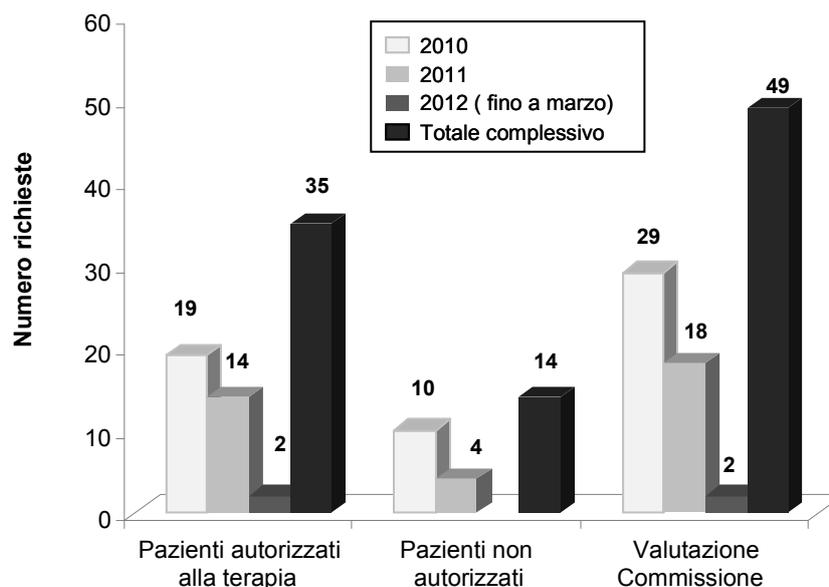


Figura 1. Valutazione Commissione SGA-ISS

Riguardo i soggetti con diagnosi “fuori nota”, nel sistema web sono presenti 7 soggetti con prescrizione di terapia con ormone somatotropo, di cui 5 presentano sia la richiesta che il conseguente parere positivo parte della Commissione Regionale competente. Per gli altri due pazienti non risulta essere stata richiesta la valutazione alla commissione, forse perché la diagnosi è antecedente alla Nota AIFA 39 (Agenzia Italia del Farmaco) del 2006 e seguiva una procedura individuata da ogni Regione. In questi casi va anche tenuta in considerazione la possibilità di procedure regionali diverse o lo scarso intervallo di tempo che potrebbe non consentire di visualizzare visite successive (Tabella 5).

Tabella 5. Soggetti sottoposti a valutazione delle Commissioni Regionali

Diagnosi	Soggetti		No richiesta	Solo richiesta	Solo accettazione
	diagnosi	in trattamento			
Fuori Nota AIFA 39	7	7	2	5	5
SGA	22	22	6	8	8

Analisi in sottogruppi d'interesse

Allo scopo di confrontare la completezza, l'attendibilità e l'eventuale utilità dei dati registrati prima della disponibilità di un sistema che contenesse la richiesta delle informazioni necessarie ed utili per la prescrizione di terapia con GH, abbiamo valutato le differenze in termini di informazioni “essenziali” suddividendo i soggetti segnalati al registro web in questi due sottogruppi, in base alla data di attivazione della scheda web. Tale operazione è resa possibile dall'inserimento, richiesto da alcune Regioni, anche di cartelle cliniche precedenti l'attivazione

della scheda web e si basa sulle disposizioni della Nota AIFA 39 che, sin dal 2006, prevedevano la segnalazione di tale trattamento alle autorità regionali.

Degli 885 pazienti segnalati all'RNAOC a marzo 2012, 286 sono i cosiddetti pazienti "storici", in quanto presentano inizio e fine terapia in data antecedente al 2010, anno di attivazione del sistema di registrazione online.

Dall'analisi di queste segnalazioni, che, riferendosi a cartelle cliniche pre-esistenti alla scheda web, presentano una propria modulistica, si evidenzia che per il 97,3% dei soggetti "attuali" viene riportata la diagnosi, rispetto al 53% dei pazienti storici (Tabella 6).

Inoltre, la segnalazione di cessata terapia manca in 65 pazienti su 286 dei pazienti considerati storici.

Tabella 6. Segnalazioni delle diagnosi nei pazienti storici e nei pazienti attualmente in terapia

Diagnosi	Soggetti storici (%)	Soggetti attuali (%)	Totali
No	134 (47%)	15 (2,7%)	149 (17,%)
Sì	152 (53,0%)	584 (97,3%)	736 (83%)
Totali	286	599	885

È stata esplorata anche la possibilità di valutare l'efficacia del trattamento nel deficit di GH in età evolutiva attraverso le informazioni presenti nelle visite spedite.

Per questo scopo sono stati analizzati i dati del sottogruppo dei pazienti in età evolutiva attualmente in terapia con GH, costituiti da 526 pazienti. Di questi 514 riportavano la segnalazione dei parametri auxologici relativi alla statura.

I soggetti sono stati stratificati per sesso e per classi di deviazione standard (*Standard Deviation*, SD) relativa alla statura ad inizio terapia, mentre non è stata possibile la stratificazione per l'età ad inizio terapia e per la dose impiegata, fattori che sicuramente rappresentano un elemento importante per la valutazione dell'efficacia della terapia con ormone somatotropo.

Le analisi preliminari dei dati, riportati nella Tabella 7, hanno evidenziato che le femmine ad inizio terapia sembrerebbero più ipostaturali dei maschi. Questo dato potrebbe derivare dalla diversa velocità di crescita presente nei due sessi in relazione all'età ed evidenziano, quindi, l'importanza di avere a disposizione tutti i dati di rilievo per poter avere informazioni esaustive riguardo la risposta alla terapia, soprattutto quando si voglia rispondere a quesiti relativi a sottopopolazioni con scarsa numerosità.

Tabella 7. Analisi di parametri auxologici

Statura (classi SD)	Maschi (%)	Femmine (%)	Totale
< -3,0	51 (15,4%)	44 (24,2%)	95 (18,3%)
> -3,0 < -2,0	186 (56,0%)	97 (53,3%)	283 (55,2%)
> -2,0	95 (28,6%)	41 (22,5%)	136 (26,5%)
Totale	332	182	514

Queste elaborazioni, quindi, necessitano di essere ulteriormente analizzate nel tempo, attraverso la raccolta delle segnalazioni al registro informatizzato, e dimostrano che una raccolta dati accurata può consentire di avere a disposizione un database che può mettere a disposizione informazioni scientifiche accurate ed utili per la farmacovigilanza epidemiologica.

Riferimenti normativi

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

Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 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». (09A11814). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.

Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 26 novembre 2009. Modifica alla Nota AIFA 39 cui alla determinazione del 22 settembre 2009. (09A14541). *Gazzetta Ufficiale* n. 286 - *Supplemento ordinario* n. 229 del 9 dicembre 2009.

Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 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 Italia.

SECONDA SESSIONE
Riflessioni sulla Nota AIFA 39

AGGIORNAMENTO NOTA 39: PERCHÉ?

Sergio Bernasconi

Clinica Pediatrica, Università degli Studi, Parma

La terapia con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) è regolata da una specifica Nota dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) che ne consente l'utilizzazione in specifiche patologie riconosciute dal Servizio Sanitario Nazionale esentabile da compartecipazione economica. Il progredire delle esperienze nel trattamento di tali patologie e l'evoluzione delle conoscenze scientifiche che tendono ad ampliarne le indicazioni rendono necessaria una periodica revisione della nota stessa.

Con tale finalità si è formato spontaneamente un gruppo di lavoro di cui fanno parte, oltre a chi scrive queste brevi note, alcuni colleghi che da molti anni si interessano, a vari livelli, di terapia con GH (B. Boscherini, S. Cianfarani, A. Cohen, R. Lala, M. Maghnie, P. Pani, M. Pocecco, A. Ravaglia) con lo scopo di presentare al vaglio di associazioni, società scientifiche e gruppi di esperti alcune proposte di revisione che possano permettere alla specifica commissione dell'AIFA di adottare una decisione ampiamente condivisa.

Tra i vari aspetti discussi, che verranno anche esaminati in altre relazioni, un'attenzione particolare merita il deficit di GH (GHD) che costituisce l'indicazione classica e storicamente primitiva per tale terapia.

Nonostante il GHD di per se stesso rappresenti un'indicazione indiscussa alla terapia con GH che, in questo caso, è da considerarsi sostitutiva, rimangono ancora perplessità sulla sua reale efficacia sia in termini di guadagno staturale sia in termini di qualità di vita (1-2). Queste perplessità riguardano fondamentalmente il deficit isolato e congenito di GH (IGHD), la patologia di gran lunga più frequente, e la reale difficoltà a porre una diagnosi sicura.

È da molti anni noto che una significativa percentuale di pazienti definiti come IGHD congeniti (una definizione che presuppone siano state escluse le cause genetiche e malformative a livello ipotalamo-ipofisario) (3) risulta essere normale al momento del retesting di fine terapia (4).

Se da un lato non possiamo escludere che vi possa essere un deficit transitorio e un possibile *overlapping* clinico-auxologico con forme di ritardo costituzionale di crescita dall'altro dobbiamo tenere presente i limiti dei test di provocazione, che la stessa Nota 39 sulla base dell'esperienza internazionale, richiede vengano eseguiti in pazienti con caratteristiche ben definite sul piano auxologico e che determinino picchi di GH inferiori a 10 ng/ml per essere considerati patologici. Tali test non sono necessari, secondo il nostro gruppo, in pazienti di età inferiore ai 2 anni con progressiva decelerazione della crescita e in cui la Risonanza Magnetica Nucleare abbia evidenziato un'anomalia dell'adenoipofisi associata a quella del peduncolo.

I motivi per cui il potere discriminante del singolo test non è assoluto sono molteplici e, in particolare, vanno tenute presenti le raccomandazioni di meglio uniformare tra i vari laboratori le metodiche di dosaggio, con l'utilizzazione di standard internazionali di riferimento e di anticorpi ad alta affinità e specificità (5), di tener conto del BMI che può influenzare la risposta di picco di GH dando luogo a falsi positivi (6), e di valutare l'opportunità di un priming con steroidi sessuali nella fascia di età peripuberale in particolare nelle femmine di età superiore a 11,5-12 anni e nei maschi di età superiore ai 13-13,5 (7).

Risulta quindi chiaro come il *cut-off* di 10 ng/mL previsto dall'attuale Nota AIFA 39 debba essere considerato arbitrario e non fondato su sicure evidenze.

Sulla base di indagini retrospettive clinico-laboratoristiche sono stati, per esempio, indicati *cut-off* che possono variare anche in funzione del test di stimolo usato (6,6 ng/mL dopo carico di arginina) (8).

Una ridefinizione dei limiti di normalità, eventualmente coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità con la collaborazione delle società scientifiche maggiormente coinvolte, dovrebbe anche tener presente che vi può essere un deficit parziale di ormone della crescita che, se non riconosciuto e correttamente trattato potrebbe essere responsabile di alterazioni della composizione corporea in fase adolescenziale (9) e di alterazioni cardiovascolari da adulti (10).

Bibliografia

1. Ferrez Colett-Solberg P. Update in growth hormone therapy of children. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (3): 573-579.
2. Kirk J. Indications for growth hormone therapy in children. *Arch Dis Child* 2012;97 (5):63-8.
3. Hernandez LM, Lee PDK, Camacho-Hübner C. Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary* 2007;10 (4):351-7.
4. Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, Pirazzoli P, Zucchini S, Mandini M, Cicognani A. Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(6):1284-9.
5. Bidlingmaier M. Problems with GH assays and strategies toward standardization. *Eur J Endocrinol* 2008; 59(3):S41-S44.
6. Stanley TL, Levitsky LL, Grinspoon SK, Misra M. Effect of Body Mass Index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):4875-81.
7. Lazar L, Phillip P. Is sex hormone priming in peripubertal children prior to growth hormone stimulation tests still opportune? *Horm Res Pediatr* 2010;79(3):299-302.
8. Binder G. Growth hormonedeficiency: new approaches to the diagnosis. *Ped Endocrinol Rev* 2011;S1(9):535-7.
9. Tauber M, Jouret B, Cartault A, Lounis N, Gayraud M, Marcoyeux C, Pienkowski C, Oliver I, Moulin P, Otal P, Joffre F, Arnaud C, Rochiccioli P. Adolescents with partial growth hormone (GH) deficiency develop alterations of body composition after GH discontinuation and require follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5101-5106.
10. Murray RD, Wieringa G, Lawrence JA, Adams JE, Shalet SM. Partial growth hormone deficiency is associate with an adverse cardiovascular risk profile and increate carotid intima-medial thickness. *Clin Endocrinol* 2010;73(5):508-15.

IL GENE SHOX

Marco Cappa

Dipartimento Universitario-Ospedaliero, Unità Operativa di Endocrinologia, Ospedale Pediatrico

Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Introduzione

Dal 1985, da quando si è passati dall'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) estrattivo al GH ricombinante, si è assistito ad una serie di nuove indicazioni all'utilizzo di tale terapia, in considerazione della maggiore disponibilità e per la possibilità di una migliore analisi della bassa statura. Patologie quali la sindrome di Turner, la insufficienza renale cronica, la sindrome di Prader Willi, e il bambino nato piccolo per l'età gestazionale sono gradualmente entrati nella lista delle patologie che possono essere trattate con l'ormone della crescita. In altri paesi anche la bassa statura idiopatica (USA) e l'acondroplasia (Giappone) sono suscettibili di trattamento con GH. Tentativi con l'ormone della crescita anche in condizioni non associate con la bassa statura sono stati inseriti nel gruppo delle patologie ammissibili al trattamento, come il deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency*, GHD) in età adulta e sempre negli stati uniti la sindrome da malnutrizione del paziente con infezione da HIV.

In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha, di recente, concesso l'autorizzazione al trattamento con GH dei pazienti con deficit del gene (SHOX-D), basandosi su una serie di evidenze che mostravano l'efficacia del trattamento (1).

Lo scopo principale della terapia con GH è: a) normalizzazione del ritmo di crescita; b) raggiungimento di una statura finale normale; c) correzione delle eventuali anomalie metaboliche.

È ben nota la relazione tra statura e cromosomi sessuali, dimostrata dalle caratteristiche fenotipiche di alcune sindromi cromosomiche. Infatti, il numero dei cromosomi X influenza la statura: un aumento dei cromosomi sessuali determina alta statura (es. sindrome di Klinefelter), e, viceversa, il loro deficit determina bassa statura (es. sindrome di Turner).

Diversi studi di citogenetica su delezioni terminali del braccio corto dei cromosomi X e Y e correlazioni genotipo-fenotipo hanno suggerito che uno o più geni rilevanti per la crescita risiedano nella Regione pseudoautosomale (PAR 1) dei cromosomi sessuali.

Rao *et al.* dimostrarono che un intervallo di 170 kb era deletato in 36 individui con bassa statura portatori di riarrangiamenti cromosomici su Xp22.3 e Yp11.3 (2). Il gruppo di Ellison isolò un gene dalla stessa Regione (3). Entrambi i gruppi suggerirono che esso potesse essere coinvolto nel fenotipo della bassa statura della sindrome di Turner.

Il gene fu chiamato *Short stature Homeobox-containing gene* (SHOX, gene della bassa statura contenente homeobox).

In relazione al grado di difetto genico si possono avere quadri clinici differenti, quali la Sindrome di Léri-Weill (discondrosteosi di Léri-Weill), la displasia mesomelica di Langer, la sindrome di Turner, la bassa statura idiopatica.

L'aploinsufficienza è presente in percentuale differente nelle varie patologie indicate; in particolare incide in circa il 2-5% dei casi di bassa statura idiopatica, il 22% se alla bassa statura si aggiunge una disarmonia delle proporzioni corpo/arti, il 67% se si ha l'anomalia di Madelung, il 100%, ovviamente nei casi di monosomia X, dove è completamente assente un alplotipo SHOX. Nella Tabella 1, è indicata la frequenza di anomalie del gene SHOX riscontrate in differenti popolazioni di bambini con bassa statura cosiddetta idiopatica.

Tabella 1. Frequenza delle mutazioni del gene SHOX in bambini con bassa statura idiopatica

Studi clinici	Metodologia screening	Mutazioni puntiformi	Delezioni	Frequenza totale
Rao 1997	SSPC+MS*	1/91	0/91	1,1%
Binder 2000	SSPC+MS	0/68	1/68	1,5%
Rappold 2002	SSCP+FISH	3/750	3/150	2,4%
Binder 2003	MS	NA	3/140	2,1%
Stuppia 2003	DS+FISH	4/56	3/56	12,5%
Huber 2006	DS+MS*	3/78	8/78	14%
Jorge 2007	DS+MS+FISH	2/63	0/63	3,2%
Rappold 2007	DS+MS+FISH	25/1534	9/1534	2,2%

SSPC: Single-Strand Conformation Polimorfism; **DS:** Direct Sequencing; **MS:** study of Microsatellite Markers; **FISH:** Fluorescence in situ hybridization; **MS*:** study of > 2 microsatellite markers; **NA:** Not Available

In seguito, un altro lavoro del gruppo della Rappold ha indicato che, su una casistica di 740 bambini di bassa statura, il 4,9% (n. 36) dei bambini mostravano una anomalia del gene SHOX, e che di questi lo 0,7% (n. 5) aveva una mutazione puntiforme, mentre il 3,1% (n. 23) aveva una delezione PAR1 che includeva il gene SHOX e l'1,1% (n. 8) la delezione del PAR1 "downstream" (4).

Valutata questa frequenza, nasceva il problema di chi sottoporre all'indagine genetica per ridurre il numero d'indagini molecolari negative che rimanevano ancora molto elevate.

A tale scopo è stato applicato un criterio clinico atto a individuare le anomalie geniche in relazione al fenotipo; utilizzando il rapporto altezza seduta/altezza si è portata la frequenza della positività dell'indagine molecolare dal 5 al 22%.

Utilizzando le apposite tabelle messe a punto da Binder *et al.* si può avere un parametro clinico da sfruttare per migliorare l'individuazione dei pazienti patologici (5). Nella Tabella 2 sono indicati le caratteristiche cliniche più frequentemente evidenziabili in pazienti con bassa statura idiopatica che poi sono risultati SHOX-D (4).

Tabella 2. Segni clinici dismorfici presenti nei bambini di bassa statura idiopatica (non SHOX) in confronto con quelli affetti da SHOX-D e sindrome di Turner

Segni clinici dismorfici	Non SHOX n. 1540 (%)	SHOX-D n. 68 (%)	Sindrome di Turner n. 33 (%)
Micrognatia	221 (14,4)	16 (23,5)	3 (9,1)
Palato ogivale	457 (29,7)	34 (50)	24 (72,7)
Avambraccio corto	108 (7)	25 (36,8)	2 (6,1)
Avambraccio curvo	61 (4)	15 (22,1)	3 (9,1)
Cubito valgo	129 (8,4)	16 (23,5)	20 (60,6)
Mani corte	304 (19,7)	13 (19,1)	7 (21,2)
Deformità di Madelung con dolore	5 (0,3)	2 (2,9)	0
Deformità di Madelung	30 (1,9)	14 (20,6)	1 (3)
Dislocazione dell'ulna	8 (0,5)	5 (7,4)	0
Arti inferiori brevi	100 (6,5)	17 (25)	2 (6,1)
Tibie curve	50 (3,2)	15 (22,1)	2 (6,1)
Ginocchia valghe	69 (4,5)	8 (11,8)	3 (9,1)
Piedi corti	198 (12,9)	11 (16,2)	2 (6,1)
Scoliosi	43 (2,8)	3 (4,4)	3 (9,1)
Ipertrofia muscolare	142 (9,2)	24 (35,3)	1 (3)
Altro	251 (16,3)	8 (11,8)	19 (57,6)

Nella Tabella 3, modificata dal Rappold *et al.* (4), sono evidenziati i parametri antropometrici che possono permettere una chiara differenziazione.

Tabella 3. Fenotipo di tipo auxologico antropometrico in bambini con bassa statura (non SHOX) e SHOX-D

Variabile	Non SHOX n. 1447	SHOX-D n. 65	P value	Delta (cm)	
				Non SHOX	SHOX-D
Altezza (SD)	-3,3 (0,9)	-3,4 (1,1)	0,673		
Altezza seduto (SD)	-3,1 (1,1)	-2,4 (1,4)	<0,001		
Altezza seduto/altezza	54,5 (3,0)	56,5 (3,0)	<0,001	+1,2	+3,9
SPAN/altezza	97,5 (3,4)	95,2 (3,3)	<0,001	-2,8	-5,8
Avambraccio/altezza	14,9 (1,2)	14,3 (1,8)	<0,001	+0,4	-0,4
Arto superiore/altezza	17,8 (1,5)	18,0 (1,8)	0,287	-0,5	-0,3
Arto inferiore/altezza	21,9 (1,7)	21,1 (2,3)	<0,001		
Circonferenza braccio/altezza	14,9 (1,4)	15,7 (1,6)	<0,001	+0,3	+1,3
Circonferenza arto sup/altezza	15,5 (1,7)	16,6 (1,8)	<0,001	+0,1	+1,6
Circonferenza coscia /altezza	21,9 (1,7)	21,1 (2,3)	<0,001	+2,5	+1,5
Circonferenza arto inf/altezza	29,5 (3,2)	31,8 (3,8)	<0,001	-3,1	-0,1

Da questi dati è stato elaborato uno score clinico su cui basarsi per avere una maggiore sensibilità alla diagnosi molecolare. Uno score > 7 è fortemente indicativo per un sospetto di SHOX-D, ed il bambino che presenta tale score deve essere sottoposto all'indagine molecolare (4).

Ovviamente la morfologia dell'apparato osteo-articolare in particolare dell'avambraccio e polso sono fondamentali per confermare l'ipotesi diagnostica clinica. Alcuni segni quali la incurvatura anomala del radio (anomalia di Madelung) o la lucentezza della epifisi distale del radio sono utili per poter arrivare alla diagnosi con maggiore precisione. È però da segnalare che alcuni segni radiologici chiaramente evidenti in prossimità dell'adolescenza, non sono così chiaramente evidenziabili nei bambini più piccoli.

Terapia con ormone della crescita nei pazienti con deficit di SHOX

L'efficacia della terapia è stata per la prima volta evidenziata da Binder *et al.* nel 2000 (6), in cui si mostrava il miglioramento della velocità di crescita in un piccolo numero di pazienti affetti da aploinsufficienza del gene SHOX trattati con il GH.

Nel 2007, Blum *et al.* hanno mostrato che sia i pazienti con fenotipo lieve che quelli con fenotipo più evidente avevano un vantaggio dalla terapia con GH protratta per 2 anni, mentre solo quelli con fenotipo meno evidente continuavano ad avere un risultato continuativo nel tempo (7).

Gli effetti collaterali riscontrati sono stati minimi o addirittura trascurabili in considerazione delle patologie associate alla patologia del gene SHOX non trattata.

Per ultimo una valutazione della statura definitiva dei pazienti con SHOX-D rispetto alla completa aploinsufficienza della X (sindrome di Turner) ha indicato che non ci sono differenze significative fra i due gruppi e quindi la terapia è analogamente efficace nel deficit di SHOX e nella sindrome di Turner (8).

L'inizio precoce sicuramente determina un migliore risultato finale, e naturalmente iniziando precocemente è possibile evitare il declino staturale del paziente tipico della fase prepuberale, pertanto, se si inizia la terapia con una statura più elevata si avrà un miglioramento del risultato.

Altro dato importante è quello legato alla dose che analogamente alla sindrome di Turner deve essere intorno a 0,28-0,33 mg/kg/settimana. Anche la somministrazione giornaliera sembra determinare una migliore efficacia.

Conclusioni

La terapia con GH migliora la statura dei pazienti con deficit di SHOX sia a breve che a lungo termine, in maniera analoga ai risultati ottenibili nella sindrome di Turner mentre non sono stati evidenziati effetti collaterali di rilievo.

Bibliografia

1. Italia. Comunicato dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicato di nuova indicazione terapeutica per il medicinale per uso umano «Humatrope» (11A01796). *Gazzetta Ufficiale* n. 42 del 21-2-2011.
2. Rao E, Weiss B, Fukami M, *et al.* Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature Genetics* 1997;16(1):54-63.
3. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, *et al.* POHG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 1997;6:1341-7.
4. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, *et al.* Genotypes and Phenotypes in children with short stature: Clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007;44:306-13.
5. Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diagnosis of SHOX haploinsufficiency in school age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4891-6.
6. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification stature caused of SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:245-9.
7. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, *et al.* SHOX study Group. Growth Hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:219-28.
8. Blum WF, Cao D, Hesse V, *et al.* Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res* 2009;71:167-72.

ASPETTI SPECIFICI DELLA NOTA AIFA 39: ETÀ DI TRANSIZIONE

Mohamad Maghnie

Clinica Pediatrica, IRCCS Giannina Gaslini, Università di Genova

Introduzione

L'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo), oltre alla promozione dello sviluppo in altezza, contribuisce al mantenimento della composizione corporea e di un normale metabolismo in età adulta. Mentre il deficit di GH in età adulta è stato identificato come entità clinica specifica molti anni orsono, solo da pochi anni vi sono dati significativi sull'opportunità di continuare la terapia con il GH alla fine della pubertà e dopo il raggiungimento dell'altezza definitiva nei soggetti con deficit ormonale permanente.

Nel dicembre 2003, la Società Europea di Endocrinologia Pediatrica ha pubblicato le linee guida sulla gestione del giovane adulto con diagnosi di deficit di GH insorto in età pediatrica o bassa statura trattata con GH in pazienti non affetti da deficit di GH (1).

In seguito, nel 2007, è stato pubblicato un consenso sulla diagnosi e terapia con GH in soggetti in età adulta e in fase di transizione promosso dalle società scientifiche internazionali: *Growth Hormone Research Society, European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins, European Society of Endocrinology, Japan Society of Endocrinology, Endocrine Society of Australia* (2).

Le indicazioni al trattamento con GH nell'età di transizione previste dalla Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) sono riassunte nel Riquadro 1.

Gli obiettivi della rivalutazione del giovane adulto sono i seguenti:

- riconsiderare l'eziologia in base alle correnti conoscenze;
- trattare con GH ad una dose "personalizzata";
- migliorare la composizione corporea;
- evitare un peggioramento della mineralizzazione ossea;
- ridurre il rischio cardio-vascolare;
- mantenere una buona qualità della vita.

Basse stature non associate a deficit di GH

In base alla Nota 39, le basse stature non associate a deficit di GH trattate durante l'infanzia (sindrome di Turner, Prader-Willi; *Small for Gestational Age*, SGA; insufficienza renale cronica) non richiedono trattamento durante l'età adulta o rivalutazione dopo l'interruzione della terapia.

In realtà, una percentuale di pazienti con sindrome di Prader-Willi trattati con GH nell'infanzia potrebbe beneficiare di terapia sostitutiva in età adulta, ma non sono ancora disponibili dati sicuri al riguardo.

Riquadro 1

INDICAZIONI DELLA NOTA AIFA 39 PER L'ETÀ DI TRANSIZIONE

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

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

- sindrome di Turner;
- insufficienza renale cronica;
- sindrome di Prader Willi;
- soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA).

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

- deficit di GH causato da mutazione genetica documentata;
- panipopituitarismo con difetto di secrezione ormonale multiplo di almeno tre ormoni ipofisari.

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

- a) risposta di GH $<6 \mu\text{g/L}$ dopo ipoglicemia insulinica (ITT);
oppure
- b) risposta di GH $<19 \mu\text{g/L}$ dopo test farmacologico con GHRH+Arginina (non previsto nel consensus del 2007).

Rivalutazione della funzione ipofisaria in soggetti con deficit di GH

A differenza dell'età pediatrica, le caratteristiche cliniche del soggetto affetto da deficit di GH da giovane adulto non sono specifiche e la diagnosi può essere talvolta difficile in relazione ad una fisiologia della secrezione di GH differente nei vari periodi della vita post-natale.

La diagnosi e la terapia con GH nel giovane adulto pongono molte considerazioni.

I livelli di GH e di IGF-I (*Insulin-like Growth Factor-I*) raggiungono un picco massimo a metà e alla fine della pubertà, per poi ridursi rapidamente fino alla metà della III decade di vita. Per tale ragione, il programma di terapia sostitutiva deve essere diverso nell'età adulta rispetto all'infanzia. Nell'infanzia vengono trattati tutti i gradi di deficit di GH, mentre nell'età adulta le conoscenze attuali sono a favore di un trattamento del deficit severo. Per tali ragioni è necessario sospendere la terapia e rivalutare la diagnosi quando gli obiettivi principali della terapia pediatrica (statura definitiva e sviluppo puberale) sono stati raggiunti. Tutti i pazienti, ad eccezione di quelli affetti da panipopituitarismo severo congenito o acquisito, devono essere sottoposti a nuovi accertamenti dopo aver sospeso la terapia sostitutiva da almeno 1 mese.

Il *consensus* prevede che la secrezione di GH possa essere valutata tramite il test con insulina (*Insulin Tolerance Test*, ITT) con valore patologico di $\text{GH} < 6 \mu\text{g/L}$, come riportato da un unico lavoro pubblicato (3), ma che necessita comunque di ulteriore validazione. I test con arginina o con clonidina sembrano avere dei limiti mentre gli altri test richiedono studi che prendano in considerazione sesso e BMI (*Body Mass Index*) (2).

Per quanto riguarda il test con GH *Releasing Hormone* (RH)+arginina, la Nota AIFA 39 ha preso in considerazione l'unico lavoro disponibile in letteratura che dimostra che il picco di GH < 19 presenta una specificità e una sensibilità molto elevate con un'accuratezza diagnostica del deficit di GH in età di transizione pari di 81,5% (4). Tuttavia il test con GHRH+arginina può

essere non diagnostico in pazienti con malattia ipotalamica acquisita dopo irradiazione (5) o in soggetti con malformazioni ipotalamo-ipofisarie congenite in presenza della componente vascolare del peduncolo ipofisario (6, 7).

Diagnosi di deficit di GH nei giovani adulti

La definizione di deficit severo di GH in età adulta secondo le linee guida della *Growth Hormone Research Society* prevede la presenza di un picco di GH inferiore a 3 $\mu\text{g/L}$ dopo ITT mentre nel periodo di transizione (16-25 anni) questa definizione potrebbe risultare troppo restrittiva in quanto la secrezione fisiologica di GH è inversamente correlata all'età e raggiunge i suoi valori massimi alla fine della pubertà.

Nel 2005 sono stati studiati con ITT 26 pazienti con età media $20,8 \pm 2,3$ anni, con diagnosi di deficit severo di GH effettuata in età infantile, associato a difetti ormonali multipli e/o anomalie strutturali ipotalamo-ipofisarie (Figura 1); questo studio dimostra una sensibilità del 96% e una specificità del 100% nella diagnosi di GHD (*GH Deficiency*) per picchi di 6,1 $\mu\text{g/L}$ nell'età di transizione (3).

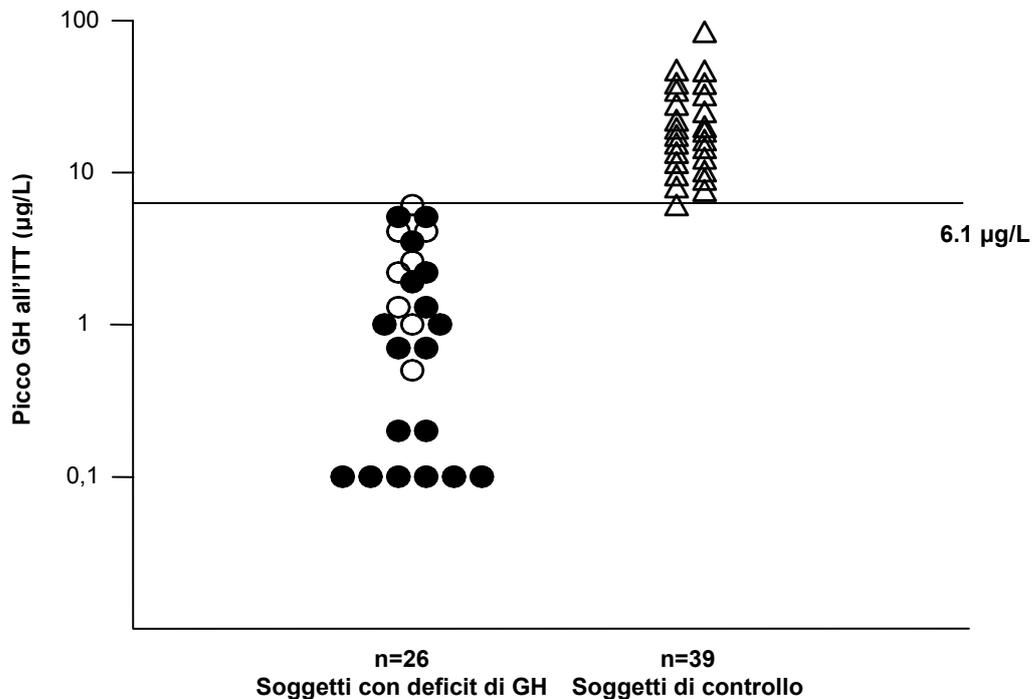


Figura 1. Risposta di GH dopo test all'ipoglicemia insulinica in 26 soggetti con deficit isolato di GH (○) o con deficit ipofisari multipli (●); n=numero di soggetti; (△) soggetti di controllo di pari età e sesso (notare la scala logaritmica dei valori di GH)

In questo studio i valori di IGF-I non sono correlati con l'entità del deficit di GH, perché valori di IGF-I inferiori a -2 SDS risultano troppo restrittivi per la diagnosi, escludendo parte dei soggetti affetti da deficit severo di GH. I risultati dello studio suggeriscono una rivalutazione

basata sull'analisi integrata di dati clinici, presenza di deficit multipli di tropine ipofisarie, dosaggio IGF-I e immagini RM di anomalie ipotalamo-ipofisarie da associare ai test specifici per la secrezione di GH.

Da rilevare che:

- il *cut-off* di 6 $\mu\text{g/L}$ adottato dal *consensus* del 2007 (2) era stato stabilito da un unico lavoro su un piccolo numero di pazienti e 39 controlli (3). Il valore di 6,1 $\mu\text{g/L}$ era risultato quello più elevato nei pazienti e il più basso nei controlli;
- ITT è controindicato in soggetti con convulsioni o problemi cardiaci;
- GHRH+arginina stimola sia l'ipotalamo sia l'ipofisi e potrebbe risultare falsamente positivo in soggetti irradiati ed è BMI-dipendente (2);
- il *cut off* del GH <19 $\mu\text{g/L}$ era stato ottenuto in pazienti con BMI<25 kg/m^2 .

Nel 2009 è stato pubblicato un secondo lavoro di validazione del test ITT in fase di transizione, su una coorte molto più ampia (8) confermando che un picco di 5,62 $\mu\text{g/L}$ sia diagnostico di deficit di GH in età di transizione (Figura 2) e che il *cut-off* di 6 $\mu\text{g/L}$ adottato dal *consensus* sia valido.

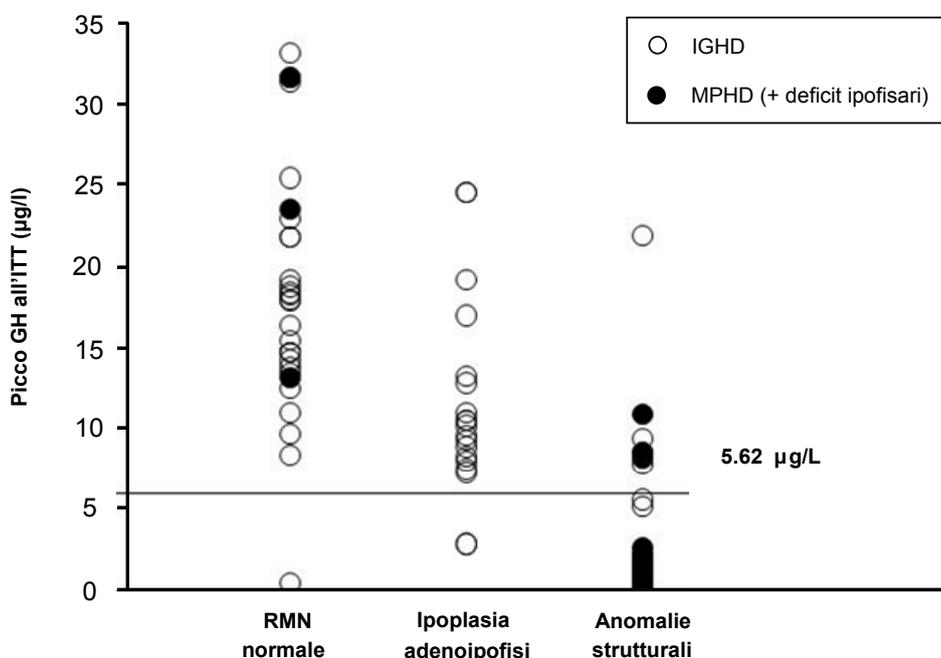


Figura 2. Risposta di GH dopo test all'ipoglicemia insulinica in 79 soggetti con deficit isolato di GH (○) (IGHD) con deficit ipofisari multipli (●) (MPHD)

Da rilevare che alcuni soggetti con malformazione della regione ipotalamo-ipofisaria con ectopia della neuroipofisi presentavano valori > 6 $\mu\text{g/L}$, sollevando la possibilità di un recupero in età adolescenziale/post-adolescenziale o di un difetto parziale non ancora ben definibile con un *cut-off* adeguato (Figura 3). In tal caso, la diagnosi deve essere rivalutata a distanza e/o avvalersi dello studio dei parametri metabolici.

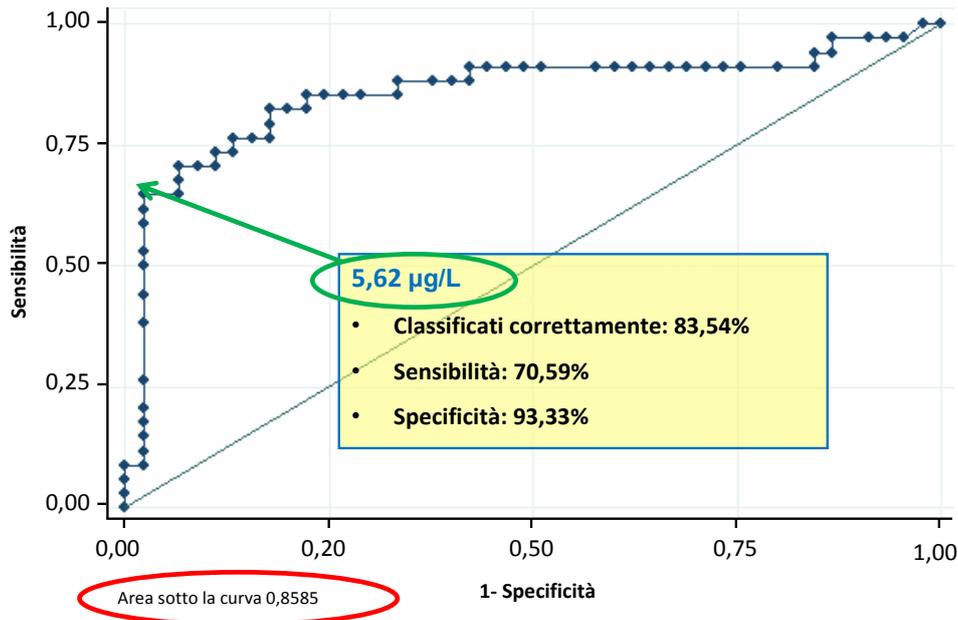


Figura 3. Picco GH all'ITT

Alcune considerazioni e raccomandazioni

Alcune considerazioni sulla rivalutazione che deve essere tanto più approfondita quanto meno è probabile la presenza di un deficit severo (Riquadro 2).

Riquadro 2

Rivalutazione di soggetti giovani adulti con deficit di GH

1. Confermare la diagnosi di deficit a distanza di 1 mese dall'interruzione della terapia
2. Valutare "compliance/aderenza" di eventuali terapie ormonali in corso
3. Riprendere la terapia con GH alla dose di 0,2-0,5 mg/die (massimo 2 mg/die)
4. Modificare la dose in rapporto al livello di IGF-I dopo 1-2 mesi e verificare ogni 6 mesi
5. Ricordare che alcuni difetti severi insorti in età pediatrica non raggiungono livelli "normali" di IGF-I durante la terapia
6. Non superare livelli di IGF-I superiori a +2 SD in rapporto all'età e sesso
7. Le giovani donne in terapia estro-progestinica orale necessitano dosi maggiori di GH rispetto a quelle in terapia transdermica
8. Monitorare IGF-I e IGFBP-3 1 volta/anno per morbilità a lungo termine
9. Monitoraggio soggetti a rischio di sviluppare deficit di ACTH o altri ormoni 1 volta/anno
10. Profilo lipidico, profilo glucidico, metabolismo osseo, composizione corporea e parametri cardiovascolari all'inizio della terapia e dopo almeno 2 anni

A tale scopo, si possono suddividere i pazienti in 2 gruppi:

a) *Alta probabilità di presentare un difetto permanente*

Pazienti con deficit totale di GH in età pediatrica, associato o meno a deficit di altre due o tre tropine ipofisarie, con o senza una chiara eziologia genetica; pazienti con deficit severo di GH dovuto ad anomalie strutturali di ipotalamo ed ipofisi, a neoplasie cerebrali

o a radioterapia cranica ad alte dosi (9). In particolare i soggetti con anomalie strutturali della Regione ipotalamo-ipofisaria con difetto isolato di GH o combinato sono a rischio di sviluppare altri difetti ipofisari (10).

b) *Bassa probabilità di presentare un difetto permanente*

Pazienti non compresi nel gruppo a), inclusi i pazienti con GHD idiopatico, isolato o associato a un altro deficit ormonale.

Trattamento

Nella fase di transizione deve essere modificata la posologia del GH, adattandola alla fisiologica riduzione del GH e dell'IGF-I che occorre alla fine della pubertà. È necessario inoltre tener conto della differenza tra i sessi per quanto riguarda la secrezione e la sensibilità al GH.

Nella fase di transizione la dose iniziale dovrebbe essere tra 0,2-0,3 mg/die (2) e dovrebbe essere modificata in base ai valori di IGF-I confrontati con valori normali per età e sesso. Raramente la dose finale supera i 2 mg/die. Alcuni pazienti non raggiungono mai valori normali di IGF-I nonostante una buona risposta sul piano clinico; per tali pazienti non sono necessari ulteriori aumenti della posologia. Nella donna in genere sono necessarie quantità maggiori di GH rispetto all'uomo, in particolare in donne trattate con estrogeni per via orale, che influenzano la generazione di IGF-I.

Conclusioni

Non vi è dubbio che le recenti conoscenze sulla diagnosi e sui benefici della terapia con GH a lungo termine hanno modificato la condotta del medico nei confronti di questa patologia mentre molte altre questioni rimangono aperte.

Domande che necessitano risposte:

1. Come definire i giovani adulti con deficit "parziale" di GH?
2. Fino a quando continuare la terapia con GH in età adulta?
3. È sufficiente l'IGF-I per il monitoraggio individuale della terapia?
4. Come monitorare la risposta post-recettoriale al GH (benefici)?
5. Quale spettro per rischi/benefici a lungo termine?

La conferma della diagnosi è cruciale mentre gli effetti a lungo termine sulla riduzione della mortalità, delle fratture e malattie cardiovascolari richiedono ulteriori dati convincenti.

Bibliografia

1. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005;152: 165-170.
2. Ho KK. 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 2007;157(6):695-700.

3. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, De Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor I measurement. *Eur J Endocrinol* 2005;152:589-96.
4. Corneli G, Di Somma C, Prodham F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol* 2007;157(6):701-8.
5. Darzy KH, Aimaretti G, Wieringa G, Gattamaneni HR, Ghigo E, Shalet SM. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):95-102.
6. Maghnie M, Salati B, Bianchi S, Rallo M, Tinelli C, Autelli M, Aimaretti G, Ghigo E. Relationship between the morphological evaluation of the pituitary and the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone plus arginine in children and adults with congenital hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1574-9.
7. Maghnie M, Cavigioli F, Tinelli C, Autelli M, Arico M, Aimaretti G, Ghigo E. GHRH plus arginine in the diagnosis of acquired GH deficiency of childhood onset. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2740-4.
8. Secco A, Di Iorgi N, Napoli F, Calandra E, Calcagno A, Ghezzi M, Frassinetti C, Fratangeli N, Parodi S, Benassai M, Leitner Y, Gastaldi R, Lorini R, Maghnie M, Radetti G. Reassessment of the growth hormone status in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency: reappraisal of insulin tolerance testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4195-204.
9. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, Severi F. Growth Hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1324-8.
10. Di Iorgi N, Secco A, Napoli F, Tinelli C, Calcagno A, Fratangeli N, Ambrosini L, Rossi A, Lorini R, Maghnie M. Deterioration of Growth Hormone Response and Anterior Pituitary Function In Young Adults with Childhood-Onset GH Deficiency and Ectopic Posterior Pituitary: A Two-Year Prospective Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10):3875-84.

TERZA SESSIONE

**Come si conciliano appropriatezza
e costi della terapia con GH**

ASPETTI ECONOMICI DELLA TERAPIA CON GH

Massimo Brunetti
 Servizio Sviluppo Organizzativo, Azienda USL Modena, Modena

Obiettivo del presente contributo è quello di analizzare l'aspetto economico del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) e delle metodologie utilizzate in letteratura per realizzare questo tipo di analisi.

Perché è utile considerare l'aspetto economico in sanità? Per l'esistenza del costo-opportunità, ossia il valore della migliore alternativa che potrei ottenere con quelle stesse risorse. Potendo rappresentare la migliore alternativa clinica che non ho potuto ottenere, possiamo quindi esprimere il valore economico di un intervento in termini di benefici clinici mancati.

Al di fuori della sanità, in un mercato di concorrenza perfetta il prezzo di un bene, dato dall'incontro fra domanda e offerta, rappresenta il costo-opportunità. Tuttavia il fatto che la sanità non sia un mercato concorrenziale per la presenza di elementi distorsivi del mercato, quali ad esempio le asimmetrie informative fra medici e pazienti impone l'utilizzo di altre tecniche per determinare il valore economico di un intervento. Uno degli strumenti utilizzati per fare questo sono le valutazioni economiche (analisi costo efficacia, costi benefici, costi utilità, minimizzazione dei costi). Date due alternative di tipo clinico assistenziale, la valutazione economica è data dal rapporto fra le differenze di costo e le differenze di efficacia (1).

Per quanto riguarda la terapia con GH esiste un primo technology assessment del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del 2002 (2) in cui l'obiettivo era quello di valutare la costo efficacia in diverse situazioni cliniche, fra cui *Growth Hormone Deficiency* (GHD), *Sindrome di Turner* (*Turner Syndrome*, TS), *Sindrome di Prader Willi* (*Prader Willi Syndrome*, PWS), *insufficienza renale cronica* (*Chronic Renal Failure*, CRF), *bassa statura idiopatica* (*Idiopathic Short Stature*, ISS), tutte confrontate con il non trattamento. I risultati dell'analisi costo efficacia sono stati calcolati come costo per centimetro guadagnato sulla statura finale ed erano pari a: £ 6.000 per centimetro guadagnato per GHD, £ 16.000-17.400 per TS, £ 7.400-24.100 per CRF, £ 13.500-27.200 per ISS e £ 7.030 per PWS. Tali dati presentavano tuttavia dei limiti legati alla qualità degli studi su cui sono stati estrapolati i dati di efficacia.

Nel 2010 (3) il NICE ha pubblicato un altro studio che ha invece utilizzato come indicatore per esprimere i risultati i QALYs (*Quality Adjusted Life Years*). I risultati erano pari a £ 23.196 per il GHD per QALY guadagnato, £ 39.460 per TS, £ 135.311 per PWS, £ 39.273 per CRF, £ 33.079 per SGA (*Small for Gestational Age*) e £ 40.531 per SHOX-D (*Short stature Homeobox-containing gene Deficiency*). Sulla base di questo studio la GHD è l'unica patologia al di sotto della soglia di £. 30.000 per QALYs che indica un buon utilizzo delle risorse sanitarie. Anche tale studio mette tuttavia in evidenza la bassa qualità dei dati in particolare dei lavori sulla qualità della vita.

Un altro modo per valutare dal punto di vista economico la terapia con GH, oltre alla valutazione della spesa farmaceutica per GH, sono le gare per l'acquisizione della somatotropina. L'esempio citato è quello della Regione Emilia Romagna, dove sono state messe in concorrenza tutti i prodotti a base di somatotropina (compreso il monodose) per il 70% del fabbisogno e sono stati assegnate quote diverse ai primi 3 prodotti con i prezzi più convenienti, ovvero il 50% al 1° aggiudicatario, il 35% al 2° aggiudicatario e il 15% al 3° aggiudicatario e il 30% del fabbisogno

per garantire quote ridotte di prodotti per la continuazione di terapie in corso. Tali gare hanno messo una grande variabilità dei prezzi, con un prezzo di aggiudicazione pari a 14,6 € mg.

Bibliografia

1. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, *et al.* *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
2. Bryant J, Cave C, Mihaylova B *et al.* Clinical effectiveness and cost effectiveness of growth hormone in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2002;6(18):1-168,
3. Takeda A, Cooper K, Bird A, *et al.* Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2010;14(42):1-209, iii-iv.

VALUTAZIONE DEL BILANCIO TRA ASPETTI CLINICI E COSTI DEL TRATTAMENTO CON GH

Pietro Panei

Dipartimento del Farmaco, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La spesa per farmaci pediatrici rappresenta una minima parte della spesa farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). In particolare, la spesa per l'erogazione dell'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) nei casi previsti dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è notevolmente diminuita con il passaggio progressivo, ormai completo, alla distribuzione diretta dell'ormone o a quella per conto, attuata attraverso le farmacie territoriali. Una ulteriore fonte di contenimento della spesa è rappresentata dai prodotti biosimilari: si tratta di GH "unbranded" che, non essendo gravati da copertura brevettuale, costano meno dell'equivalente "branded", pur avendo la stessa farmacocinetica e farmacodinamica. Nonostante questa premessa è, tuttora, arduo fare una valutazione affidabile del bilancio tra costi e benefici del trattamento oppure tra costo e utilità.

Tra i costi indiretti del trattamento con GH va annoverato il rischio di eventi avversi e, in particolare, di eventi avversi gravi, quali insorgenza di diabete, episodi cardiovascolari e cerebrovascolari acuti, neoplasie.

A fronte di tutto questo stanno i vantaggi: il principale è il raggiungimento di una statura "normale", cui si aggiunge una maggiore accettazione sociale e una buona qualità della vita. Tuttavia, per valutare il bilancio tra pro e contro possiamo fare affidamento su un numero limitato di studi di dimensioni adeguate e corretti dal punto di vista metodologico.

Purtroppo, mentre per il deficit isolato, idiopatico di GH è relativamente semplice disegnare studi con campioni di dimensioni adeguate, altrettanto non accade per patologie a bassa e GH: *Small for Gestational Age* (SGA), *Short stature Homeobox-containing gene* (SHOX). In questi casi le evidenze scientifiche a sostegno dell'intervento sono deboli. Una metanalisi sul trattamento degli SGA è stata fatta utilizzando solo 4 studi, un numero indubbiamente basso: pur essendo metodologicamente corretta il numero limitato di studi inclusi limita la robustezza dei risultati.

Quindi, i costi sono determinabili con un grado accettabile di accuratezza, mentre i benefici, nelle indicazioni d'uso più recentemente approvate, sono relativamente indefiniti e necessitano di uno stretto monitoraggio che può essere realizzato per mezzo del registro nazionale e di quelli regionali.

Lo sforzo per migliorare l'uso terapeutico del GH deve essere, tuttavia, tentato: una possibile area in cui tale uso può essere ottimizzato è la fase di interruzione al termine della crescita staturale a 16-18 anni d'età.

Dopo la sospensione della terapia per almeno 1 mese, la funzionalità ipofisaria viene rivalutata con il dosaggio di IGF-I (*Insulin-like Growth Factor-I*) e di GH dopo stimolo farmacologico (1). Se il deficit di GH (*GH Deficiency*) è confermato, la somministrazione di GH viene ripresa, a dosi minori, per impedire gli effetti negativi, metabolici e cardiovascolari, che la carenza di GH esercita nel giovane adulto e nell'adulto (2, 3).

Circa due terzi dei soggetti con GHD isolato, idiopatico, diagnosticati in età prepubere presentano alla rivalutazione una normale secrezione di GH (4, 5). Zucchini *et al.* (6, 7) hanno rivalutato la secrezione di GH dopo la comparsa dei caratteri sessuali (a 12,4 anni nelle femmine

e 13,5 nei maschi) e hanno dimostrato che, in un terzo circa dei soggetti precedentemente diagnosticati GHD, i test risultavano normali.

Questa “normalizzazione” della funzionalità somatotropinica viene attribuita alla presenza, al termine della pubertà, di una efficiente secrezione di ormoni gonadici. Si tratterebbe di un GHD “transitorio” diagnosticato nel periodo prepubere quando le gonadi non erano in grado di stimolare la secrezione somatotropinica.

La metà dei soggetti con GHD isolato idiopatico potrebbero, perciò, sospendere la terapia circa 3-4 anni prima, a 13-14 anni invece che a 16-18 anni.

In Italia circa 12.000 soggetti sono trattati con GH e circa 2.000 nuovi bambini iniziano la terapia ogni anno. Poiché nell’80% di tutti i GHD, il deficit è isolato e idiopatico, molti adolescenti potrebbero sospendere la terapia a metà della pubertà con notevole risparmio in termini economici da parte del Servizio Sanitario (la terapia con GH è tutta a carico dell’SSN).

È verosimile un risparmio di circa 12.000 €/anno, considerando un consumo medio per adolescente di 9 mg/settimana al costo di 24 € al mg. Da un punto di vista economico, ipotizzando che il numero di coloro che terminano la crescita staturale corrisponda a quello di chi la inizia, il risparmio sarebbe di 24 milioni €/anno.

Bibliografia

1. Wacharasindhu S, Cotterill AM, Comacho-Hüber C, *et al.* Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. *Clin Endocrinol* 1996;45:553-7.
2. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005;152:165-70.
3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II. *Eur J Endocrinol* 2007;157:695-700.
4. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, *et al.* Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *JCEM* 1997;82:352-6.
5. Cacciari E, Tassoni P, Parisi G, *et al.* Pitfalls in diagnosing impaired growth hormone (GH) secretion: retesting after replacement therapy of 63 patients defined as GH deficient. *JCEM* 1992;74:1284-9.
6. Zucchini S, Pirazzoli P, Baronio F, *et al.* Effect on adult height of pubertal growth hormone retesting and withdrawal of therapy in patients with previously diagnosed growth hormone deficiency. *JCEM* 2006;91:4271-76.
7. Loche S, Bizzarri C, Maghnie M, *et al.* Results of early reevaluation of growth hormone secretion in short children with apparent growth hormone deficiency. *J Pediatr* 2002;140:445-9.

QUARTA SESSIONE

**Le Commissioni Regionali per il GH:
modalità regionali per il monitoraggio dell'aderenza
alla normativa e/o controllo della spesa**

REGIONE ABRUZZO

Francesco Chiarelli, Giovanni Farello
Clinica Pediatrica, Università di Chieti, Chieti

La Commissione per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (*Growth Hormone*, GH) della Regione Abruzzo, nel corso dell'anno 2012, si è impegnata nel rendere applicativo quanto approvato nel corso del 2011. Durante quest'anno la commissione ha reso obbligatoria la prescrizione dell'ormone della crescita su un modello di piano terapeutico unico per tutti i Centri prescrittori, in modo da garantire una maggiore uniformità nella identificazione del paziente da trattare, nel follow-up dello stesso e nella prescrizione della terapia ormonale.

Accreditamento dei Centri autorizzati

Al fine di monitorare la prescrizione della terapia ormonale e di permettere che questa fosse fatta solo da strutture altamente competenti, è stato effettuato un accreditamento dei Centri prescrittori di ormone della crescita.

Sono stati accreditati tutti i centri che presentavano i seguenti requisiti minimi:

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; IGF-I, *Insulin-like Growth Factor-I*; IGFBP-3, *Insulin-like Growth Factor Binding Protein-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.

Sulla base di tali criteri, la possibilità di prescrivere l'ormone della crescita è stata resa possibile, all'interno della Regione Abruzzo, solo a 4 centri specialistici.

REGIONE BASILICATA

Antonella Angione

Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Basilicata, Potenza

Con DGR n. 2297/2009 (1), la Regione Basilicata ha istituito la Commissione Regionale per il monitoraggio d'appropriatezza d'uso dell'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo).

Successivamente, con DD n. 72 AE.2010/D.00591 del 4 agosto 2010 (2) e con DD n. 72 AE.2012/D.00049 del 27 febbraio 2012 (3), sono stati nominati i componenti della suddetta Commissione Regionale.

La Commissione Regionale è così composta:

- un Dirigente dell'Assessorato alla Sanità,
- un endocrinologo dell'età evolutiva per ognuna delle due Aziende Sanitarie presenti sul Territorio Regionale,
- un endocrinologo dell'età evolutiva dell'Azienda Sanitaria Ospedaliera Regionale,
- un endocrinologo dell'adulto per ognuna delle due Aziende Sanitarie presenti sul Territorio Regionale,
- un endocrinologo dell'adulto dell'Azienda Sanitaria Ospedaliera Regionale,
- un farmacista dei Servizi Farmaceutici Territoriali per ognuna delle due Aziende Sanitarie presenti sul Territorio Regionale,
- un farmacista del Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Basilicata.

Le competenze della Commissione Regionale sono:

- promuovere la compilazione del Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita (RNAOC);
- valutare l'appropriatezza prescrittiva ai sensi della Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana per il Farmaco) (4);
- autorizzare l'uso dell'ormone della crescita nei casi di bambini nati piccoli per l'età gestazionale (*Small for Gestional Age*);
- autorizzare l'uso dell'ormone della crescita in pazienti che, pur in assenza di deficit ormonale, ricorrono le caratteristiche clinico auxologiche del punto 1 della Nota AIFA 39;
- monitorare tutti i pazienti trattati con ormone della crescita, con particolare riferimento agli eventuali eventi avversi;
- analizzare le informazioni dei pazienti trattati, utilizzando dati di prescrizione farmaceutica, l'RNAOC, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, secondo una logica di integrazione degli archivi, nel rispetto delle norme di tutela della privacy, per una attenta e specifica valutazione clinica/epidemiologica/farmacologica;
- predisporre rapporti periodici.

Le prime azioni messe in atto dalla Commissione Regionale per il GH sono state:

- l'individuazione e l'aggiornamento dei Centri Regionali abilitati alla formulazione di Diagnosi e Piani Terapeutici per la prescrizione dell'ormone della crescita, ai sensi della Nota AIFA 39 (DD n. 72 AE.2010/D563 del 21/07/2010) (5);
- l'adesione all'RNAOC;

- la modifica del modulo di Piano Terapeutico, con inserimento dei dati auxologici dei pazienti e dei dati dei test di stimolo effettuati (6);
- l'elaborazione di un modulo per la richiesta di autorizzazione da inviare alla Commissione stessa per il trattamento di pazienti affetti da *Small for Gestional Age* (SGA) o comunque senza deficit dimostrato dai test di stimolo di deficit secretorio di ormone somatotropo.

Bibliografia

1. Regione Basilicata. DGR n. 2297/2009: Istituzione Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo, ai sensi della Nota AIFA 39 - Determina AIFA del 04/01/2007.
2. Regione Basilicata. DD n. 72 AE.2010/D.00591 del 04/08/2010: "Nomina componenti Commissione Regionale DGR n. 2297/2009".
3. Regione Basilicata. DD n. 72 AE.2012/D.00049 del 27/02/2012: "Determina Dirigenziale n° 72AE.2010/ D.00591 del 04/08/2010 - Sostituzione componente Commissione Regionale".
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 7 del 10 gennaio 2007.
5. Regione Basilicata. DD n. 72 AE.2010/D.563 del 21/07/2010: "Elenco dei Centri Regionali abilitati alla formulazione di Diagnosi e Piani Terapeutici per la prescrizione del GH, ai sensi della Nota AIFA 39".
6. Regione Basilicata. Circolare n. 200782/72AE del 02/11/2010: "Percorso Terapeutico deficit GH in Regione Basilicata".

REGIONE CALABRIA

Giuseppe Raiola (a), Giuseppe Romano (b), Maria Concetta Galati (c), Massimo Barreca (a), Antonino Orlando (d)

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

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

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

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

Perché un Centro prescrittore dell'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) sia ritenuto idoneo e affidabile è fondamentale che il personale dedicato abbia una adeguata esperienza derivante da una importante casistica e, inoltre, sia supportato da una adeguata tecnologia (laboratorio, *imaging*, ecc.) e che svolga una qualificata attività di ricerca scientifica.

Con Decreto n. 41 del 21 ottobre 2011 (1) del Presidente della Regione Abruzzo, in qualità di Commissario ad acta, con oggetto: “Disposizioni inerenti la prescrizione del GH di cui alla Nota AIFA 39 a favore dei pazienti in età evolutiva” veniva anche redatto il documento relativo ai “requisiti minimi per l'individuazione dei Centri prescrittori”, elaborato sulla base dei criteri individuati da *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE), al fine di garantire al paziente con GHD (*Growth Hormone Deficit*), la migliore assistenza possibile dal punto di vista clinico, diagnostico e terapeutico ed un adeguato follow-up.

Ogni Regione dovrebbe prendere ad esempio la Regione Abruzzo, selezionando i centri sulla scorta dei requisiti minimi richiesti per l'accreditamento.

La complessità del paziente con GHD, nel suo insieme sanitario e sociale, impone il suo inserimento in un percorso di qualità che consenta la tracciabilità di tutti gli interventi sanitari effettuati; il percorso assistenziale dovrà essere quindi rivisto in un'ottica di *total quality management* (2).

Diviene fondamentale il ruolo manageriale dei medici nella promozione della qualità al fine di esaminare efficacia ed efficienza dei percorsi e processi sanitari al paziente con GHD. Per poter misurare e giudicare il percorso di qualità implementato nell'ambito del paziente con GHD è necessario definire gli aspetti che possono essere misurati e confrontati.

Sono almeno sette gli aspetti o “dimensioni” della qualità: efficacia attesa, efficacia pratica, competenza tecnica, accettabilità, efficienza, adeguatezza, accessibilità e appropriatezza, che possono essere racchiusi nello schema riportato in Tabella 1 (3).

Un percorso di qualità per il paziente con GHD, anche ai fini del sostegno delle conoscenze di base e di tutto quanto possa intervenire in un programma di *total quality* presuppone che:

- a) il personale venga adeguatamente formato a valutare e migliorare l'organizzazione sanitaria e la performance del lavoro sul paziente;
- b) il personale debba obbligatoriamente partecipare a sistematici programmi di aggiornamento atti al miglioramento della qualità;
- c) le organizzazioni sanitarie forniscano al personale dati accurati, completi e tempestivi, mediante i quali le prestazioni cliniche e l'organizzazione dei percorsi assistenziali per il paziente possano essere efficacemente ed effettivamente misurate;

- d) l'accessibilità alle informazioni su percorso di salute del paziente sia garantita a tutto il personale medico e sanitario dell'ospedale e del territorio secondo standard atti a garantire le misure concrete e valutabili per il miglioramento della qualità.

Tabella 1. Indicatori della qualità del percorso assistenziale

Indicatore	Definizione	Azione
Efficacia attesa	Capacità potenziale di un certo intervento di modificare in modo favorevole le condizioni di salute delle persone cui è rivolta, quando esso venga applicato in condizioni ottimali.	Fare ciò che è utile
Efficacia pratica	Risultati ottenuti dalla applicazione di routine dell'intervento.	Nel modo migliore
Competenza tecnica	Livello di applicazione delle conoscenze scientifiche, delle abilità professionali e delle tecnologie disponibili.	Da chi eroga cure
Accettabilità	Grado di apprezzamento del servizio da parte dell'utente.	Per chi le riceve
Efficienza	Capacità di raggiungere i risultati attesi con il minor costo possibile.	Al minor costo
Adeguatezza e accessibilità	Capacità di assicurare le cure appropriate a tutti coloro che ne hanno effettivamente bisogno.	A chi ne ha bisogno
Appropriatezza	Grado di utilità della prestazione rispetto al problema clinico e allo stato delle conoscenze.	E soltanto a loro

Un altro presupposto per il successo dei programmi per la qualità è la formazione che sviluppa, alimenta e avvalorata il ruolo delle scienze comportamentali piuttosto che delle soluzioni tecniche. La cultura, gli atteggiamenti, la formazione ed il management delle risorse umane sono essenziali. I piani sanitari spesso ne fanno menzione, ma senza identificare o finanziare i soggetti a cui è preposta la responsabilità della loro implementazione.

Per operare nel percorso della qualità, gli operatori devono acquisire le informazioni sull'approccio medico, quindi analizzarle alla luce dei suddetti standard, definendo il miglior percorso qualità (3).

Si riporta di seguito la definizione di qualità citata da Robert M. Pirsig (4):

“... se venisse eliminata la Qualità, soltanto la razionalità rimarrebbe immutata. Strano. Come mai?? Fedro non lo sapeva, ma sapeva che eliminando la Qualità dalla descrizione del mondo così come lo conosciamo aveva messo in luce l'importanza di questa nozione che diventava fondamentale in un modo che lui non aveva neanche sospettato. Il mondo può funzionare senza di essa, ma la vita sarebbe così insulta che non varrebbe neanche la pena di essere vissuta”

È opportuno partire dai due seguenti assiomi di base:

1. La qualità non è un principio unico ed universale, ma conta moltissimo “l'osservatorio” dal quale si esprime la valutazione.

2. La qualità è un fenomeno multidimensionale, dinamico e dipendente da numerosi fattori, tra loro correlati; può essere valutato sotto il profilo professionale, umanistico ed organizzativo.

Centri autorizzati

Con decreto 15622 del 27 ottobre 2008 (Registro dei decreti dei Dirigenti della Regione Calabria), con oggetto: “Aggiornamento centri per la formulazione diagnosi e stesura piani terapeutici per la prescrizione di farmaci soggetti a note limitative-anno 2008”, vengono identificati quattordici centri di riferimento regionali per la diagnosi e piano terapeutico ai fini della prescrizione dei farmaci a carico del Servizio Sanitario Regionale. In data 4 ottobre 2011 viene emanato un nuovo decreto 12420 (Registro dei decreti dei Dirigenti della Regione Calabria) con oggetto: Integrazione decreto n. 15622 del 27 ottobre avente oggetto “Aggiornamento centri di formulazione diagnosi e stesura piani terapeutici per la prescrizione di farmaci soggetti a note limitative – anno 2008”, con il quale viene individuato un quindicesimo centro.

La Calabria è una Regione con una superficie di 15079 km², con una popolazione totale di 2.011.395 e una popolazione da 0-18 anni pari a 376.757 (Tabella 2).

Tabella 2. Distribuzione per genere ed età della popolazione nella fascia 0-18 anni nella Regione Calabria riferita all'anno 2011

Età (anni)	Totale Maschi	Totale Femmine	Totali Maschi + Femmine
-	9.004	8.751	17.755
1	9.334	8.723	18.057
2	9.100	8.936	18.036
3	9.359	8.771	18.130
4	9.601	8.930	18.531
5	9.597	8.974	18.571
6	9.756	9.140	18.896
7	9.769	9.213	18.982
8	9.757	9.035	18.792
9	9.914	9.612	19.526
10	10.154	9.664	19.818
11	9.986	9.648	19.634
12	10.275	9.875	20.150
13	10.250	9.904	20.154
14	10.748	10.054	20.802
15	10.818	10.474	21.292
16	11.321	10.567	21.888
17	12.001	11.344	23.345
18	12.340	12.058	24.398
Totale	193.084	183.673	376.757

Alla luce dei dati, sopra riportati, riteniamo che vi sia un sovradimensionamento nel numero di centri presenti sul territorio calabrese (n. 15); inoltre, a garanzia del processo diagnostico, terapeutico e del monitoraggio, sarebbe opportuno valutare se i centri individuati sono in possesso di quei requisiti minimi nella gestione dei pazienti con GH, per come previsto dalle società scientifiche internazionali.

Conclusioni

Il seme del cambiamento nella valutazione della qualità è dentro ogni attore del Servizio Sanitario Nazionale ed è un seme di *miglioramento continuo della qualità* in tutti i suoi aspetti e con tutti i limiti naturali, che necessitano di trovare un terreno personale e professionale – ma anche organizzativo e sociale – fertile.

In medicina è oramai imprescindibile l'esigenza di adottare processi di miglioramento continuo nella qualità che condurranno alla crescita della dimensione "oggettiva" delle prestazioni ma anche degli elementi "soggettivi", difficilmente misurabili ma abbondantemente richiesti da istanze di qualificazione e personalizzazione dei servizi.

Un concetto d'acquisire è che la *ricerca della qualità non è un mandato irrealizzabile*.

A nostro avviso il sistema di controllo sulla corretta prescrizione dell'ormone della crescita e il monitoraggio nella Regione Calabria deve essere sostanzialmente rivisitato applicando alcuni criteri in grado di rendere il sistema affidabile e qualificato.

La nostra proposta è quindi la seguente:

- rimodulazione del numero dei Centri prescrittori sulla scorta dei dati epidemiologici della popolazione calabrese;
- certificazione ed individuazione dei Centri prescrittori sulla scorta del possesso dei requisiti minimi sanciti a livello internazionale;
- rimodulazione della commissione regionale di cui al Decreto Dirigenziale della Regione Calabria n. 7752/2006 per il GH, che sia agile e qualificata, in grado di essere attivata rapidamente per mezzo di posta elettronica nel caso in cui vengano inoltrate richieste di autorizzazione al trattamento di pazienti SGA (*Small for Gestational Age*) o in altre situazioni non contemplate nella Nota 39. La risposta deve essere garantita entro e non oltre 48 h dalla ricezione della richiesta stessa. La commissione dovrà essere composta da un massimo di 4-5 elementi: Presidente (Dirigente Settore Attività Territoriali o suo delegato) e tre esperti individuati attraverso una selezione in base ai curricula che devono, inequivocabilmente, evidenziare una specifica consolidata e dimostrata esperienza clinica, produzione scientifica, incarichi ed appartenenza a società scientifiche;
- istituzione di un Registro Regionale informatizzato che possa interfacciarsi con il Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita;
- vincolo della prescrizione all'inserimento dei pazienti nei Registri;
- integrazione del flusso di monitoraggio del GH con altri flussi informativi sanitari, quali quello delle SDO (Scheda di Dimissione Ospedaliera), delle prestazioni farmaceutiche e della diretta per conto, ricette informatizzate dei Pediatri di Libera Scelta e Medici di Medicina Generale. In tal modo si potrà seguire la storia clinica erogativa di ogni paziente sottoposto al trattamento con ormone della crescita, attraverso la tracciabilità dell'accesso al Sistema Sanitario Regionale.

Bibliografia

1. Regione Abruzzo. Decreto del Commissario ad acta n. 4/2011 del 21/10/2011- 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.
2. Agazzi E. *Cultura scientifica e interdisciplinarietà*. Brescia: La Scuola; 1994.
3. Romano G, Raiola G, Galati MC. Total quality management: metodologia di valutazione della qualità assistenziale. *Rivista Italiana di Medicina dell'Adolescenza* 2008;6(2-suppl. 1):136-8.
4. Pirsig RM. *Lo zen e l'arte della manutenzione della motocicletta*. Milano: Adelphi; 1988.

REGIONE CAMPANIA

Laura Perrone

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

Con Decreto n. 8 del 7 febbraio 2012 (1) è stata istituita in Campania la Commissione Regionale per il monitoraggio dell'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) (Nota 39 dell'AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco). Nel settembre 2012 la Commissione si è riunita per la prima volta essendo stati individuati i componenti:

- Prof.ssa A.M. Colao AOU Federico II di Napoli;
- Prof.ssa M.C. Salerno AOU Federico II di Napoli;
- Prof.ssa L. Perrone AOU Seconda Università di Napoli;
- Prof. A. Sinisi AOU Seconda Università di Napoli;
- Dott.ssa A. Klain AO Santobono-Pausillipon;
- Dott. R. Volpe AO Cardarelli;
- Dott. D. Caggiano AOU Rungi di Aragona di Salerno;
- Dott. V. Castaldo AO Civile di Caserta;
- Dott. G. Scarano AO “G. Rummo” di Benevento;
- Dott.ssa M.G. D’Avanzo AO Fatebenefratelli di Avellino.

L'attività della Commissione ha avuto inizio attraverso l'elaborazione di un primo elenco di azioni da porre in essere che consistono in:

- elaborazione di una modulistica condivisa per le richieste alla Commissione di autorizzazioni per SGA e per patologie fuori Nota 39;
- elaborazione di una modulistica condivisa per il rinnovo di autorizzazione per SGA (*Small for Gestational Age*);
- elaborazione di linee guida per il follow-up dei soggetti adulti circa l'adeguatezza del trattamento e della posologia del farmaco tenendo in particolare conto i livelli di IGF-I (*Insulin-like Growth Factor-I*);
- impegno a fornire le delibere di autorizzazioni entro 30 gg. dalla data della richiesta.

La Commissione si è riunita con cadenza mensile ed ha risposto ad oggi alle seguenti richieste di autorizzazioni al trattamento con GH:

- 8 autorizzazioni per diagnosi di SGA (1 richiesta è stata ritenuta non sufficientemente documentata per cui si attendono integrazioni).
- 5 per autorizzazione al rinnovo di trattamento in SGA;
- 3 autorizzazioni per diagnosi fuori Nota (di cui 3 per diagnosi di Sindrome di Noonan e 1 per diagnosi di Mutazione del gene *ALS, Acid-Labile Subunit of IGF-I*).

È stato dato mandato alla Prof.ssa Perrone e alla Dott.ssa D’Avanzo di elaborare la modulistica che riguarda i pazienti di età pediatrica e ai Prof. Colao e Prof. Sinisi l'elaborazione di linee guida per il follow-up dei pazienti in età adulta.

Bibliografia

1. Regione Campania. Decreto Giunta Regionale della Campania n.8 del 07/02/2012. Commissione regionale per il monitoraggio dei farmaci sottoposti alla Nota 39 ex DGRC 2134 del 7-12-2007. Nomina dei componenti.

REGIONE EMILIA ROMAGNA

Sergio Bernasconi

Dipartimento dell'Età Evolutiva, Università degli Studi di Parma, Parma
(Rappresentante Commissione Emilia Romagna)

La Commissione Regionale per il monitoraggio dell'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) della nostra Regione è stata costituita nel 2008 ed è composta da 15 membri: 2 funzionari del Servizio regionale Politica del farmaco, 4 endocrinologi pediatri e 4 endocrinologi dell'adulto, 3 farmacisti, 1 esperto metodologo oltre al Coordinatore della Commissione regionale del farmaco e si riunisce 4-5 volte/anno, oltre ad organizzare un incontro annuale tra i Centri prescrittori.

Attività valutativa

La Commissione ha elaborato, basandosi sui dati della letteratura e sull'esperienza dei componenti clinici, sia le modalità di presentazione delle domande per poter utilizzare in deroga alla Nota 39 la terapia con GH, sia, soprattutto, i criteri su cui basare la valutazione delle singole richieste e su cui valutare nel follow-up i pazienti *non responder* in modo da poter permettere o meno la continuazione della terapia stessa che viene monitorata ogni 6 mesi. Le schede per le richieste sono disponibili sul sito internet della Regione.

Nel periodo 2008-2012 sono state valutate 55 richieste (32 maschi e 23 femmine) di cui il 95% proveniva dai Centri prescrittori regionali. Il 49% delle richieste ha riguardato pazienti con diagnosi di SGA (*Small for Gestational Age*) e nell'81% dei casi sono stati confermati i criteri auxologici previsti dalla Nota 39 e concesso l'uso del GH come terapia richiedendo una compilazione delle schede di follow-up ogni 6 mesi da inviare alla Commissione. Il rimanente 51% delle richieste riguardava pazienti con alterazione del gene SHOX (*Short stature Homeobox-containing*) (4%), con sospetta ridotta attività biologica del GH (5%), con iposomia grave nell'ambito di una malattia rara (15%) e con iposomia grave di tipo idiopatico. Sono state concesse autorizzazioni nel 75% dei casi sempre con la richiesta di fornire semestralmente schede di follow-up per poter valutare la risposta terapeutica.

Attività di controllo

La Commissione ha fornito supporto tecnico agli amministratori che hanno organizzato le modalità di gara per i vari tipi di GH presenti nel commercio e ha iniziato un approfondimento sull'uso del GH in età evolutiva. In dettaglio è stato confrontato l'andamento dell'utilizzo del farmaco in Regione utilizzando i dati del triennio 2009-2011, che ha dimostrato un consumo non sostanzialmente variato, ed è stata esaminata la variabilità di utilizzo della terapia a base di GH nelle varie AUSL della Regione, evidenziando che le differenze in termini di prevalenza ed incidenza di terapia in rapporto alla popolazione sono a volte significative tra le varie AUSL.

Questo approccio ha lo scopo di fornire le informazioni utili per giungere ad una maggiore omogeneità di comportamenti.

REGIONE LAZIO

Alessandra Mecozzi

Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria, Regione Lazio, Roma

Come previsto dalla normativa vigente, nella Regione Lazio la prescrizione dell'ormone somatotropo a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) avviene esclusivamente su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati individuati presso le Aziende Ospedaliere (S. Andrea e S. Camillo), i Policlinici Universitari (Tor Vergata, Policlinico Umberto I e Policlinico Gemelli), gli IRCCS (Bambino Gesù e Istituti Fisioterapici Ospedalieri) e tre ospedali di Aziende Sanitarie (Pertini, S. Eugenio e Ospedale Belcolle di Viterbo). Periodicamente viene effettuata una ricognizione dei centri autorizzati che viene recepita con apposito atto dirigenziale.

L'erogazione delle specialità a base di somatropina avviene attraverso un accordo per la distribuzione tramite le farmacie convenzionate (Distribuzione in nome e Per Conto, DPC), come per tutti i farmaci di cui al Prontuario della distribuzione diretta per la continuità assistenziale ospedale(H)-Territorio (PHT) (Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 29 ottobre 2004), inoltre la Regione ha rinegoziato il prezzo di acquisto con le Aziende produttrici.

Nel Lazio la ASL RM A è la capofila che si occupa della gestione della DPC e, pertanto, provvede alla programmazione, all'acquisto e al monitoraggio dei farmaci facendo da collettore tra prescrittori e farmacie e fornendo anche un supporto logistico.

La Regione Lazio da gennaio 2012 ha attivato un progetto di monitoraggio dei piani terapeutici online per la prescrizione di eritropoietine e ormone somatotropo erogati in DPC.

L'inserimento online dei piani terapeutici è a cura dei Centri prescrittori, pertanto il centro specialistico al momento di redigere un nuovo Piano Terapeutico (PT), deve effettuare la registrazione del piano in maniera informatica sul portale web (WEBCARE) e stampare copia del PT inserito per l'assistito e il medico di medicina generale.

La prescrizione del piano online è vincolante per il rimborso SSR (Servizio Sanitario Regionale) e può essere effettuata esclusivamente dagli specialisti delle strutture abilitate, che sono stati registrati nel sistema WEBCARE.

Gli assistiti con PT online si devono recare con la ricetta SSN nelle farmacie convenzionate che verificano, tramite la tessera sanitaria, la presenza online del piano terapeutico, la sua validità, il numero di confezioni erogabili per singola prescrizione medica e il residuo di confezioni ancora erogabili.

Se il PT online è scaduto o sono terminate il numero di confezioni residue, la farmacia non potrà erogare il farmaco finché non verrà redatto un nuovo PT online.

Rispetto alla precedente gestione che prevedeva la trasmissione dei piani terapeutici alla ASL capofila RM A da parte dei servizi farmaceutici aziendali ed in percentuale minore direttamente dai Centri prescrittori, via fax o per e-mail, l'introduzione dei piani terapeutici online ha permesso il superamento di alcune criticità quali un monitoraggio incompleto, la difficoltà di verificare la congruità tra quanto prescritto dal centro e dal medico di medicina generale e le quantità effettivamente erogate, nonché la presenza di piani terapeutici non uniformi.

Inoltre tale modalità consente, oltre ad un monitoraggio completo e tempestivo delle prescrizioni, una notevole semplificazione delle procedure di erogazione dei farmaci.

Da un'analisi effettuata sulle prescrizioni on-line emergono i dati di seguito rappresentati.

I maggiori Centri prescrittori, intesi come numero di pazienti seguiti, risultano essere l'IRCCS Bambino Gesù ed il Policlinico Umberto I, seguiti dall'Azienda Ospedaliera S. Camillo e dal Policlinico Gemelli.

I pazienti maggiormente rappresentati risultano compresi nella fascia di età 11-18 anni e la patologia più diffusa è il deficit da GH seguito dall'ipopituitarismo idiopatico.

Nel deficit da GH risulta inoltre maggiormente prescritto il farmaco Norditropin seguito dal Saizen, mentre nell'ipopituitarismo idiopatico il farmaco più prescritto risulta il Genotropin seguito dal Nutropinaq.

Dall'analisi delle prescrizioni on-line emerge infine un dato importante riguardante i costi del trattamento. Confrontando due periodi analoghi, gennaio-novembre 2011 vs gennaio-novembre 2012, emerge una netta diminuzione in termini di confezioni prescritte, che passano da 45.340 del primo periodo a 40.048 nel secondo, con una conseguente diminuzione di spesa da € 8.175.810,60 a € 7.270.512,89.

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

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

REGIONE LOMBARDIA

Gedeone Baraldo (a), Giuseppe Chiumello (b), Ida Fortino (a)

(a) Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia, Milano

(b) Centro Endocrinologico dell'infanzia e dell'adolescenza, Università Vita Salute San Raffaele, Milano

Introduzione

Nella Regione Lombardia la Rete dei Centri prescrittori si distribuisce su 24 Strutture Complesse, 19 pediatriche e 5 per adulti, afferenti a 5 Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico, 15 Aziende Ospedaliere ed 1 Fondazione privata accreditata.

La Commissione per il monitoraggio dell'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) si è insediata il 25 novembre 2010, a seguito di Istituzione con Decreto del Direttore Generale Sanità Regione Lombardia n. 10.319 del 13 ottobre 2010 ed è stata successivamente rinnovata il 23 febbraio 2011 con DDG Sanità n. 1.619.

Ha continuato l'attività, secondo il Regolamento consolidato nel I anno di funzionamento, perseguendo le finalità attribuite dalle norme nazionali e regionali:

- definire le modalità di autorizzazione per il trattamento con GH in soggetti con SGA (*Small for Gestational Age*) e Fuori Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
- collaborare con l'Istituto Superiore di Sanità;
- raccordare il RNAOC (Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita) informatizzato con il Registro delle Malattie Rare;
- predisporre nuove linee guida per il corretto utilizzo dell'Ormone della crescita.

Sono stati tenuti aggiornati i Modelli per la richiesta di Terapia e del Monitoraggio per i pazienti eletti, e i Percorsi Diagnostici Terapeutici e Assistenziali (PDTA) per le due tipologie di casistica autorizzata (PDTA per pazienti SGA e per pazienti Fuori Nota).

Governance

Compito di chi fa *governance*, ossia di tutti i soggetti pubblici e privati coinvolti dal problema della spesa sanitaria e dall'appropriatezza clinica, nella sua accezione di medicina basata sulle evidenze, è di orientare e legittimare le decisioni della politica sanitaria con la ricerca continua delle prove di efficacia basate su evidenze chiare e misurabili da produrre ai decisori di spesa. Nel processo decisionale di approvazione di terapie dove non ancora vi è certezza di benefici, ma solo speranza, il governo clinico assume ancor più il valore di uno strumento da usare con ocularità, per non perdere il credito acquisito con autorevolezza verso i decisori di spesa.

La Commissione istituita ai sensi della Nota AIFA 39 è preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello regionale, in base alle più recenti acquisizioni scientifiche in materia.

Dati

Nel corso dei primi due anni di attività della Commissione si sono svolte complessivamente 15 sedute valutative e due incontri di approfondimento sui farmaci biosimilari, a seguito dei quali si è costituito un sottogruppo di lavoro per la valutazione secondo la metodologia *Health Technologies Assessment*.

Dall'inizio delle attività sono pervenute complessivamente 80 richieste di trattamento con GH, ai sensi della Nota AIFA 39.

Ne sono state approvate 60 e 7 sono state respinte, di cui 1 caso non residente, le restanti 13 sono state rinviate per completamento della fase di approfondimento clinico, come viene riportato nella Tabella 1.

Tabella 1. Casi sottoposti alla Commissione GH in Lombardia (settembre 2011 – agosto 2012)

Casi	n.	%
Approvati (19 casi con supplemento istruttorio)	60*	75
In attesa per approfondimenti/monitoraggio	13	16
Non approvati	6	8
Non residenti	1	1
Totale	80**	100

* 15 casi già rivalutati per il proseguimento, di cui 3 sospesi secondo i due Protocolli, SGA e Normosecnerenti, che prevedono la rivalutazione in Commissione al termine del I anno di trattamento (facoltativa per il PDTA SGA)

** 80 casi (36 SGA; 34 Fuori Nota AIFA 39; 10 Altre diagnosi) che corrispondono al 2,94% dei casi (n. 2.724) in trattamento in Lombardia da settembre 2011 ad agosto 2012.

La Commissione inoltre, nel corso del 2012, ha chiesto di poter leggere i dati dei consumi di GH per ASL (Azienda Sanitaria Locale) e per assistito, riportati in Tabella 2, in ordine alla richiesta alle ASL della verifica e dell'incrocio degli stessi delle ricette spedite con quelli del Registro ASL.

Tabella 2. Soggetti in terapia con GH distribuiti per genere ed età in Lombardia (settembre 2011 – agosto 2012)

Genere	Soggetti in terapia		0-18 anni		19-25 anni		26-99 anni	
	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Femmine	1.078	39,6	761	70,6	41	3,8	276	25,6
Maschi	1.646	60,4	1.195	72,6	67	4,1	384	23,3
Totale	2.724	100	1.956	71,8	108	4,0	660	24,2

Analisi ricette dal flusso unico di rendicontazione e "file F" per sesso ed età in %

Conclusioni

Persiste la necessità di proseguire nella strutturazione di dati ampia e strutturata, omogenea in tutta la Regione, e la predisposizione di analisi *ad hoc*.

I dati evidenziati in Commissione Regionale depongono per un approfondimento sia con le ASL, tenute alla Vigilanza sulla tematica, sia con i colleghi prescrittori, tenuti al rispetto delle indicazioni della nota 39 e a sottoporre le richieste alla Commissione stessa per i casi previsti.

Bibliografia di approfondimento

- Baraldo G, Fortino I, Merlino L. Terapia con ormone della crescita e spesa farmaceutica in Regione Lombardia. In: Pricci F, Agazio E (Ed.). *III Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/24). p. 38-41
- Baraldo G. Regione Lombardia. Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo. In: Pricci F, Agazio E (Ed.). *III Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/24). p. 61-76
- Dipartimento della qualità, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei Livelli Essenziali di Assistenza e dei Principi Etici di Sistema. *Analisi e condivisione delle esperienze di governo clinico.* Roma: Ministero della Salute; 2005. Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_232_listaFile_itemName_0_file.pdf; ultima consultazione 16/10/13.
- Regione Lombardia - Direzione Generale Salute. *Commissione regionale ormone somatotropo.* Milano: Regione Lombardia; 2010. Disponibile all'indirizzo: http://www.sanita.regione.lombardia.it/cs/Satellite?c=Redazionale_P&childpagename=DG_Sanita%2FDetail&cid=1213556361755&packedargs=NoSlotForSitePlan%3Dtrue%26menu-to-render%3D1213556777984&pagename=DG_SANWrapper; ultima consultazione 16/10/13.

REGIONE MOLISE

Maurizio Gasperi (a), Annamaria Macchiaroli (b)

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

(b) Unità Operativa Endocrinologia Pediatrica, Ospedale A. Cardarelli, Campobasso

La Commissione regionale, costituita con deliberazione di Giunta Regionale n. 448 del 7 maggio 2007, ha proseguito nel corso dell'anno 2012 l'attività di solo monitoraggio (non è stata avanzata alcuna richiesta di autorizzazione alla prescrizione in deroga). Ne fanno parte rappresentanze dell'Assessorato alla Sanità, del Servizio Farmaceutico territoriale dell'Azienda Sanitaria Regione Molise (ASREM), delle Unità Operative di Pediatria e di Endocrinologia Pediatrica dell'ASREM e della Cattedra di Endocrinologia dell'Università del Molise.

Sul territorio regionale è presente una unica azienda sanitaria (ASREM) e 4 Unità Operative di farmaceutica territoriale, preposte all'accoglimento dei piani terapeutici provenienti dai diversi centri di prescrizione operanti sul territorio.

Attività della Commissione

Il numero dei Centri prescrittori regionali autorizzati è attualmente di 3, di cui 2 a Campobasso, Ospedale "Cardarelli" e Poliambulatorio ASREM, mentre il terzo è collocato presso l'ambulatorio di Endocrinologia dell'Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico Neuromed a Pozzilli (Isernia).

I tre Centri prescrittori hanno attivato la procedura di segnalazione delle prescrizioni di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) al registro web dell'Istituto Superiore di Sanità.

Nel 2011 è stata effettuata una analisi dei soggetti in trattamento con GH da gennaio a giugno, utilizzando un sistema "in house", mentre, a partire da gennaio 2012, è stato utilizzato un sistema di trasmissione telematica dei dati contenuti nei Piani Terapeutici (PT), con il fine di costruire una banca dati regionale (Tabella 1).

Tabella 1. Regione Molise: soggetti in trattamento con GH

Periodo di osservazione	Soggetti in trattamento			Fascia d'età	
	Totale	M	F	età evolutiva	adulti
I semestre 2011	100	63	37	87	13
I semestre 2012	110	68	42	94	16

Nel 2011, in Molise erano stati redatti PT per il 28%. Dei rimanenti PT la maggior parte (47%) provenivano dall'Abruzzo, quote minori da Lazio, Puglia, Emilia Romagna e Toscana (Figura 1a).

Nel 2012, il 40% dei PT è stato redatto in Molise. Dei rimanenti, la maggior parte (35%) provengono dall'Abruzzo, quote minori da Lazio, Emilia Romagna, Puglia, Marche, Campania e Toscana (Figura 1b).



Figura 1. Prescrizioni di Piani Terapeutici in base alla localizzazione regionale dei Centri prescrittori in Molise

Si può quindi osservare, nel confronto fra i due periodi, che vi è stato un incremento delle prescrizioni del 12% con un minor ricorso a prescrizione fuori Regione.

Parallelamente, si è osservata una sostanziale redistribuzione fra le diverse specialità farmaceutiche.

REGIONE PIEMONTE

Franco Cavallo (a, b), Aldo Ravaglia (b, c), Alberto Borraccino (a, b), Giuseppe Migliaretti (a, b)
 (a) Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia, Università degli Studi, Torino
 (b) Sorveglianza sui trattamenti con l'ormone della crescita, Commissione regionale, Piemonte
 (c) Azienda Sanitaria Locale TO4 Chivasso, Torino

Presentiamo di seguito alcune osservazioni sull'andamento della spesa per ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo), nella Regione Piemonte (analizzata in correlazione con i principali eventi che si sono succeduti nell'ultimo decennio e cioè la nascita e lo sviluppo del Registro regionale GH e l'annessa attività della Commissione Regionale), i vari adeguamenti successivi della Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) e il passaggio dalla distribuzione indiretta del farmaco a quella diretta.

La spesa inizia a decrescere dopo l'istituzione del Registro regionale GH nell'anno 2000; degli anni precedenti non abbiamo informazioni attendibili che permettano di commentare l'andamento.

Il decremento più netto avviene in concomitanza con tre fattori:

1. pubblicazione della Nota AIFA 39 nel 2004 (1);
2. distribuzione diretta del farmaco nella Regione;
3. impostazione via web del Registro regionale GH.

Il decremento di spesa è imputabile soprattutto alla diminuzione dei pazienti con deficit 'idiopatici', dovuta al maggior controllo sulle immissioni in terapia e alla revisione dei pazienti già in cura, oltre che ai risparmi ottenuti con la distribuzione diretta.

La spesa torna a crescere dopo l'introduzione della nuova Nota AIFA del 2009, quando vengono ammessi al trattamento gli SGA (*Small for Gestational Age*) e si dà alle commissioni regionali la facoltà di autorizzare il trattamento anche a soggetti che non hanno tutti i requisiti previsti (Figura 1).

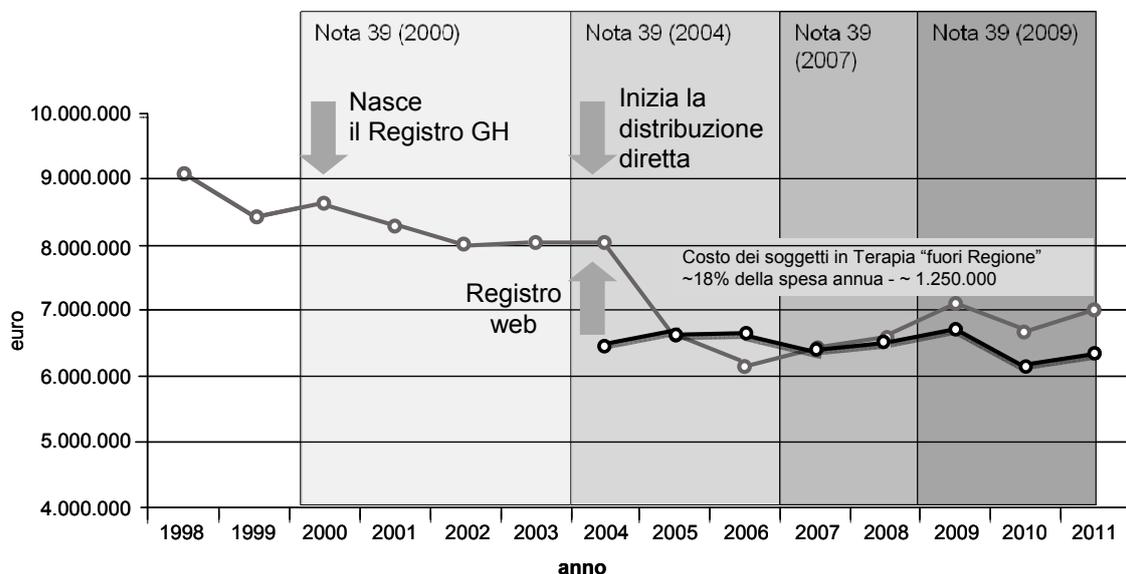


Figura 1. Regione Piemonte: spesa totale (linea grigia) e pro-capite (linea nera) per somministrazione GH

Nell'ultima fase si assiste ad una sostanziale stabilizzazione della spesa. Se si esaminano congiuntamente anche i dati sulla spesa pro-capite (disponibili dal 2004), si osserva che l'andamento generale della spesa viene confermato, anche se si assiste nell'ultimo periodo ad una significativa diminuzione della spesa pro-capite, che potrebbe essere indice di una tendenza alla prescrizione di farmaci a minor costo o di biosimilari. Va sottolineato che questi dati comprendono anche i soggetti in terapia "fuori Regione" sui quali il Registro non ha informazioni complete e scarse possibilità di controllo, anche se costituiscono quasi il 20% della spesa totale.

Sembra quindi di poter concludere che l'azione complessiva effettuata dalla Commissione Regionale, congiuntamente all'attento controllo e monitoraggio dei casi in terapia dovuto al Registro, abbia portato ad un efficace controllo della spesa, senza che questo abbia influito sulla qualità del servizio, anzi aumentando l'appropriatezza della prescrizione.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004 (Revisione delle Note CUF). *Gazzetta Ufficiale* n. 259 - *Supplemento Ordinario* n. 162, 4 novembre 2004.

REGIONE PUGLIA

Nicola Tota

Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e Diabetologia, Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti, Bari

La necessità di misurare l'appropriatezza prescrittiva e nel contempo il consumo di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) deriva sia dalla necessità di legge che dalla evidenza di distorsioni prescrittive che non di rado assumono rilevanza penale.

La Regione Puglia, pertanto, con atto deliberativo proprio ha nominato la Commissione regionale che ha provveduto nella prima fase del suo lavoro al censimento ed alla riorganizzazione sul territorio dei Centri prescrittori nonché ad individuare i requisiti minimi di operatività degli stessi.

Il DGR Puglia n. 2625 del 28 dicembre 2009 ha disposto l'Istituzione commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita e realizzazione registro regionale dell'ormone somatotropo:

- Dott. Pietro Leoci, Responsabile A.P. Ufficio 3 Politiche del Farmaco;
- Dott.ssa MC. Carbonara, Funzionario Istruttore Regione Puglia;
- Dott.ssa Beatrice Lapolla, farmacista dirigente AReS: collabora con l'Ufficio 3 Politiche del Farmaco;
- Prof. Luciano Cavallo, specialista endocrinologo dell'età evolutiva (Policlinico);
- Prof. Francesco Giorgino ordinario di endocrinologia e malattie metaboliche dell'Università di Bari e specialista endocrinologo dell'adulto;
- Dott. Nicola Tota, specialista endocrinologo (Ospedale "F. Miulli");
- Dott.ssa Caterina Montinari, farmacista dirigente (Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Sanitaria Locale Lecce, ASL LE).

La Determina Dirigenziale Puglia n. 165 del 24 maggio 2010 ha stabilito che tutti i Centri devono essere inseriti in una Unità Operativa Complessa di Presidio Ospedaliero che deve essere dotato di *specifico laboratorio* per analisi ormonali relative alla patologia del deficit GH.

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

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

Attività valutativa

Negli anni 2010-2012, riguardo alle richieste di autorizzazione al trattamento con GH in soggetti con diagnosi di SGA (*Small for Gestational Age*), la commissione ha valutato:

- Anno 2010
Pazienti n. 5: Pazienti con parere negativo al trattamento: n. 1
 Pazienti con parere favorevole al trattamento: n. 4

- *Anno 2011*
Pazienti n. 15: Pazienti con parere negativo al trattamento: n. 4
 Pazienti con parere favorevole al trattamento: n. 11
- *Anno 2012*
Pazienti: n. 13: Pazienti con parere negativo al trattamento: n. 1
 Pazienti con parere favorevole al trattamento: n. 12

Attività di controllo

Nella prima fase, si è provveduto, sulla base dei dati sul consumo relativi ai singoli centri, all'esame di quelle singole situazioni che potevano sembrare non coerenti con il consumo medio regionale.

Il monitoraggio sull'appropriatezza per gli SGA (secondo Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA) e i dati sul consumo sono così diventati continui.

Dal febbraio 2012, con Delibera Regionale, la distribuzione dell'ormone è diventata diretta presso il Servizio Farmaceutico dell'ASL di appartenenza.

REGIONE SARDEGNA

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

(a) *Assessorato Igiene Sanità ed Assistenza Sociale, Regione Sardegna, Cagliari*

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

La Commissione regionale prevista dalla Nota 39 dell'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) per il monitoraggio del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) è stata istituita nella Regione Sardegna nel 2008 con Determinazione n. 375 del 11 giugno 2008 e successivamente modificata (1).

La Commissione attuale è nominata con Determinazione n. 185 del 17 febbraio 2012 (2) ed è composta da medici specialisti (Dott. Sandro Loche, Endocrinologia Pediatrica della ASL 8 Cagliari e Dott. Mario Palermo, Endocrinologia della ASL 1 Sassari) e funzionari del Servizio della medicina di base, specialistica, materno infantile, residenziale, riabilitativa e dell'assistenza farmaceutica dell'Assessorato dell'Igiene Sanità e dell'Assistenza Sociale (Dott.ssa Donatella Garau – Coordinatore Settore Assistenza Farmaceutica Area Farmacoclinica e Sig. Antonia Masala) che fornisce il necessario supporto organizzativo ed operativo per il regolare svolgimento della Commissione. In Sardegna ci sono in totale 6 centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita, quattro per l'età pediatrica e due per l'età adulta.

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

Attività valutativa

Dal 2008 la Commissione ha esaminato 35 richieste di autorizzazione al trattamento, ha autorizzato il trattamento per 33 pazienti e non ha autorizzato il trattamento in due pazienti, in quanto questi non presentavano caratteristiche cliniche e biochimiche tali da ritenere appropriato ed efficace il trattamento con ormone della crescita secondo le evidenze scientifiche attualmente disponibili.

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

Da giugno 2008 a febbraio 2012 è stato autorizzato il trattamento con somatropina per 8 bambini con grave ipoevolutismo con normale secrezione di GH, 1 bambino con bassa statura da deficit di GH e 26 bambini nati piccoli per età gestazionale.

Attività di controllo

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

La spesa complessiva per il 2011 è stata di 1.330.000 euro, e per il 2012 la spesa del primo semestre suggerisce che non ci sarà un incremento (Tabella 1).

Tabella 1. Regione Sardegna: consumo e spesa per somatropina per il 2011 e il primo semestre 2012

Periodo	Unità distribuite	DDD* mese	Spesa in euro
2011	18.917	87.075	1.330.085,03
1° semestre 2012	10.500	46.868	714.541,10

* Dose Definita Die (DDD)

È in fase di elaborazione un programma che consenta un più stretto controllo attraverso un monitoraggio costante delle prescrizioni per indicazione.

Bibliografia

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

REGIONE SICILIA

Claudia La Cavera

Assessorato Regionale della Salute, Regione Sicilia, Palermo

L'impiego dell'ormone della crescita, seppure dettagliatamente disciplinato sul territorio nazionale attraverso la Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), che ne definisce le indicazioni a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), può ancora presentare la possibilità di un uso inappropriato.

Al fine di verificarne la corretta prescrizione e la piena aderenza alla normativa attualmente in vigore, la Regione Sicilia ha autorizzato un numero limitato di Centri per la diagnosi e la prescrizione dei Piani terapeutici e, all'interno dei medesimi Centri, ha identificato i singoli clinici legittimati al rilascio del Piano Terapeutico.

I Centri autorizzati sono dieci: 3 a Palermo, 3 a Messina, 3 a Catania e 1 a Enna.

La distribuzione del medicinale in argomento avviene in forma diretta, consentendo così un immediato controllo dei piani terapeutici da parte della farmacia territoriale e un contenimento della spesa a carico dell'SSN.

Con Decreto Assessoriale n. 1532 del 29 luglio 2009 è stata istituita la "Commissione Regionale dell'Ormone della Crescita", che provvede alla valutazione tempestiva delle istanze relative a prescrizioni dell'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) per indicazioni al di fuori di quelle previste dalla Nota AIFA 39 o per quelle che prevedono il parere della Commissione regionale.

Attività valutativa

Nel corso del 2011, in Sicilia su poco più di 1000 pazienti trattati secondo quanto previsto dalla Nota AIFA 39, circa il 3,5% hanno avuto accesso al trattamento a seguito di parere positivo da parte della Commissione Regionale.

Nonostante in alcune circostanze la valutazione delle condizioni relative alle istanze inoltrate possa presentare qualche criticità, perché riferita a casi "limite", solamente una piccola percentuale delle richieste valutate dalla Commissione (circa il 6% per l'anno 2011 e circa il 12% per l'anno 2012) ha ricevuto diniego. Tale bassa percentuale, seppure in sensibile aumento nell'anno in corso, può essere ragionevolmente intesa quale indice di particolare appropriatezza da parte dei Centri prescrittori individuati ed attenzione alle condizioni previste.

In riferimento alla modalità di presentazione delle istanze da sottoporre alla valutazione della Commissione Regionale, per uniformare le richieste, sono stati adottati due diversi modelli di Piano Terapeutico distinti per prima prescrizione (modello A) o prosecuzione di trattamento (modello B). I modelli adottati richiedono l'inserimento dei dati clinico-auxologici e/o esami radiologici e di laboratorio, che consentono la disponibilità di tutti gli elementi essenziali per una corretta valutazione delle richieste.

La valutazione delle istanze avviene tempestivamente, garantendo il rilascio di un parere in tempi molto ridotti.

Il numero limitato di centri autorizzati, la distribuzione in forma diretta, nonché una casistica pressoché costante negli anni, sono indicatori di un uso razionale e appropriato in Sicilia di ormone somatotropo.

REGIONE TOSCANA

Giuseppe Saggese

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

Attività valutativa

Nelle tabelle e figure seguenti sono riportati i casi valutati dalla Commissione preposta alla valutazione e alla autorizzazione della terapia con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) della Regione Toscana, dal 2007 (data della sua istituzione) al 2012, per l'autorizzazione del trattamento.

Tali casi comprendono sia quelli Fuori Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), sia i soggetti nati con SGA (*Small Gestational Age*), i quali dal 26 novembre 2009 non rientrano più nei casi fuori nota, ma per cui è richiesta comunque la verifica e l'autorizzazione da parte delle Commissioni regionali, e quindi la valutazione dei casi.

Il primo gruppo comprende complessivamente 42 casi di soggetti nati SGA, di cui 8 casi Fuori Nota, cioè quelli valutati dalla Commissione prima del 2009.

Il secondo gruppo è rappresentato dai casi con grave auxopatia, in alcuni casi isolata, mentre in altri associata ad una sindrome genetica o ad un inizio "inappropriato" dello sviluppo puberale. Si tratta di 28 casi, che rappresentano quindi il gruppo più consistente nella classificazione dei casi fuori nota. I casi definiti come "grave auxopatia" presentavano una statura molto ridotta e/o una velocità di crescita patologica, nonostante fosse presente una risposta normale ai test di stimolo. Tale grave compromissione auxologia è stata riscontrata isolatamente in 18 casi, in 5 casi associata ad un inizio "inappropriato" dello sviluppo puberale e in altri 5 casi nel contesto di una sindrome genetica.

Il terzo gruppo è rappresentato dai bambini di bassa statura con deficit del gene SHOX (*Short stature Homeobox-containing*), in numero di 5; a seguire 4 casi hanno riguardato un deficit di attività biologica del GH, 2 casi un quadro di panipopituitarismo neonatale ed 1 caso rientrava nella cosiddetta disfunzione neuro-secretoria dell'ipofisi.

Nella Tabella 1 sono rappresentati i dettagli delle suddette valutazioni, suddivisi per patologia.

Tabella 1. Regione Toscana: valutazioni sottoposte alla Commissione per il GH (2007-2012)

Tipologia di bassa statura	N. (%)
SGA	42 (51)
Grave auxopatia	18 (22)
Grave auxopatia in sindrome genetica	5 (6)
Grave auxopatia e <i>spurt</i> puberale	5 (6)
Aploinsufficienza del gene SHOX	5 (6)
Deficit di attività biologica del GH	4 (5)
Panipopituitarismo neonatale	2 (3)
Disfunzione neuro-secretoria dell'ipofisi	1 (1)
Totale	82

Nella Tabella 2 sono riportati i nuovi casi valutati dalla Commissione della Regione Toscana, nel periodo intercorso tra il Convegno del 2011 e quello del 2012. In particolare sono

giunti all'attenzione della Commissione 7 nuovi casi di bambini nati SGA, che rientravano nella Nota, ma per i quali l'inizio del trattamento deve essere autorizzato dalla Commissione. Sono stati segnalati inoltre 8 casi fuori nota, di cui 6 casi con grave auxopatia isolata, 1 con grave auxopatia associata ad inizio inappropriato dello *spurt* puberale, ed 1 caso con bassa statura da deficit del gene SHOX.

Tabella 2. Regione Toscana: valutazioni sottoposte alla Commissione per l'autorizzazione e la terapia con ormone della crescita (dicembre 2011 - aprile 2012)

Tipologia di bassa statura	N.
SGA	7
Grave auxopatia	6
Grave auxopatia in sindrome genetica	-
Grave auxopatia e spurt puberale	1
Aploinsufficienza del gene SHOX	1
Deficit di attività biologica del GH	-
Panipopituitarismo neonatale	-
Disfunzione neuro-secretorica dell'ipofisi	-
Totale	15

Proposte di modifica alla Nota AIFA 39

Bambini SGA

La Nota 39, aggiornata con la Determinazione AIFA 26 novembre 2009 (1) fornisce indicazioni sui criteri per accedere al trattamento con Ormone della Crescita nei bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA).

Il criterio fondamentale è un peso alla nascita uguale o inferiore a -2 Deviazioni Standard (DS) (< 3° centile) per l'età gestazionale valutato sulle tabelle di Gagliardi e comunque inferiore a 2500 g. Il lavoro che contiene le tabelle di Gagliardi è stato pubblicato nel 1999 e riporta dati di una popolazione di neonati che provengono soltanto dai Centri dell'Italia nord-orientale, raccolti tra il 1995 e il 1997 (2). Probabilmente la considerazione di avere uno strumento non ottimale per selezionare i neonati SGA alla nascita ha indotto ad inserire quel "comunque inferiore a 2500 g" che si riferisce alla vecchia definizione di neonato di basso peso alla nascita, che da tempo non ha più alcuna valenza clinica e scientifica poiché il peso deve sempre riferirsi all'età gestazionale e così ad esempio 2500 g è oltre il 97° centile a 33 settimane di età gestazionale.

Nel settembre 2010 sono state pubblicate sul *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* da Bertino *et al.* (3) le nuove carte antropometriche neonatali che raccolgono i dati di 34 centri italiani di neonatologia distribuiti su tutto il territorio nazionale. I dati sono raccolti tra il 2005 e il 2007 su 45.462 neonati. Le nuove carte antropometriche sono aggiornate e più rappresentative della realtà italiana e appare quindi importante utilizzare queste carte nella selezione alla nascita dei bambini SGA che potranno accedere al trattamento con GH.

Un altro punto che merita di essere considerato è l'indicazione nella Nota 39 del solo peso alla nascita uguale o < a -2 DS (< 3° centile) senza menzione della lunghezza alla nascita. A parte il fatto che a livello internazionale si considera come SGA il neonato con peso e/o lunghezza < -2 DS (< 3° centile) come ribadito anche all'ultima *consensus conference* di Manchester (4), c'è anche da rilevare come nelle indicazioni al trattamento del neonato SGA

delle preparazioni che contengono il GH attualmente in commercio è chiaramente indicato “per neonati con peso e/o lunghezza <3° centile”.

Su tali basi, la Commissione per il GH ritiene opportuno richiamare l’attenzione dell’AIFA sulla necessità di una integrazione della Nota 39 in modo che sia prevista:

- la sostituzione delle tabelle di Gagliardi con le nuove carte antropometriche neonatali di Bertino *et al.* (3);
- la cancellazione dell’inciso “comunque inferiore ai 2500 g” che senza alcuna valenza clinica e scientifica di fatto limiterebbe il corretto uso delle nuove carte antropometriche neonatali;
- la sostituzione della frase “un peso alla nascita uguale o inferiore a -2 DS (<3° centile)” con “un peso e/o una lunghezza alla nascita uguali o inferiori a -2 DS (<3° centile)” per introdurre anche il criterio della lunghezza alla nascita come previsto a livello internazionale e come già per altro autorizzato nelle schede delle preparazioni che contengono il GH.

Per tutti gli altri parametri rimane invariata la Nota 39 attualmente in vigore.

Età neonatale

La Nota 39, aggiornata con la Determinazione AIFA 26 novembre 2009 (1), non fornisce indicazioni sull’impiego di GH nel trattamento di neonati affetti da deficit congenito di GH associato a deficienza multipla di ormoni ipofisari (panipopituitarismo).

I segni e i sintomi di panipopituitarismo derivano dalla carenza concomitante dei diversi ormoni dell’ipofisi anteriore (ACTH, TSH, GH, LH, FSH, Prolattina) e posteriore (ADH). In età postnatale il quadro clinico è generalmente aspecifico, essendo caratterizzato da letargia, apnea, irrequietezza, ipoglicemia grave che può essere causa di convulsioni, instabilità della temperatura corporea, ittero neonatale marcato e prolungato, febbre, segni di disidratazione, eccessiva perdita di peso, scarso incremento ponderale. La condizione può avere esito fatale soprattutto nei casi in cui il deficit concomitante di ACTH promuove l’insorgenza di iperbilirubinemia, sepsi ricorrente, apnea grave e convulsioni. I maschi presentano generalmente micropene e criptorchidismo.

La diagnosi neonatale di panipopituitarismo congenito si basa sulla presenza dei segni clinici sopra menzionati, sulla dimostrazione biochimica dei deficit ormonali in relazione ai livelli normali dei diversi ormoni in età neonatale, e sulla dimostrazione di malformazioni o lesioni dell’area ipotalamo-ipofisaria ottenuta per mezzo di indagini neuro-radiologiche. È importante notare che in questi soggetti il peso e la statura alla nascita possono essere normali o appena al di sotto della norma. Infatti, in alcune casistiche, la lunghezza media alla nascita dei bambini con ipopituitarismo è risultata leggermente inferiore al normale (circa -1 DS). Non è facile confermare la diagnosi attraverso la valutazione dei profili ormonali a causa della difficoltà di eseguire test di stimolazione e di ottenere curve di riferimento di alta qualità in soggetti di età inferiore a 2 anni (5). I livelli di GH, cortisolo, ACTH, TSH e FT4 dovrebbero essere tuttavia valutati in ogni neonato con ipoglicemia severa o sintomatica; se i livelli di cortisolo, ACTH e GH al momento dell’ipoglicemia o dello stress per l’inserzione di un catetere venoso sono alti (GH >20 µg/L) un deficit ormonale può essere escluso anche senza eseguire test di funzionalità ipofisaria. Se invece i livelli sono bassi (GH <20 µg/L) andrà valutata l’opportunità di eseguire test formali di funzionalità ipofisaria in relazione alla gravità del quadro clinico.

Per quanto riguarda la gestione terapeutica dei neonati con deficit congenito di GH associato a panipopituitarismo, poiché il quadro clinico è caratterizzato da marcata gravità e complicanze potenzialmente fatali, ed evolve rapidamente verso una perdita di accrescimento staturale, la

letteratura più recente suggerisce l'istituzione precoce di un trattamento sostitutivo pluriormonale, ivi compreso il GH. Quest'ultimo si è dimostrato in grado di indurre una rapida ripresa dell'accrescimento staturale, con risultati a lungo termine favorevoli rispetto a controlli storici nei quali il trattamento con GH non era stato istituito tempestivamente (6).

Su tale base, si ritiene opportuno richiamare l'attenzione dell'AIFA sulla necessità di una integrazione della Nota 39 in modo che sia prevista l'indicazione al trattamento con GH in età neonatale:

“in individui con evidenza neuroradiologica di malformazione/lesioni ipotalamo-ipofisarie e segni clinico-laboratoristici compatibili con la diagnosi di panipopituitarismo congenito (compresi ipoglicemia persistente dopo avere iniziato il trattamento sostitutivo con Idrocortisone e Tiroxina, e/o livelli di GH < 7ug/L nella prima settimana di vita -siero o cartoncino screening) (citare il testo di Binder *et al.*, 2010) [*cf*r 7 in questo contributo]). Tale trattamento dovrebbe essere proseguito ininterrottamente con periodiche rivalutazioni del profilo auxologico, ormonale e laboratoristico”.

Sindrome di Prader Willi

Per quanto riguarda i soggetti affetti da sindrome di Prader Willi, la Nota 39 prevede che il trattamento con GH venga concesso in età pediatrica nei soggetti prepuberi affetti dalla sindrome di Prader Willi geneticamente dimostrata, con Indice di Massa Corporea o *Body Mass Index* (BMI) <95°, normale funzionalità respiratoria, non affetti da sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno. Nella stessa Nota è inoltre riportato che, nella sindrome di Prader Willi, al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con GH. Si ritiene tuttavia opportuno prendere in considerazione la possibilità di proseguire la terapia con ormone della crescita anche nell'età adolescenziale e giovane adulta. Recenti studi (8) hanno infatti dimostrato come la terapia con GH possa determinare migliore mineralizzazione ossea e composizione corporea nei soggetti adulti con sindrome di Prader Willi. Sicuramente i pazienti candidati a proseguire la terapia dopo la pubertà devono essere attentamente screenati valutando l'indice di massa corporea e la funzionalità respiratoria.

Deficit staturale associato ad un'alterata funzione del gene SHOX

Per quanto riguarda il deficit staturale associato ad un'alterata funzione del gene SHOX, nella *Gazzetta Ufficiale* n. 42 del 21 febbraio 2011 (9) è riportata la rimborsabilità dell'ormone della crescita per tale nuova indicazione terapeutica.

La possibilità di accedere al trattamento in questi casi dovrebbe essere riportata anche nella Nota 39, per esempio con la stessa modalità che interessa i soggetti nati SGA, per i quali il trattamento con GH viene concesso per un periodo di 2 anni previa autorizzazione della Commissione Regionale. Dopo 2 anni di terapia, il proseguimento della stessa terapia potrà essere nuovamente autorizzato dalla Commissione Regionale dopo una verifica dei risultati clinici ottenuti nel periodo di trattamento.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 26 novembre 2009. Modifica alla Nota AIFA 39 cui alla determinazione del 22 settembre 2009. (09A14541). *Gazzetta Ufficiale* n. 286 - *Supplemento ordinario* n. 229 del 9 dicembre 2009.

2. Gagliardi L, Macagno F, Pedrotti D, Coraiola M, Furlan R, Agostini L, Milani S. Standard neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale. *Rivista Italiana di Pediatria* 1999;25:159-69.
3. Bertino E, Spada E, Occhi L, De Curtis M, *et al.* Neonatal anthropometric charts: the Italian neonatal study compared with other European studies. *JPGN* 2010;51:353-6.
4. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 804-10.
5. Carel JC, Huet F, Chaussain JL. Treatment of growth hormone deficiency in very young children. *Horm Res* 2003;60(Suppl 1):10-7.
6. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):3990-3.
7. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR. Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2219-26.
8. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Eickhoff J, Allen DB. Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(3):1131-6.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicato di nuova indicazione terapeutica per il medicinale per uso umano «Humatrope» (11A01796). *Gazzetta Ufficiale* n. 42 del 21 febbraio 2011.

REGIONE TRENINO-ALTO ADIGE

Giorgio Radetti
Reparto di Pediatria, Ospedale Regionale di Bolzano, Bolzano

La Commissione regionale per la sorveglianza dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) è stata istituita il 26 ottobre 2009. Tale commissione è formata da due pediatri endocrinologi e da un farmacista.

Attività valutativa

Nei casi previsti dalla normativa vigente, le domande di autorizzazione al trattamento con GH alla Commissione vengono poste mediante formale richiesta scritta, in cui devono essere riportate le caratteristiche cliniche del paziente ed i risultati dei diversi esami a cui è stato sottoposto, al fine di verificare in maniera obiettiva se il soggetto presenta i requisiti per fruire del trattamento con ormone della crescita anche senza presentare un deficit classico. I tempi necessari per ottenere una risposta da parte della commissione si aggirano sui 10 giorni.

Negli ultimi tre anni la commissione ha esaminato sette casi. Tre di questi pazienti erano affetti da bassa statura idiopatica con normale risposta dell'ormone della crescita agli stimoli classici, tre bambini erano nati piccoli per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age*, SGA), rispetto agli standard di normalità, e non avevano presentato un adeguato recupero in altezza e infine una paziente era affetta da sindrome di Noonan, e presentava una statura fortemente compromessa in presenza però di normale secrezione dell'ormone della crescita.

Le domande sono state adeguatamente controllate dalla commissione esaminatrice e, poiché tutte ottemperavano ai requisiti richiesti, nessuna di loro è stata respinta.

In accordo a quanto richiesto nella Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), è stato allestito inoltre un sistema di sorveglianza per verificare l'efficacia e quindi l'appropriatezza della terapia con GH nei pazienti che sono stati valutati dalla commissione. Questo tipo di sorveglianza è particolarmente attivo nel caso dei soggetti nati SGA in cui un significativo incremento staturale in corso di terapia con GH è un prerequisito per poter continuare con la stessa.

REGIONE VENETO

Margherita Andretta

Unità di Informazione sul Farmaco, Coordinamento Regionale sul farmaco, Verona

Nella Regione Veneto la Commissione preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo), prevista dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è stata istituita nell'anno 2008 con Delibera di Giunta n. 2170 (1).

Secondo quanto stabilito dalla Giunta Regionale, la Commissione ha tra i suoi compiti di:

- valutare l'appropriatezza dei trattamenti previsti dalle indicazioni della Nota AIFA 39 e autorizzare l'uso dell'ormone nell'età evolutiva, nei casi in cui, pur in assenza di deficit ormonali, ricorrano le caratteristiche cliniche auxologiche del punto I della Nota stessa;
- valutare le caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento, la dose di ormone utilizzata, gli eventuali eventi avversi, le richieste di autorizzazione alla prescrizione, secondo Nota AIFA, attraverso la rete regionale che comprende tutti i Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone;
- valutare i contenuti del monitoraggio in modo da adeguarlo alla verifica dell'efficacia e sicurezza del trattamento e dell'attività dei Centri in relazione ad un'eventuale rivalutazione della rete dei centri stessi.

Attività valutativa

Dall'anno 2009 ad oggi alla Commissione sono giunte 67 richieste di impiego di GH nei bambini nati piccoli per età gestazionale (*Small for Gestational Age*, SGA), come previsto dalla Nota AIFA 39, o per indicazioni al di fuori delle limitazioni previste dalla Nota. La Commissione ha definito criteri di appropriatezza diagnostico-terapeutica per la valutazione dei casi.

Dei 67 casi finora valutati, 40 riguardavano bambini con SGA, 11 bambini con bassa statura idiopatica (ISS), 8 con sindrome di Silver-Russell, 4 con sindrome di Noonan, 2 con anomalie cromosomiche e 1 con Rubinstein-Taybi. Di questi casi, 54 (80,6%) hanno avuto l'approvazione all'utilizzo di GH.

Attività di controllo

Allo scopo di individuare soluzioni finalizzate a migliorare l'appropriatezza prescrittiva e a razionalizzare la spesa per GH (nel 2011 pari a circa 6,1 milioni di euro nella Regione Veneto), nell'anno 2012 la Commissione ha promosso un'indagine mirata a rilevare l'effettivo carico assistenziale di ciascun Centro. Da tale indagine è emerso che, complessivamente, i pazienti pediatrici in trattamento con GH sono 577 e i pazienti adulti 310. Inoltre, 7 Centri prescrittori hanno attualmente in trattamento meno di 10 pazienti e 4 Aziende Sanitarie hanno più di un Centro.

Alla luce della situazione evidenziata e della revisione dei centri autorizzati alla diagnosi e piano terapeutico per i farmaci con Nota AIFA o con prescrizione specialistica iniziata nella Regione Veneto a febbraio 2012, la Commissione ha ritenuto di non autorizzare alcun nuovo Centro per il GH, di eliminare tra i Centri già autorizzati per l'età evolutiva quelli che al momento dell'indagine hanno dichiarato di non avere pazienti con Piano Terapeutico (PT) attivo e di mantenere tra i Centri già autorizzati per gli adulti solamente quelli che hanno una casistica di almeno 10 pazienti e sono dotati di uno o più specialisti endocrinologi.

La Commissione ha invitato le Aziende ULSS (Unità Locale Socio Sanitaria) o Ospedaliere con più di un Centro prescrittore a considerare la possibilità di riorganizzare l'attività in un unico Centro o quantomeno di ridurre il numero dei Centri entro 12 mesi.

In aggiunta, la Commissione ha valutato le specialità/biosimilari a base di GH presenti in commercio.

A fronte di una sostanziale uniformità nelle indicazioni, almeno per quelle maggiormente diffuse, e della sovrapponibilità in termini di efficacia e sicurezza dei medicinali, la Commissione ha dato indicazioni ai Centri autorizzati di privilegiare, in assenza di motivazioni clinicamente rilevanti legate alle specifiche indicazioni di registrazione, alla compliance del paziente, alla continuità terapeutica o alla tollerabilità ad uno specifico eccipiente/conservante, l'utilizzo di quei prodotti che presentano un prezzo unitario per mg inferiore a 20 €.

*Stampato da De Vittoria srl
Via degli Aurunci, 19 - 00185 Roma*

Roma, ottobre-dicembre 2013 (n. 4) 10° Suppl.