



RAPPORTI ISTISAN 17|9

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

Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2016)

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



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia:
rapporto annuale del Registro Nazionale
degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2016)**

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

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

Rapporti ISTISAN
17/9

Istituto Superiore di Sanità

Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2016).

A cura di Flavia Pricci, Elvira Agazio, Marika Villa
2017, iv, 85 p. Rapporti ISTISAN 17/9

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

Parole chiave: Ormone della crescita; Registro Nazionale; Farmacovigilanza

Istituto Superiore di Sanità

Growth hormone treatment in Italy: annual report of the National Register of Growth Hormone Therapy (2016).

Edited by Flavia Pricci, Elvira Agazio, Marika Villa
2017, iv, 85 p. Rapporti ISTISAN 17/9 (in Italian)

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

Key words: Growth hormone; Italian National Register; Pharmacovigilance

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

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

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

Citare questo documento come segue:

Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2016)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/9).

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

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

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



INDICE

Premessa

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

PRIMA PARTE

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

| | |
|--|----|
| Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita e rapporti con le regioni e i centri prescrittori <i>Flavia Pricci, Elvira Agazio, Daniela Rotondi</i> | 3 |
| Elaborazioni delle segnalazioni di terapia con GH al registro web <i>Flavia Pricci, Elvira Agazio, Cristina Fazzini, Daniela Rotondi</i> | 9 |
| Elaborazioni dei dati clinici relativi alle segnalazioni di terapia GH al Registro web <i>Flavia Pricci, Elvira Agazio, Cristina Fazzini, Marika Villa, Daniela Rotondi</i> | 22 |
| A supporto delle Commissioni Regionali per il trattamento con ormone della crescita: i criteri regionali di accreditamento dei Centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita. Documento congiunto <i>Flavia Pricci, Pietro Panei, Alberto Borraccino, Franco Cavallo, Aldo Ravaglia, Marco Cappa, Piernicola Garofalo, Gianluca Aimaretti, Annamaria Colao, Ezio Ghigo, Gaetano Lombardi, Gianni Bona, Fabio Buzi, Sandro Loche, Mohamad Maghnie, Laura Mazzanti, Sergio Bernasconi, Brunetto Boscherini, Stefano Cianfarani, Giuseppe Saggese</i> | 34 |
| Valutazione del bilancio tra aspetti clinici e costi del trattamento con GH <i>Pietro Panei</i> | 42 |

SECONDA PARTE

Commissioni Regionali per il GH: attività 2015

| | |
|---|----|
| Regione Basilicata <i>Antonella Angione</i> | 47 |
| Provincia Autonoma di Bolzano <i>Silvia Longhi</i> | 49 |
| Regione Calabria <i>Giuseppe Raiola, Giuseppe Romano, Maria Concetta Galati, Maria Scavone, Valentina Talarico, Paola Chiarello, Maria De Filippo</i> | 50 |

| | |
|---|----|
| Regione Campania | |
| <i>Laura Perrone, Imma Mancini</i> | 52 |
| Regione Emilia-Romagna | |
| <i>Ilaria Mazzetti, Marco Bensa, Sergio Bernasconi, Vincenzo De Sanctis, Maurizio Nizzoli, Cristina Puggioli, Vincenzo Rochira, Stefano Zucchini</i> | 54 |
| Regione Lazio | |
| <i>Valeria Desiderio</i> | 56 |
| Regione Liguria | |
| <i>Patrizia Del Monte</i> | 58 |
| Regione Lombardia | |
| <i>Paolo Beck Peccoz, Ida Fortino, Alberto Strada</i> | 59 |
| Regione Marche | |
| <i>Stefano Sagratella</i> | 62 |
| Regione Molise | |
| <i>Maurizio Gasperi, Annamaria Macchiaroli</i> | 65 |
| Regione Piemonte | |
| <i>Franco Cavallo, Aldo Ravaglia, Alberto Borraccino, Giuseppe Migliaretti</i> | 67 |
| Regione Puglia | |
| <i>Maria Cristina Carbonara</i> | 70 |
| Regione Sardegna | |
| <i>Donatella Garau</i> | 72 |
| Regione Sicilia | |
| <i>Daniela Cristina Vitale, Alessandro Oteri, Claudia La Cavera</i> | 73 |
| Regione Toscana | |
| <i>Maria Laura De Feo, Daniele Barbaro, Rossella Nassi, Giuseppe Saggese, Giuseppe Scarinci, Salvatore Seminara</i> | 75 |
| Provincia Autonoma di Trento | |
| <i>Riccardo Roni, Andrea Polverino, Vittoria Cauvin, Maria Enrica Cecchini</i> | 77 |
| Regione Umbria | |
| <i>Daniela Galeazzi, Mariangela Rossi</i> | 79 |
| Regione Valle d'Aosta | |
| <i>Jessica Diemoz</i> | 81 |
| Regione Veneto | |
| <i>Marika Torbol, Margherita Andretta, Nella Augusta Greggio, Francesca Naccari, Cinzia Minichiello, Sara Barbieri, Monica Mazzucato, Paola Facchin, Giovanna Scroccaro</i> ... | 82 |

PREMESSA

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

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

La Nota AIFA 39 dispone le condizioni cliniche per rimborsare la terapia rGH e indica il Registro Nazionale, affidato all’ISS, come lo strumento per la sorveglianza epidemiologica nazionale relativa a tale trattamento. Prevede, inoltre, che il RNAOC sia strutturato sotto forma di registro informatizzato e che la sorveglianza epidemiologica nazionale si avvalga delle attività delle Commissioni Regionali, le quali effettuano il monitoraggio dell’appropriatezza del trattamento con GH a livello locale.

Secondo le linee guida dei *Centers of Disease Control and prevention* (CDC) americani, la sorveglianza epidemiologica è la “sistematica raccolta, archiviazione, analisi e interpretazione di dati, relativa a un evento rilevante per la salute pubblica (*health-related event*), seguita da una diffusione delle informazioni a tutte le persone che le hanno fornite e a coloro che devono decidere di intraprendere eventuali interventi”.

Questa definizione implica che i dati e la modalità della loro raccolta devono utilizzare strumenti affidabili, validi e condivisibili, in cui la standardizzazione delle procedure garantisca l’uniformità, la confrontabilità e l’archiviazione delle informazioni raccolte.

Un registro informatizzato consente di attuare tali procedure e, nel caso del RNAOC, il database è stato strutturato su un applicativo web dedicato e sull’importazione di dati provenienti da altri database regionali. L’applicativo web è costituito da un modulo online il cui accesso è regolato da credenziali e articolato in schede che riproducono una cartella clinica specialistica. I dati richiesti come obbligatori sono derivati dalla normativa vigente e risiedono essenzialmente in dati anagrafici, necessari per gli aspetti amministrativi e di controllo su eventuali abusi, e dati clinici, conseguenti alle disposizioni AIFA riguardo alle diagnosi per cui è rimborsata la terapia con rGH. L’accesso all’applicativo degli autorizzati avviene con diversi “profili”, rappresentati dal “supervisore” e dall’“utente”, accessi che consentono di inserire dati, e dall’“esaminatore”, che consente solo di visualizzare dati inseriti.

Riguardo agli altri database che confluiscono nel database nazionale, sono state allestite procedure di integrazione delle informazioni che prevedono campi e formati in grado di essere analizzati insieme ai dati dell’applicativo web. Questo non è sempre possibile per cui i dati nazionali possono risultare non esattamente completi.

Come previsto dalla definizione di “farmacosorveglianza”, l’elaborazione dei dati raccolti a livello nazionale deve portare a informazioni complete e corrette da mettere a disposizione dei centri prescrittori, delle regioni e degli organi Centrali (AIFA e Coordinamento Assessori Regionali alla Salute), al fine di fornire informazioni utili ai decisori per impostare eventuali interventi utili per la farmacovigilanza.

A tale proposito, la Nota AIFA 39 predispone che l'ISS rediga e sottoponga all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità un rapporto annuale sul trattamento con GH in Italia.

Il presente volume, quindi, raccoglie le attività e i dati prodotti dal registro nazionale informatizzato e i contributi delle Commissioni Regionali per il GH e rappresenta il rapporto annuale che il RNAOC invia alle autorità competenti previste dalla Nota dell'AIFA, procedura peraltro già adottata nei tre anni precedenti, in concomitanza con l'attivazione del registro informatizzato.

Nel volume sono, quindi, presenti l'aggiornamento dei dati del database nazionale, i contributi delle Commissioni Regionali per il GH, il documento congiunto, preparato insieme alle società scientifiche e alle associazioni di esperti coinvolte nella tematica del trattamento con somatotropina, relativo ai criteri di accreditamento dei Centri autorizzati alla prescrizione di terapia a base di rGH e un contributo relativo al bilancio tra aspetti clinici e costi del trattamento con rGH.

In conclusione, le attività del RNAOC sono il risultato di una rete di collaborazioni multidisciplinari che, oltre al gruppo di lavoro presso l'ISS, comprendono sia i clinici che gli amministrativi coinvolti nella gestione del trattamento con rGH a cui va il nostro ringraziamento.

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

PRIMA PARTE
Registro Nazionale degli Assuntori
dell'Ormone della Crescita:
quinto anno del registro informatizzato

REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA E RAPPORTI CON LE REGIONI E I CENTRI PRESCRITTORI

Flavia Pricci, Elvira Agazio, Daniela Rotondi

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

La sorveglianza epidemiologica, secondo le linee guida dei *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) americani (1-4), organismo di controllo sulla sanità pubblica degli Stati Uniti d'America, è la sistematica raccolta, archiviazione, analisi e interpretazione di dati, relativa a un evento rilevante per la salute pubblica (*health-related event*), su indicazione delle autorità competenti, seguita da una diffusione delle informazioni a tutte le persone che le hanno fornite e a coloro che devono decidere di intraprendere eventuali interventi. Tale necessità si applica anche nel campo dei farmaci ed è particolarmente evidente nel caso della terapia con ormone della crescita (*recombinant Growth Hormone*, rGH), che presenta problematiche rilevanti legate alla appropriatezza e alla sicurezza, su cui la letteratura scientifica non è ancora giunta a conclusioni condivise, a cui si aggiungono aspetti economici relativi all'elevato costo del farmaco.

Queste considerazioni hanno condotto il Ministero della Salute prima e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) poi, a includere questo trattamento tra quelli sottoposti a specifiche restrizioni. L'AIFA regola questo genere di situazioni dal 2004 con le cosiddette "Note" e, nello specifico, la Nota AIFA 39 definisce diagnosi e criteri per la rimborsabilità della terapia con rGH e conferma l'incarico all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) della farmacovigilanza nazionale relativa, con la gestione di un registro nazionale del quale, con la Nota AIFA 39 del 2007 (*Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 7 del 10 gennaio 2007) e s.m.i. (5-9) è stata richiesta l'informatizzazione.

L'informatizzazione di un registro nazionale in genere si avvale di un applicativo web che consente l'inserimento dei dati a livello della periferia, con i vantaggi di utilizzare una modulistica comune, guidata e controllata. Inoltre, questo sistema limita gli errori di trascrizione legati a eventuali passaggi su carta o file indipendenti.

Per questo, il gruppo di lavoro del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, ha realizzato un applicativo web dedicato alle segnalazioni di terapia con ormone della crescita, che contiene le informazioni richieste dalla normativa e che consente l'immissione dei dati online, con la conseguente generazione di un database centrale. Inoltre, vista l'esistenza di sistemi di raccolta regionali delle stesse informazioni, ha predisposto un file di scambio, basato sui campi obbligatori derivati dalla normativa, che consente l'integrazione dei database locali nel database nazionale.

Tutte le informazioni raccolte confluiscono così nel database nazionale del RNAOC con lo scopo di esercitare la farmacovigilanza relativa al trattamento con ormone della crescita.

Registro web e Regioni

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

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

I dati presentati sono elaborati al mese di giugno 2015, in quanto estratti dal database e sottoposti a verifiche di qualità.

A giugno 2015 aderiscono al registro web 15 regioni e 2 province autonome; di queste 4 regioni (Puglia, Marche, Abruzzo ed Emilia-Romagna) hanno richiesto ai propri centri autorizzati di inserire anche le cartelle cliniche "storiche", cioè riferite a pazienti assistiti negli anni precedenti l'attivazione del registro informatizzato.

Le regioni che non hanno aderito all'applicativo web, in quanto hanno già attivi registri regionali dedicati, sono Piemonte, Veneto e Campania. La regione Lombardia ha aderito inizialmente al registro web con 28/39 centri/UO ma ha poi messo in opera una specifica modalità di presa in carico delle persone affette da malattie croniche (CReG, *Chronic Related Group*) per cui non sono più state inserite segnalazioni, e, allo stesso modo, la regione Lazio ha aderito in un primo tempo e poi attivato il sistema online WebCare, che comunica direttamente con le farmacie.

Registro web e Commissioni Regionali per il GH

La Nota AIFA 39 ha richiesto, sin dal 2004, l'istituzione delle Commissioni Regionali per il GH, come strumento per l'attuazione delle procedure di controllo della somministrazione e della appropriatezza prescrittiva della terapia con GH, anche ai fini del contenimento della spesa farmaceutica. Le Commissioni Regionali per il GH svolgono, quindi, attività valutativa, che comprende il monitoraggio del consumo e della spesa terapeutica attraverso sia una adeguata raccolta delle prescrizioni di terapia con rGH per la valutazione dell'appropriatezza delle prescrizioni che l'individuazione dei centri specialistici per la diagnosi e predisposizione del piano terapeutico. Inoltre, le Commissioni hanno un'attività autorizzativa riferita alle richieste di trattamento con rGH che, per motivi vari, non rientrano nella Nota AIFA 39.

A giugno 2015 risultano comunicate al RNAOC 20 Commissioni Regionali e, in genere, sono composte da esperti provenienti da ambiti diversi (clinico, amministrativo, farmaceutico, ecc.).

Il RNAOC informatizzato prevede la possibilità di accesso alle Commissioni Regionali attraverso il profilo di "Esaminatore Regionale" che, a giugno 2015, è stato attivato, dietro loro richiesta, per 14 regioni. Tale profilo è connesso ai referenti e/o alla Commissione Regionale e permette di visualizzare tutte le visite inserite dai centri regionali e le prescrizioni effettuate a pazienti residenti nella propria regione ma in cura presso centri specialistici di altre regioni, se anche queste ultime aderiscono alla piattaforma web, in modo da monitorare con esattezza la spesa farmaceutica regionale. Inoltre, consente di visualizzare le richieste di autorizzazione alla terapia, con la possibilità di produrre un pdf anonimo contenente le informazioni cliniche necessarie e che può essere condiviso tra tutti i componenti tramite e-mail.

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

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

Registro web e Centri Clinici

Gli accreditamenti delle strutture cliniche all'applicativo web sono organizzati come "Centro", che corrisponde alla struttura clinica (es. Ospedale di Xxx), cui fanno capo le "Unità Operative" (UO) (es. UO Semplice di Endocrinologia Pediatrica), che corrispondono, in linea di massima, ad ambulatori e day hospital. È importante sottolineare che i pazienti sono associati alla UO e non al singolo medico. A giugno 2015 risultano attribuite e/o aggiornate le credenziali di accesso alla scheda web relative a 168 Centri e a 237 UO.

Nella Tabella 1 sono riportate, per Regione o Provincia Autonoma (PA), il numero dei centri e delle UO autorizzate alla compilazione online. Anche alcune regioni che non aderiscono all'applicativo web risultano avere centri e/o UO accreditati all'applicativo: si tratta di regioni che avevano aderito in una prima fase oppure di centri o UO inseriti, previa autorizzazione della propria regione, su richiesta delle regioni di residenza di pazienti recatisi presso essi.

Tabella 1. Centri e Unità Operative accreditati alla piattaforma web del RNAOC a giugno 2015

| Regione/PA | Centri (n.) | UO (n.) |
|-----------------------|-------------|------------|
| Abruzzo | 5 | 7 |
| Basilicata | 6 | 8 |
| Bolzano | 1 | 1 |
| Calabria | 9 | 14 |
| Campania | 2 | 2 |
| Emilia-Romagna | 17 | 25 |
| Friuli-Venezia Giulia | 5 | 7 |
| Lazio | 11 | 19 |
| Liguria | 4 | 5 |
| Lombardia | 28 | 38 |
| Marche | 10 | 13 |
| Molise | 3 | 6 |
| Piemonte | 0 | 0 |
| Puglia | 16 | 22 |
| Sardegna | 6 | 7 |
| Sicilia | 9 | 10 |
| Toscana | 30 | 45 |
| Trento | 1 | 1 |
| Umbria | 4 | 6 |
| Valle d'Aosta | 1 | 1 |
| Veneto | 0 | 0 |
| Totale | 168 | 237 |

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

Registro web e utenti

Gli accreditamenti degli utenti collegati alla UO sono organizzati in due profili di accesso: a ogni UO corrisponde un "Supervisore", che, in genere, è il Responsabile dell'ambulatorio, il quale può associare alla UO uno o più "Utenti", solitamente medici, e ne può gestire

l'autorizzazione alla segnalazione. Di conseguenza l'archivio dei pazienti dell'ambulatorio è a disposizione di tutti i medici dell'UO, ovviamente se autorizzati.

In Tabella 2 sono riportati il numero di "Supervisor" e "Utenti" e l'attivazione del profilo di "Esaminatore" per ogni regione, aggiornati a giugno 2015.

Tabella 2. "Esaminatori" regionali, "Supervisor" e "Utenti", suddivisi per regione o PA

| Regione/PA | Esaminatori | Supervisor (n.) | Utenti (n.) |
|-----------------------|-------------|-----------------|-------------|
| Abruzzo | sì | 7 | 3 |
| Basilicata | | 7 | 1 |
| Bolzano | | 1 | 0 |
| Calabria | | 13 | 5 |
| Campania | | 2 | 1 |
| Emilia-Romagna | sì | 25 | 12 |
| Friuli-Venezia Giulia | sì | 7 | 2 |
| Lazio | | 18 | 11 |
| Liguria | sì | 5 | 7 |
| Lombardia | sì | 39 | 17 |
| Marche | sì | 13 | 4 |
| Molise | sì | 4 | 2 |
| Piemonte | | 0 | 0 |
| Puglia | sì | 21 | 18 |
| Sardegna | sì | 7 | 7 |
| Sicilia | sì | 9 | 5 |
| Toscana | sì | 45 | 6 |
| Trento | | 2 | 0 |
| Umbria | sì | 7 | 1 |
| Valle d'Aosta | | 1 | 2 |
| Veneto | sì | 0 | 0 |
| Totale | 13 | 233 | 104 |

In grigio le regioni che non aderiscono al registro web per le segnalazioni di terapia

Aggiornamento degli accreditamenti

La gestione degli accreditamenti alla piattaforma web richiede una costante attività di aggiornamento sia riguardo i Centri e le Unità Operative che riguardo "Supervisor" ed "Esaminatori", per aderire alle disposizioni regionali riguardanti l'accredimento dei Centri e per aggiornare gli utenti abilitati in base al centro in cui operano oppure a pensionamenti o trasferimenti. Questo flusso di informazioni è basato sulla continuità di contatti tra l'amministratore del RNAOC, i referenti regionali e i "Supervisor" delle UO ed è vitale per il mantenimento di un sistema aggiornato e adeguato alle esigenze locali e centrali.

Di conseguenza nel database RNAOC sono presenti tutti i Centri/UO accreditati, anche se la regione ne revoca l'autorizzazione, in modo da conservare i dati inseriti. In questi casi il centro o la UO vengono solo disattivati e gli utenti connessi non possono più immettere dati.

Anche riguardo il personale accreditato, l'amministratore del RNAOC può disattivare "Supervisor"/"Utenti" e/o accreditarli in altri centri/UO, sempre su richiesta della Regione, mantenendo nel database tutte le attività pregresse.

In Tabella 3 sono riportati i nuovi "Supervisor"/"Utenti" accreditati nel periodo giugno 2014-giugno 2015. Come detto il sistema conserva comunque traccia di ogni accreditamento, in modo da mantenere tutte le informazioni relative alla compilazione della scheda.

Tabella 3. Nuovi “Supervisori” e “Utenti” accreditati all’applicativo web del RNAOC nel 2015

| Regione/PA | Supervisori (n.) | Utenti (n.) |
|-----------------------|------------------|-------------|
| Abruzzo | | |
| Basilicata | | |
| Bolzano | | |
| Calabria | | |
| Campania | | |
| Emilia-Romagna | 1 | 1 |
| Friuli-Venezia Giulia | 1 | |
| Lazio | | 1 |
| Liguria | | |
| Lombardia | | |
| Marche | 1 | 1 |
| Molise | | |
| Piemonte | | |
| Puglia | 2 | 4 |
| Sardegna | 1 | 2 |
| Sicilia | | 1 |
| Toscana | | |
| Trento | | 1 |
| Umbria | 3 | |
| Valle d’Aosta | | |
| Veneto | | |
| Totale | 9 | 11 |

Conclusioni

In linea generale, l’adesione delle regioni all’applicativo web del RNAOC è ampia e copre la quasi totalità del territorio nazionale. Inoltre, per le regioni con propri database si sta procedendo verso l’elaborazione di tabelle di integrazione che consentano di ottenere un database nazionale completo.

Un aspetto critico è rappresentato dalle dinamiche legate agli accreditamenti delle UO/centri e alle modifiche nel personale coinvolto. Le procedure attuate dal RNAOC si basano sul contatto con il referente regionale che assicura la comunicazione delle decisioni regionali al RNAOC, in modo da effettuare le variazioni necessarie. Inoltre, il RNAOC si fa tramite delle comunicazioni che vengono dai clinici, riguardanti problematiche relative alla gestione regionale o se vengono richieste verifiche o controlli sulle procedure dell’applicativo web.

Il rapporto tra il gruppo di lavoro dell’Istituto Superiore di Sanità, le regioni e i clinici rappresenta, quindi, il cardine di questa attività e consente di attuare al meglio la normativa attualmente in vigore.

Bibliografia

1. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for evaluating surveillance systems. *MMWR* 1988;37(S-5):1-18.
2. 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.

3. Centers for Disease Control and Prevention. CDC's vision for public health surveillance in the 21st century. *MMWR* 2012;61 Suppl:1-2.
4. 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.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 7 del 10 gennaio 2007.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 22 settembre 2009. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.
7. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 26 novembre 2009. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento ordinario* n. 229 del 9 dicembre 2009.
8. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 19 giugno 2014. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5-luglio 2014.

ELABORAZIONI DELLE SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON GH AL REGISTRO WEB

Flavia Pricci, Elvira Agazio, Cristina Fazzini, Daniela Rotondi

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

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) regola la rimborsabilità di alcuni farmaci attraverso specifiche "Note" che ne definiscono criteri e modalità e, nello specifico, la Nota AIFA 39 (1) si applica alle prescrizioni di ormone della crescita (*recombinant Growth Hormone*, rGH). La Nota dispone che la farmacovigilanza relativa a tale trattamento sia operata dall'Istituto Superiore di Sanità attraverso un registro nazionale informatizzato. Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) si basa su un applicativo web, basato su un modulo online che contiene gli elementi necessari e utili, relativi alla visita medica specialistica a cui viene sottoposto un soggetto per la valutazione della necessità di terapia con rGH (*recombinant Growth Hormone* o ormone della crescita) e alla normativa vigente (2). I campi obbligatori presenti nel modulo sono, infatti, derivati dalle disposizioni della Nota AIFA 39 a cui sono stati aggiunti campi ritenuti utili in quanto si riferiscono a informazioni utilizzate nella pratica specialistica. Il modulo contiene i dati anagrafici del paziente e consente di inserire le visite cui il paziente viene sottoposto. Ogni visita è articolata in diverse schede che riproducono una normale cartella clinica: anamnesi, esame obiettivo, esami, diagnosi, altri deficit ipofisari, terapia, patologie intercorrenti/eventi, sospensione trattamento. Oltre ai campi obbligatori sono previste anche schede obbligatorie e si procede con l'invio della visita solo quando tutti i campi/schede obbligatori sono completati.

Se si prevede un processo di valutazione del paziente in più fasi, l'applicativo consente di inserire e salvare dati in date successive all'interno della stessa visita, comunicando la prescrizione di terapia quando si giunge alla conclusione diagnostica, attraverso l'"invio" della scheda della visita. In questo modo solo le visite "spedite" rappresentano segnalazioni di terapia oppure richieste di autorizzazione alla stessa. Inoltre, la scheda visita può essere spedita nel caso in cui si segnali la fine del trattamento.

Il RNAOC elabora, quindi, solo le schede visita "spedite", considerate complete dal sistema e dal medico compilatore. Le modalità di elaborazione dei dati presenti nel database prevedono una estrazione completa due volte l'anno (30 giugno, 31 dicembre) con la successiva verifica dei dati inseriti attraverso *query* specifiche che sono necessarie a verificare le eventuali incongruenze o omissioni che il sistema non è in grado di verificare automaticamente nel corso dell'immissione dati o del salvataggio.

Per le regioni che non aderiscono all'applicativo web è prevista una procedura di integrazione delle informazioni nel database nazionale che necessita di elaborazioni dei campi, del formato e del supporto delle tabelle di decodifica.

Dati nazionali

A fine 2014, le segnalazioni di terapia con rGH inserite nel RNAOC web sin dalla sua attivazione e calcolate sulle schede "spedite", presentano l'andamento espresso nella Figura 1 in cui sono riportati tutti i soggetti all'ingresso in terapia e le visite per anno.

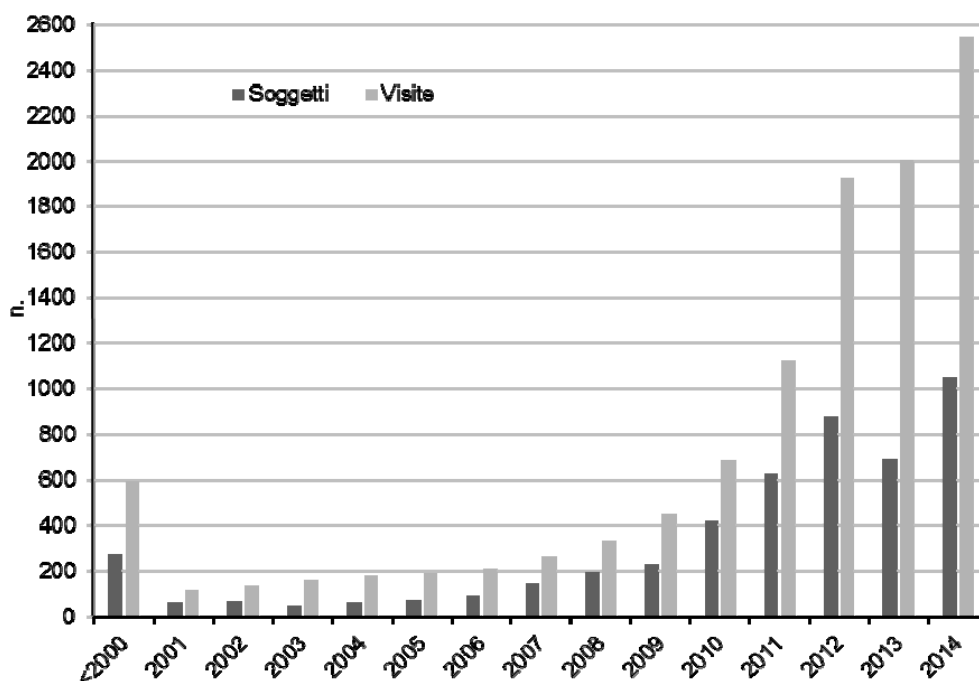


Figura 1. Segnalazioni di terapia con GH pervenute al RNAOC web fino al 2014 e suddivise in base ai soggetti e alle visite effettuate

Sono riportati singolarmente gli anni dopo il 2000, mentre le segnalazioni riferite agli anni precedenti sono accorpate in un unico gruppo. I dati riferiti agli anni antecedenti l'attivazione del registro web provengono, perlopiù, dalle regioni che hanno chiesto ai propri Centri di inserire anche cartelle cliniche storiche. Inoltre, va ricordato che l'applicativo web è attivo dal 2011, quindi anche i dati precedenti a tale data risentono dell'assenza di una modulistica coerente con le disposizioni in vigore e dei corrispondenti controlli.

Le differenze relative al numero dei nuovi casi o delle visite per anno rispetto ai dati presenti nei rapporti annuali precedenti derivano dalle correzioni operate su schede visita "spedite", in seguito a richiesta dei Centri prescrittori o alle verifiche effettuate dal RNAOC.

La suddivisione delle segnalazioni di terapia mostra un aumento delle visite negli anni, che potrebbe indicare che vengono effettuate, o segnalate, le necessarie visite di follow-up, e un iniziale aumento del numero dei nuovi soggetti in trattamento, che si stabilizza dal 2011, cioè negli anni di attivazione del registro web. Questo dato potrebbe indicare una progressiva maggiore attenzione alla normativa AIFA.

A giugno 2015, il conteggio dell'intera popolazione delle segnalazioni alla scheda web del RNAOC, mostra 10914 visite spedite, sulle quali sono stati operati i controlli previsti che hanno escluso 300 visite, lasciando 10614 visite valide, su cui sono state effettuate le successive elaborazioni. Tali visite corrispondono a un totale di 3020 soggetti trattati con rGH e segnalati nell'applicativo web. Nella Tabella 1 è riportato il dettaglio delle motivazioni delle esclusioni.

Tabella 1. Motivazioni di esclusione dalle analisi del database di schede “visita” spedite

| Controllo segnalazioni | Escluse (n.) |
|--|---------------------|
| Rispedite dopo rettifica | 218 |
| Cancellate | 1 |
| Diagnosi <i>Small for Gestational Age</i> (SGA) non in terapia | 49 |
| Spedite 2 volte | 25 |
| Schede con data visita diversa per 1-2 giorni | 1 |
| Paziente Corso FAD | 6 |
| Totale | 300 |

Nella Tabella 2 sono riportati i dati relativi alle segnalazioni di terapia suddivise in base alla provenienza regionale. Per la prima volta abbiamo incluso anche i dati provenienti dai registri regionali del Lazio e del Piemonte (riportati con l’asterisco nella tabella e per i quali non sono previste le esclusioni operate per le segnalazioni effettuate tramite l’applicativo web del RNAOC), mentre i dati dei registri di Campania e Veneto sono ancora in elaborazione. Sono comunque presenti anche dati inseriti da centri di regioni che non aderiscono all’applicativo web, per esempio Campania, Lombardia e Lazio, in quanto immessi per esplicita richiesta delle regioni di residenza di soggetti seguiti presso le regioni di centri non RNAOC oppure perché le regioni hanno temporaneamente aderito all’applicativo.

Tabella 2. Soggetti e visite segnalati o comunicati al RNAOC a giugno 2015, suddivisi in base alla Regione o PA

| Regione/PA | Soggetti (n.) | | | Visite (n.) | | |
|-------------------------|----------------------|-----------------|---------------|--------------------|-----------------|---------------|
| | Inclusi | Esclusi* | Totale | Incluse | Escluse* | Totale |
| Abruzzo | 560 | 14 | 574 | 2071 | 40 | 2111 |
| Basilicata | 60 | 0 | 60 | 118 | 0 | 118 |
| Calabria | 33 | 0 | 33 | 33 | 2 | 35 |
| Campania | 2 | 0 | 2 | 2 | 2 | 4 |
| Emilia-Romagna | 168 | 1 | 169 | 478 | 3 | 481 |
| Friuli – Venezia Giulia | 29 | 0 | 29 | 110 | 1 | 111 |
| Lazio | 53 | 1 | 54 | 93 | 23 | 116 |
| Lazio ** | 1772 | | 1772 | 1845 | | 1845 |
| Liguria | 168 | 4 | 172 | 171 | 6 | 177 |
| Lombardia | 116 | 3 | 119 | 538 | 41 | 579 |
| Marche | 418 | 19 | 437 | 1159 | 44 | 1203 |
| Molise | 111 | 0 | 111 | 167 | 0 | 167 |
| Piemonte ** | 979 | | 979 | 7254 | | 7254 |
| Puglia | 824 | 23 | 847 | 3575 | 122 | 3697 |
| Sardegna | 118 | 2 | 120 | 492 | 3 | 495 |
| Sicilia | 107 | 3 | 110 | 118 | 3 | 121 |
| Toscana | 58 | 0 | 58 | 173 | 0 | 173 |
| Trento/Bolzano | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Umbria | 195 | 1 | 196 | 1316 | 10 | 1326 |
| Totale | 5771 | 71 | 5842 | 19713 | 300 | 20013 |

* sono esclusi soggetti/visite segnalati più volte o per errore

** dati dai registri regionali

Nelle Tabelle 3 e 4 sono riportati i dati relativi alle segnalazioni di terapia inviate, suddivise per regione e per anno.

Tabella 3. Nuovi casi in trattamento per anno (o intervallo di anno) in base alle regioni dei centri prescrittori, a giugno 2015

| Regioni dei Centri | Anni | | | | | | | | | | | Totale | | | | | |
|--------------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|------------|----------------|
| | <2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 31 giugno 2015 |
| Abruzzo | | 4 | | | 7 | 9 | 13 | 22 | 38 | 57 | 79 | 68 | 89 | 90 | 72 | 12 | 560 |
| Basilicata | | | | | | | | | | | 9 | 44 | 6 | | | 1 | 60 |
| Calabria | | | | | | | | | | | 1 | 1 | 10 | 13 | 8 | | 33 |
| Campania | | | | | | | | | | 2 | | | | | | | 2 |
| Emilia-R. | 1 | 1 | | 1 | 2 | 2 | 2 | 5 | 11 | 11 | 24 | 38 | 43 | 13 | 12 | 2 | 168 |
| Friuli-V.G. | | | | | 1 | 1 | 1 | 1 | 5 | 3 | 3 | 6 | 3 | 3 | 1 | 1 | 29 |
| Lazio | | | | | | | | | | | 12 | 8 | 10 | 11 | 7 | 5 | 53 |
| Lazio* | | | | | | | | | | | | | 316 | 242 | 552 | 662 | 1772 |
| Liguria | 39 | 9 | 9 | 3 | 6 | 6 | 10 | 19 | 11 | 8 | 15 | 15 | 4 | 3 | 11 | | 168 |
| Lombardia | | 3 | | 1 | 2 | | 1 | 4 | 7 | 4 | 20 | 46 | 13 | 3 | 8 | 4 | 116 |
| Marche | | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 6 | 8 | 10 | 26 | 40 | 63 | 46 | 63 | 113 | 37 | 418 |
| Molise | | 1 | 1 | | | | | 1 | 3 | 1 | 11 | 17 | 26 | 24 | 21 | 5 | 111 |
| Piemonte* | 85 | 19 | 23 | 7 | 16 | 29 | 30 | 43 | 63 | 64 | 120 | 134 | 117 | 152 | 77 | | 979 |
| Puglia | 139 | 22 | 33 | 22 | 17 | 13 | 20 | 22 | 21 | 20 | 22 | 69 | 155 | 40 | 109 | 100 | 824 |
| Sardegna | | | | | | | | | | 3 | 19 | 31 | 16 | 15 | 16 | 18 | 118 |
| Sicilia | | | | | | 1 | 3 | 8 | 4 | 10 | 11 | 11 | 9 | 6 | 44 | | 107 |
| Toscana | | | 1 | 4 | 3 | 3 | 2 | 3 | 5 | 5 | 7 | 21 | 1 | 2 | 1 | | 58 |
| Umbria | 9 | 2 | 1 | 7 | 4 | 7 | 5 | 11 | 17 | 20 | 26 | 55 | 13 | 11 | 4 | 3 | 195 |
| Totale | 273 | 62 | 69 | 46 | 60 | 72 | 93 | 147 | 195 | 232 | 421 | 627 | 877 | 691 | 1056 | 850 | 5771 |

* dati dai Registri regionali

Tabella 4. Visite per anno (o intervallo di anno) in base alle regioni o PA dei centri prescrittori, a giugno 2015

| Regioni dei Centri | Anni | | | | | | | | | | | | | | | | | Totale |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------------|--------------|--------|
| | <2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | % giugno 2015 | | |
| Abruzzo | 4 | | | | 7 | 11 | 16 | 28 | 58 | 113 | 159 | 193 | 385 | 550 | 439 | 108 | 2071 | |
| Basilicata | | | | | | | | | | | 9 | 60 | 30 | 9 | 6 | 4 | 118 | |
| Calabria | | | | | | | | | | | 1 | 1 | 10 | 13 | 8 | | 33 | |
| Campania | | | | | | | | | | | 2 | | | | | | 2 | |
| Emilia-R. | 1 | 2 | 3 | 3 | 4 | 7 | 8 | 15 | 29 | 46 | 77 | 40 | 59 | 84 | 64 | 36 | 478 | |
| Friuli-V.G. | | | | | 1 | 1 | 2 | 2 | 10 | 13 | 12 | 24 | 10 | 13 | 10 | 12 | 110 | |
| Lazio | | | | | | | | | | | 17 | 21 | 25 | 12 | 12 | 6 | 93 | |
| Lazio* | | | | | | | | | | | | | 322 | 246 | 568 | 709 | 1845 | |
| Liguria | 39 | 9 | 9 | 3 | 6 | 6 | 10 | 19 | 11 | 8 | 16 | 16 | 4 | 3 | 12 | | 171 | |
| Lombardia | | 4 | | 4 | 3 | 5 | 3 | 12 | 16 | 21 | 40 | 115 | 121 | 79 | 87 | 28 | 538 | |
| Marche | | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 6 | 10 | 11 | 28 | 46 | 72 | 83 | 171 | 513 | 213 | 1159 | |
| Molise | | 1 | 1 | | | | | 1 | 4 | 5 | 11 | 23 | 39 | 41 | 32 | 9 | 167 | |
| Piemonte* | | | | | | | | | | | | | | | | | 7254 | |
| Puglia | 496 | 78 | 103 | 114 | 112 | 108 | 113 | 111 | 112 | 120 | 155 | 241 | 490 | 448 | 486 | 288 | 3575 | |
| Sardegna | | | | | | | | | | 3 | 23 | 57 | 87 | 110 | 138 | 74 | 492 | |
| Sicilia | | | | | | 1 | 3 | 8 | 4 | 10 | 11 | 19 | 11 | 6 | 45 | | 118 | |
| Toscana | | | 1 | 4 | 4 | 5 | 4 | 6 | 10 | 9 | 14 | 44 | 28 | 23 | 21 | | 173 | |
| Umbria | 59 | 20 | 20 | 32 | 40 | 47 | 44 | 57 | 67 | 75 | 95 | 200 | 219 | 196 | 106 | 39 | 1316 | |
| Totale | 595 | 119 | 138 | 161 | 179 | 192 | 209 | 269 | 332 | 451 | 688 | 1126 | 1923 | 2004 | 2547 | 1526 | 19713 | |

* dati dai Registri regionali

Per ogni anno sono riportati i soggetti che iniziano la terapia, cioè i nuovi casi (*vedi* Tabella 3), oppure tutte le visite effettuate (*vedi* Tabella 4) presso i centri della regione nel corso dell'anno.

L'analisi del flusso delle segnalazioni a livello regionale dimostra che, come evidenziato a livello nazionale, anche nelle regioni il flusso di segnalazioni in relazione al tempo presenta una stabilizzazione dei soggetti segnalati, con un lieve aumento delle visite, che potrebbe indicare che viene seguita la procedura di registrare i follow-up e le conseguenti prescrizioni di terapia con GH. Al contrario, l'aumento del numero degli accreditamenti dei centri alla piattaforma web non si associa ad aumento della segnalazione di soggetti in terapia.

Abbiamo anche analizzato l'entità della migrazione sanitaria dei pazienti, suddividendo i soggetti inseriti nel database in base alla propria Regione di residenza e in base al centro clinico che segnala la prescrizione.

I dati sono riportati sia in termini di percentuale di pazienti che si recano presso centri della propria regione di residenza o di altre (Tabella 5), che come numeri assoluti (Tabella 6).

Tabella 5. Soggetti residenti e non residenti (%) nella regione in cui sono seguiti per il trattamento con rGH

| Regione della struttura | Residenti (%) | Non residenti (%) |
|-------------------------|---------------|-------------------|
| Abruzzo | 70,36 | 29,64 |
| Basilicata | 50,00 | 50,00 |
| Calabria | 81,82 | 18,18 |
| Campania | 100,00 | 0,00 |
| Emilia-Romagna | 94,05 | 5,95 |
| Friuli – Venezia Giulia | 65,52 | 34,48 |
| Lazio | 62,26 | 37,74 |
| Lazio* | 99,66 | 1,13 |
| Liguria | 89,88 | 10,12 |
| Lombardia | 88,79 | 11,21 |
| Marche | 95,93 | 4,07 |
| Molise | 89,19 | 10,81 |
| Piemonte* | 90,81 | 9,19 |
| Puglia | 93,33 | 6,67 |
| Sardegna | 97,46 | 2,54 |
| Sicilia | 98,13 | 1,87 |
| Toscana | 93,10 | 6,90 |
| Umbria | 89,23 | 10,77 |
| Media | 91,65 | 8,35 |

* dati dai registri regionali

I risultati evidenziano che i Centri clinici di alcune regioni risultano particolarmente attrattivi, soprattutto nei confronti delle regioni limitrofe, per cui si può supporre che la scelta sia basata anche su questioni logistiche, pur evidenziando le possibili disomogeneità e le eventuali disuguaglianze in termini di possibilità di cura.

Riguardo le UO che hanno effettuato segnalazioni di terapia all'applicativo web del RNAOC: a giugno 2015 risultano aver effettuato almeno una segnalazione 81 UO che afferiscono a 74 centri (Tabella 7).

Tabella 6. Soggetti in trattamento suddivisi in base alla regione/PA del Centro e del soggetto, a giugno 2015

| Regioni dei Centri | Regioni di residenza | | | | | | | | | | | | | | | | | | | Totale | | | |
|--------------------|----------------------|------------|-----------|-----------|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-----------|------------|-----------|---------------|------------|----------|-------------|------|
| | Abruzzo | Basilicata | Calabria | Campania | Emilia-R. | Friuli-VG. | Lazio | Liguria | Lombardia | Marche | Molise | Piemonte | Puglia | Sardegna | Sicilia | Toscana | Umbria | Veneto | Valle d'Aosta | | No Info | Estero | |
| Abruzzo | 394 | 2 | 3 | 3 | | | 26 | 1 | | 28 | 40 | | 55 | | 2 | 1 | 2 | | | 3 | | | 560 |
| Basilicata | | 30 | | | | | | | | | | | | | | | | | | 28 | | | 60 |
| Calabria | | 1 | 27 | 1 | | | | | | | | | | | | | | | | 4 | | | 33 |
| Campania | | | | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 2 |
| Emilia-R. | | | | | 158 | 1 | | | | 4 | | 1 | | | 1 | | | | | 2 | 1 | | 168 |
| Friuli-V.G. | | | | | | 19 | | | | | | | | | 1 | | | | | 1 | | | 29 |
| Lazio | 9 | | | 1 | | | 33 | | | 8 | 1 | | | | | | | | | 1 | | | 53 |
| Lazio* | 1 | | | 1 | | | 1766 | | | | | | | | | | | | | 1 | | | 1772 |
| Liguria | | | | | | | | 151 | 2 | 1 | | 6 | 2 | | | | | | | | | | 168 |
| Lombardia | | | | | | | | 1 | 103 | | 1 | 1 | 1 | 1 | | 1 | | | | 4 | | | 116 |
| Marche | | | | | | | | | | 401 | 1 | | 3 | | | | 1 | | | | | | 418 |
| Molise | 10 | | | | | | | | | | 99 | | | | | | | | | | | | 111 |
| Piemonte* | | | | | | | | | | | | 889 | | | | | | | | 8 | 78 | | 979 |
| Puglia | 2 | 12 | 6 | 2 | | | | | 4 | | 1 | | 769 | | | | | | 8 | 31 | 1 | | 824 |
| Sardegna | | | | | | | | | | | | | | 115 | | | | | | | 3 | | 118 |
| Sicilia | | | | | | | | | | | | | | | 105 | | | | | | | | 107 |
| Toscana | | | | | | | 1 | | | | | | | | | 54 | | | | | 2 | | 58 |
| Umbria | | | | | | | 13 | | | 2 | | | | | | 5 | 174 | | | | 1 | | 195 |
| Totale | 416 | 45 | 43 | 15 | 161 | 20 | 1846 | 153 | 109 | 444 | 142 | 896 | 833 | 118 | 109 | 66 | 177 | 10 | 8 | 158 | 2 | 5771 | |

* dati dai Registri regionali

Tabella 7. Centri e Unità Operative, accreditati all'applicativo web del RNAOC, che hanno inviato almeno una segnalazione entro giugno 2015

| Regione | Centri (n.) | UO (n.) |
|-----------------------|--------------------|----------------|
| Abruzzo | 5 | 5 |
| Basilicata | 3 | 3 |
| Calabria | 2 | 2 |
| Campania | 1 | 1 |
| Emilia-Romagna | 7 | 7 |
| Friuli-Venezia Giulia | 2 | 2 |
| Lazio | 7 | 10 |
| Liguria | 3 | 3 |
| Lombardia | 6 | 6 |
| Marche | 9 | 12 |
| Molise | 2 | 2 |
| Puglia | 12 | 13 |
| Sardegna | 3 | 3 |
| Sicilia | 5 | 5 |
| Toscana | 3 | 3 |
| Umbria | 4 | 4 |
| Totale | 74 | 81 |

Dati regionali

Nelle Tabelle 8-23 sono riportati i dati riferiti alle segnalazioni di terapia effettuate entro giugno 2015 dalle UO al RNAOC, attraverso l'applicativo web, distinte per regione. Le UO sono riportate con l'acronimo inserito nell'applicativo web del RNAOC. Le UO o i Centri preceduti da "XXX" sono stati disabilitati in seguito a comunicazione della regione ma sono comunque riportati in quanto presenti nel database con attività di segnalazione effettuata come Centri/UO autorizzati.

Tabella 8. ABRUZZO: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|--|-----------------|---------------|
| PO di Avezzano | | |
| <i>Centro Auxoendocr</i> | 62 | 218 |
| PO di Chieti | | |
| <i>Clinica Pediatrica</i> | 301 | 1062 |
| ASL Teramo-PO di Atri | | |
| <i>UOC di Pediatria e Neonatologia-CRRANP</i> | 81 | 454 |
| <i>UOD di Endocrinologia</i> | 3 | 3 |
| PO di L'Aquila | | |
| <i>Centro delle basse stature endocrine e da sindromi rare</i> | 113 | 334 |
| Totale | 560 | 2071 |

Tabella 9. BASILICATA: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|--|-----------------|---------------|
| AS Potenza-Maratea | | |
| <i>UO Endocrinologia</i> | 1 | 1 |
| AS Potenza-Lagonegro | | |
| <i>UO Pediatria</i> | 7 | 27 |
| AS Potenza-Poliambulatorio Madre Teresa di Calcutta | | |
| <i>AS Potenza-Poliamb Madre Teresa di Calcutta</i> | 52 | 90 |
| Totale | 60 | 118 |

Tabella 10. CALABRIA: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|--|-----------|-----------|
| ASL 202 Crotonese <i>CDT del Nanismo Ipofisario</i> | 1 | 1 |
| Ospedale Civile Ferrari <i>UOC di Pediatria e Neonatologia</i> | 32 | 32 |
| Totale | 33 | 33 |

Tabella 11. CAMPANIA: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|--|----------|----------|
| ISS - Università Federico II (NA) - Dip Ped-Imm Ped <i>Univ Federico II (NA)-Dip Ped-Imm Ped</i> | 2 | 2 |
| Totale | 2 | 2 |

Tabella 12. EMILIA-ROMAGNA: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|---|------------|------------|
| AOU di Bologna-Policlinico S.Orsola-Malpighi <i>UO Pediatria</i> | 62 | 200 |
| AUSL Piacenza-PO Guglielmo da Saliceto <i>UOS Endocr e malattie metab</i> | 3 | 3 |
| AOSP Parma <i>AOSP(PR)-UO Clin Ped</i> | 1 | 1 |
| AUSL Ravenna-PO Lugo <i>StSD di Endocrinologia-Dip Med Intern 1</i> | 5 | 6 |
| AUSL Forlì-PO Forlì Morgagni-Pierantoni <i>UO di Pediatria</i> | 16 | 29 |
| AOSP Modena-Policlinico <i>UO di Pediatria</i> | 42 | 87 |
| AUSL Imola-Osp S Maria della Scaletta <i>UO di Pediatria</i> | 39 | 152 |
| Totale | 168 | 478 |

Tabella 13. FRIULI-VENEZIA GIULIA: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|--|-----------|------------|
| IRCCS Burlo Garofolo <i>SOC Clinica Pediatrica</i> | 14 | 60 |
| Azienda Sanitaria Universitaria integrata di Udine <i>SOC Clinica Pediatrica</i> | 15 | 50 |
| Totale | 29 | 110 |

Tabella 14. LAZIO: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|--|-----------|-----------|
| Policlinico Umberto I - Dip Scien Ginecol Perinat Pueric <i>Serv Adolescentologia - OGP04A</i> | 3 | 3 |
| Ospedale Pediatrico Bambino Gesù <i>UO Endocrinologia</i> | 18 | 23 |
| <i>UOS EndoMol</i> | 4 | 6 |
| <i>UOS di Pat Endocr Autoimm</i> | 1 | 1 |
| Università Tor Vergata <i>UOSD di pediatria e gastroent ped</i> | 3 | 8 |
| <i>Dip di Medicina-UO di Endocrinologia</i> | 3 | 5 |
| Policlinico Agostino Gemelli <i>UOC di Endocrinologia e Malattie del Metab</i> | 10 | 10 |
| Ospedale S. Eugenio <i>UOC di Pediatria</i> | 1 | 1 |
| Ospedale Belcolle di Viterbo <i>UOC di Pediatria-Serv Endocr ped</i> | 6 | 29 |
| AO San Camillo-Forlanini <i>Amb di Endocrinologia</i> | 4 | 7 |
| Totale | 53 | 93 |

Tabella 15. LIGURIA: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|---|------------|------------|
| Ospedale Galliera di Genova <i>SS Endocrinologia</i> | 13 | 14 |
| Istituto G.Gaslini di Genova-CR Mal Endocr Metab <i>Clin Pediatrica</i> | 1 | 1 |
| IRCCS AOU San Martino - IST <i>DIMI - UO Endocrinologia</i> | 154 | 156 |
| Totale | 168 | 171 |

Tabella 16. LOMBARDIA: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|--|------------|------------|
| ASST Fatebenefratelli Sacco - Ospedale Luigi Sacco-Università di Milano <i>Clin Pediatrica</i> | 3 | 3 |
| ASST Sette Laghi - Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi <i>UOS di Endocr Diab e Ped D'urgenza</i> | 68 | 365 |
| Fond Pol San Matteo <i>Medicina Generale-Ind Endocr Metab</i> | 1 | 2 |
| Osp San Raffaele <i>USS Diabetologia-Endocrinologia</i> | 2 | 2 |
| ASST degli Spedali Civili di Brescia-Spedali Civili Brescia <i>UO Endocrinologia</i> | 1 | 1 |
| Ist Auxologico Italiano <i>UO Medicina generale</i> | 41 | 165 |
| Totale | 116 | 538 |

Tabella 17. MARCHE: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|---|------------|-------------|
| ASUR Marche Area Vasta 2- Ospedale di Senigallia <i>UO di Pediatria Dip Materno-Infantile</i> <i>UOC di Medicina Interna</i> | 109 8 | 316 8 |
| ASUR Marche Area Vasta 2- Ospedale di Jesi <i>UO di Pediatria e Neonatologia</i> | 2 | 119 |
| ASUR Marche Area Vasta 3- Ospedale di Civitanova <i>UOC di Pediatria</i> | 29 | 33 |
| ASUR Marche Area Vasta 3-Ospedale di Macerata <i>UO di Pediatria e Neonatologia</i> | 30 | 117 |
| Osp G Salesi <i>SOD di Pediatria</i> <i>Clin Ped Dip Materno-Infantile</i> | 45 46 | 207 115 |
| ASUR Marche Area Vasta 5-Osp Mazzoni <i>UOC di Pediatria</i> | 21 | 49 |
| ASUR Marche Area Vasta 4-Osp Murri di Fermo <i>UOC di Pediatria</i> <i>UOC di Diabetologia e Nutrizione Clinica</i> | 51 1 | 162 1 |
| AO Osp Riuniti Marche Nord-Presidio Presidio di Pesaro e Fano <i>UOC di Pediatria</i> | 1 | 6 |
| Osp Riuniti Ancona <i>Clin di Endocrinologia</i> | 5 | 26 |
| Totale | 418 | 1159 |

Tabella 18. MOLISE: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|--|------------|------------|
| PO Cardarelli <i>Centro Rif Terr Az Molise Fibrosi Cistica-Amb di Endocr Ped</i> | 98 | 98 |
| IRCCS NEUROMED <i>S di Neuroendocrinologia</i> | 13 | 69 |
| Totale | 111 | 167 |

Tabella 19. PUGLIA: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|---|-----------|------------|
| AOU Pol di Bari <i>Pediatria Btrambusti</i> <i>UO Endocrinologia</i> | 459 53 | 2587 62 |
| AOU-Ospedali Riuniti di Foggia <i>UOC di Endocrinologia</i> | 37 | 45 |
| IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza <i>UOC di pediatria</i> | 51 | 62 |
| Ospedale S Cuore di Gesù <i>UO di Pediatria</i> | 92 | 400 |

segue

continua

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|-------------------------------------|-----------------|---------------|
| Ospedale Vito Fazzi | | |
| <i>UOC di Endocrinologia</i> | 1 | 1 |
| PO di Casarano | | |
| <i>UO Pediatria</i> | 18 | 26 |
| <i>UOC Endocrinologia adulti</i> | 1 | 1 |
| Osp Card. G.Panico | | |
| <i>UOC di Pediatria</i> | 82 | 356 |
| PO di Conversano | | |
| <i>UO di Malattie Metab</i> | 1 | 2 |
| PO T Masselli-Mascia | | |
| <i>StC di Pediatria</i> | 26 | 30 |
| Osp. SS Annunziata | | |
| <i>StC di Endocrinologia adulti</i> | 1 | 1 |
| PO SS Annunziata | | |
| <i>SC di Pediatria</i> | 2 | 2 |
| Totale | 824 | 3575 |

Tabella 20. SARDEGNA: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|--|-----------------|---------------|
| AOU di Sassari | | |
| <i>Serv di Diagnosi e Cura di Endocrinologia</i> | 79 | 358 |
| AO Brotzu - PO Microcitemico | | |
| <i>Clinica Pediatrica I</i> | 2 | 2 |
| <i>Clinica Pediatrica II</i> | 37 | 132 |
| Totale | 118 | 492 |

Tabella 21. SICILIA: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|---|-----------------|---------------|
| AOU Pol G Martino | | |
| <i>UOC Clin Pediatrica - Dip Scien Pediatr Med Chir</i> | 3 | 5 |
| AO Cannizzaro (CT) | | |
| <i>Serv Diabetologia</i> | 8 | 16 |
| IRCCS Oasi Maria SS | | |
| <i>UO di Pediatria e Genetica Medica</i> | 64 | 64 |
| ARNAS Garibaldi-Nesima | | |
| <i>UO di Endocrinologia</i> | 31 | 31 |
| AOU Policlinico V Emanuele | | |
| <i>UO di Clin Ped</i> | 1 | 2 |
| Totale | 107 | 118 |

Tabella 22. TOSCANA: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|---|-----------|------------|
| AOU di Siena <i>UOC Endocrinologia 1 età adulta</i> | 46 | 103 |
| USL 6 LIVORNO <i>XXXUO Pediatria</i> | 9 | 42 |
| XXXASL 9-PO di Misericordia <i>XXXUOC di Ped e Neonat</i> | 3 | 28 |
| Totale | 58 | 173 |

Tabella 23. UMBRIA: segnalazioni di terapia effettuate da Centri e Unità Operative

| Centro / Unità Operativa | Soggetti | Visite |
|---|------------|-------------|
| XXX ASL 3 Foligno <i>XXXDip Materno-Infantile - Serv Endocrinologia</i> | 35 | 35 |
| AOU di Perugia-S M della Misericordia <i>StC Clin Ped</i> | 88 | 471 |
| <i>StC Med Int e Sc Endocr Metab</i> | 34 | 531 |
| AO di Terni <i>UO di Pediatria</i> | 38 | 279 |
| Totale | 195 | 1316 |

Bibliografia

1. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 19 giugno 2014. Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determina del 29 luglio 2010 (Determina n. 616/2014). *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5-luglio 2014.
2. Pricci F. Manuale operativo della scheda di segnalazione: versione web 1.8.1. 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. 95-128.

ELABORAZIONI DEI DATI CLINICI RELATIVI ALLE SEGNALAZIONI DI TERAPIA GH AL REGISTRO WEB

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

Il registro nazionale delle prescrizioni di terapia con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH) o anche *recombinant Growth Hormone*, (rGH) è costituito dal database che deriva dalle informazioni inserite tramite l'applicativo web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) e dalla integrazione con i dati provenienti dai registri o dai sistemi delle regioni che non vi aderiscono. Piemonte, Campania, Lazio, Veneto e Lombardia hanno, infatti, sistemi propri di raccolta delle prescrizioni ma va sottolineato che nell'applicativo web sono presenti anche segnalazioni riferite a queste regioni, come nel caso della regione Lombardia, perché inserite su richiesta di altre regioni nel caso in cui venga messo in terapia un paziente residente in una regione che aderisce all'applicativo oppure perché hanno aderito temporaneamente all'applicativo.

Il modulo è stato progettato come una cartella clinica e, quindi, diviso in dati anagrafici, anamnesi, esame obiettivo, esami diagnostici, diagnosi, terapia, eventi avversi/patologie intercorrenti e sospensione trattamento.

I dati clinici presenti nel modulo online appartengono a due categorie: obbligatori e non obbligatori, sulla base dei criteri diagnostici previsti dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1). Tale Nota regola la prescrivibilità della terapia e incarica l'Istituto Superiore di Sanità della farmacovigilanza nazionale relativa a tale trattamento. L'obiettivo finale è, quindi, di operare una "sistematica raccolta, archiviazione, analisi e interpretazione di dati, relativa a un evento rilevante per la salute pubblica (*health-related event*), su indicazione delle autorità competenti, seguita da una diffusione delle informazioni a tutte le persone che le hanno fornite e a coloro che devono decidere di intraprendere eventuali interventi" (2-5).

Metodologia

Le analisi effettuate sul database RNAOC si riferiscono alle schede visita "spedite", cioè le visite inviate dai clinici in quanto corrispondenti alla prescrizione di terapia. La spedizione di una visita è resa possibile dall'applicativo web solo se sono riportati i dati "obbligatori" e, quindi, corrisponde a una prescrizione di terapia che rispetta le indicazioni della Nota 39. Fanno eccezione le schede "spedite" con le quali viene chiesta la valutazione della Commissione Regionale per il GH oppure quelle che segnalano la fine del trattamento, in cui la prescrizione di terapia non è obbligatoria.

Il database viene estratto ogni 6 mesi (fine giugno e fine dicembre) e sui dati vengono operate le verifiche che il sistema online non è in grado di effettuare.

I dati riportati di seguito rappresentano le informazioni fondamentali per effettuare una valutazione dell'appropriatezza della terapia e fornire indicazioni epidemiologiche sulle diagnosi per cui è prescritta e i dosaggi in uso.

Per quanto riguarda l'inserimento dei dati inviati dalla Regione Lazio e dal registro Piemonte, essi derivano dai rispettivi database importati in un file di "trasferimento" che contiene i dati obbligatori inclusi nel modulo online e derivati dalla Nota 39, le indicazioni sul tipo di dato (numero, testo, ecc.) e le tabelle di decodifica, necessarie per interpretare le informazioni (es. nel database l'Ospedale Xxxx può risultare con il numero 1).

L'elaborazione di questi database richiede, quindi, una notevole quantità di lavoro e di interazione tra il RNAOC e il referente regionale, al fine di consentire l'integrazione dei database regionali nel database nazionale.

Dati clinici

La Nota AIFA 39 prevede che le diagnosi per cui è autorizzata la rimborsabilità della terapia con rGH siano suddivise in base all'età, ma, non essendo possibile tracciare *cut-off* di età predefinite, abbiamo progettato che il clinico possa autonomamente definire, nella parte anagrafica, la fascia di età riferita al paziente.

Il totale dei soggetti trattati con rGH calcolati sul database dell'applicativo web è di 3020 soggetti e, sommandolo ai dati del Registro Piemonte e del sistema WebCare della regione Lazio, si giunge a un totale di 5771 soggetti (Tabella 1), che ancora non include i soggetti registrati presso il registro GH della regione Campania e del Veneto, i cui file di trasferimento sono in elaborazione.

L'analisi di questo campo mostra in tutti e tre i database una netta prevalenza dei soggetti in trattamento definiti nella fascia di età neonatale ed evolutiva e che la maggioranza dei trattati è costituita da maschi

Tabella 1. Soggetti in trattamento distribuiti per fasce d'età e per genere, segnalati all'applicativo web del RNAOC, al Registro GH del Piemonte e al sistema WebCare della regione Lazio

| Fasce di età | RNAOC | | | Piemonte* | | | Lazio* | | |
|---|------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|
| | M (%) | F (%) | Totale (%) | M (%) | F (%) | Totale (%) | M (%) | F (%) | Totale (%) |
| Bambino età neonatale ed evolutiva | 1524 (59,35) | 1044 (40,65) | 2568 (85,03) | 437 (60,19) | 289 (39,81) | 726 (74,16) | 682 (61,28) | 431 (38,72) | 1113 (62,81) |
| Transizione | 33 (57,89) | 24 (42,11) | 57 (1,89) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Adulto | 218 (55,19) | 177 (44,81) | 395 (13,08) | 145 (57,31) | 108 (42,69) | 253 (25,84) | 359 (54,48) | 300 (45,52) | 659 (37,19) |
| Totale | 1775 (58,77) | 1245 (41,23) | 3020 (100) | 582 (59,45) | 397 (40,55) | 979 (100) | 1041 (58,75) | 731 (41,25) | 1772 (100) |

*dati dai registri regionali

Riguardo i soggetti segnalati al RNAOC, considerando che dati di letteratura stimano che il 30% dei casi di deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency*, GHD) dell'età evolutiva è confermato nell'età adulta, probabilmente i numeri riferiti ai soggetti in età adulta non sono completi e ciò può dipendere dalla mancata segnalazione al RNAOC da parte delle Unità Operative (UO) per adulti accreditate alla prescrizione o da un loro mancato accreditamento o riconoscimento, mentre nel Registro Piemonte e nel WebCare Lazio la percentuale dei soggetti

adulti si avvicina a 1/3 del totale. Questo dato è stato analizzato più estesamente in relazione alla diagnosi, come esplicitato nel paragrafo seguente.

In linea di massima, le criticità maggiori relative alle informazioni generali riguardano diversi aspetti: la data di segnalazione, che può non corrispondere alla prescrizione di terapia; la mancata informazione sulla fine del trattamento; la non omogeneità dei dati raccolti nei diversi sistemi.

Diagnosi

L'elaborazione dei dati relativi alle diagnosi per cui viene prescritta la terapia con rGH è stata effettuata sul database dell'applicativo web del RNAOC e sui database della regione Lazio e della regione Piemonte. I dati totali confermano che l'età evolutiva comprende la maggioranza delle segnalazioni di terapia ma l'inclusione dei dati delle due regioni modifica le percentuali rispetto ai soli dati dell'applicativo RNAOC. Infatti nel database dell'applicativo web RNAOC risulta che tra i soggetti che hanno ricevuto terapia con rGH il 77,6% è costituito da soggetti in età evolutiva (se si considera anche l'età neonatale e di transizione e i fuori nota in età evolutiva). Il registro GH Piemonte mostra, invece, il 74,1% di soggetti trattati in età evolutiva che scendono al 62,8% nel sistema WebCare del Lazio. La somma di tutti i dati conduce al 72,5% delle diagnosi totali per età neonatale, evolutiva e di transizione, e al 22,6% delle diagnosi in soggetti adulti (Tabella 2).

Tabella 2. Diagnosi classificate in base alla Nota AIFA 39, segnalate all'applicativo web del RNAOC, al Registro GH del Piemonte e nel sistema WebCare della Regione Lazio

| Diagnosi | RNAOC (n.) | Piemonte* (n.) | Lazio* (n.) | Totale (n.) |
|------------------------------|---------------|-------------------|----------------|----------------|
| Età neonatale | | | | |
| Panipopituitarismo | 16 | | | 16 |
| Età evolutiva | | | | |
| Deficit GH | 1920 | 541 | 915 | 3376 |
| Turner | 118 | 29 | 65 | 212 |
| Insufficienza renale cronica | 6 | 12 | 26 | 44 |
| PWS | 54 | 14 | 43 | 111 |
| SHOX | 7 | 8 | 9 | 24 |
| SGA | 146 | 35 | 55 | 236 |
| Età transizione | | | | |
| Mutazione genetica | 2 | | | 2 |
| Panipopituitarismo/PWS | 14 | | | 14 |
| GH<6 | 3 | | | 3 |
| GH<19 | 24 | | | 24 |
| Età adulta | | | | |
| Ipopifisectomia | 193 | 252 | 205 | 650 |
| Ipopituitarismo | 194 | | 454 | 648 |
| Fuori Nota | | | | |
| Età evolutiva | 36 | 87 | | 123 |
| Età adulta | 4 | 1 | | 5 |
| No Info | 283 | | | 283 |
| Totale | 3020 | 979 | 1772 | 5771 |

* dati dai registri regionali

PWS: Sindrome di Prader-Willi; **SHOX:** Short stature Homeobox-containing; **SGA:** Small Gestational Age

Considerando che la letteratura scientifica indica che circa 1/3 dei GHD vengono confermati in età adulta (6, 7), abbiamo analizzato i dati riferiti a questa diagnosi per confrontarli con le segnalazioni di terapia negli adulti e abbiamo osservato come le diagnosi di GHD al RNAOC rappresentano il 63,6%, nel registro Piemonte costituiscono il 55,26% e nel WebCare del Lazio il 51,64%. I soggetti in trattamento in età adulta sono il 12,9% nel RNAOC, il 25,8% nel registro Piemonte e il 37,2% nel WebCare del Lazio. In totale, le sole diagnosi di deficit di GH (GHD) rappresentano il 58,5% di tutte le diagnosi che, confrontate con la percentuale di adulti in trattamento (22,6%), corrispondono ai dati internazionali, anche se va considerato che GHD nell'adulto può essere legato a GHD preesistente ma anche a GHD secondario a lesioni o traumi oppure, molto raramente, idiopatico (7). Se consideriamo la diagnosi di ipopituitarismo come possibile GHD dell'età evolutiva persistente nell'adulto, visto che l'ipofisectomia potrebbe essere più probabilmente acquisita nell'età adulta, la percentuale degli adulti che confermano un GHD si abbassa ulteriormente: 6,4% nel RNAOC, 25,7% nel Registro Piemonte e 11,6% nel WebCare Lazio; in totale solo l'11,3% dei soggetti in trattamento è costituito da adulti con diagnosi di ipofisectomia.

Per quanto riguarda l'applicativo web del RNAOC, questi dati potrebbero risentire di una parzialità della raccolta, per una ridotta segnalazione di prescrizioni di terapia con rGH in soggetti in età adulta da parte delle UO oppure per un loro mancato accreditamento.

Nel database dell'applicativo web del RNAOC, a giugno 2015 restavano ancora alcuni dati mancanti (283 *No Info*), che risalgono alle fasi di sperimentazione dell'applicativo web, in cui non erano presenti alcuni controlli, e che sono oggetto di verifica attraverso il contatto diretto con i Centri prescrittori. Una parte di questi dati deriva dai pazienti "storici", quando disposizioni al momento in vigore prevedevano diagnosi non presenti nella normativa attualmente in vigore, per cui non potranno comunque essere inseriti in queste elaborazioni.

Terapia

Nella Tabella 3 è riportato il numero di pazienti con prescrizione di rGH relativa a ciascuna specialità medicinale contenente somatotropina, presente nell'elenco dei farmaci di fascia A AIFA.

Nella Tabella 4 è riportato il numero di prescrizioni relative alle rispettive specialità medicinali di somatotropina. Si sottolinea che per ogni visita possono essere presenti più prescrizioni, laddove il clinico ritenga di dover utilizzare più di un farmaco o, più spesso, confezioni diverse dello stesso farmaco. Le prescrizioni sono suddivise in base al nome commerciale, indipendentemente dalla confezione e dalla posologia.

Da tenere presente che le prescrizioni di somatotropina possono essere, come per altri farmaci, in regime di distribuzione diretta o per conto in base alle disposizioni regionali, informazioni su cui stiamo procedendo con una analisi specifica. Un altro dato interessante riguarda il biosimilare (2^a colonna) che rappresenta intorno al 5% delle prescrizioni e dei soggetti neotrattati.

Data la rilevanza delle informazioni sulla prescrizione, la scheda "Terapia" del registro web contiene 3 campi obbligatori, il nome del farmaco, la posologia e la frequenza di somministrazione settimanale ma anche una *utility* che consente di calcolare la posologia in base alla dose di riferimento che si ritiene opportuna in relazione alla diagnosi (in mg/kg/die o mg/kg/settimana). Inserita la "dose" e il peso (sia direttamente nella scheda "Terapia" o nella scheda "Esame obiettivo"), il sistema calcola la posologia giornaliera, a cui deve essere aggiunta l'indicazione dei giorni di somministrazione a settimana. Questo calcolo può essere modificato dal medico.

Tabella 3. Soggetti (n. e %) trattati con le specialità medicinali di somatotropina alla 1ª visita, suddivise per regione

| Regione Struttura | Genotropin® | Omnitrope® | Humatrope® | Norditropin® | Nutropina® | Saizen® | Zimoser® | Zomaction® | Groorm® | No Info | No Terapia | Totale |
|----------------------|---------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|--------------------|-----------------|-------------------|-----------------|----------------------|
| Abruzzo | 102 18,2 | 30 5,4 | 60 10,7 | 54 9,6 | 63 11,3 | 136 24,3 | 0 0,0 | 112 20,0 | 0 0,0 | 2 0,4 | 1 0,2 | 560 100,0 |
| Basilicata | 5 8,3 | 2 3,3 | 1 1,7 | 21 35,0 | 3 5,0 | 17 28,3 | 0 0,0 | 11 18,3 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 60 100,0 |
| Calabria | 1 3,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 8 24,2 | 3 9,1 | 13 39,4 | 0 0,0 | 7 21,2 | 0 0,0 | 1 3,0 | 0 0,0 | 33 100,0 |
| Campania | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 2 100,0 | 0 0,0 | 2 100,0 |
| Emilia-R. | 29 17,3 | 32 19,0 | 51 30,4 | 4 2,4 | 41 24,4 | 4 2,4 | 0 0,0 | 6 3,6 | 0 0,0 | 1 0,6 | 0 0,0 | 168 100,0 |
| Friuli-V.G. | 1 3,4 | 5 17,2 | 1 3,4 | 7 24,1 | 4 13,8 | 4 13,8 | 0 0,0 | 7 24,1 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 29 100,0 |
| Lazio | 10 18,9 | 1 1,9 | 3 5,7 | 7 13,2 | 4 7,5 | 13 24,5 | 0 0,0 | 3 5,7 | 0 0,0 | 12 22,6 | 0 0,0 | 53 100,0 |
| Lazio* | 405 22,9 | 28 1,6 | 242 13,7 | 421 23,8 | 179 10,1 | 346 19,5 | 0 0,0 | 151 8,5 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 1772 100,0 |
| Liguria | 59 35,1 | 15 8,9 | 28 16,7 | 3 1,8 | 48 28,6 | 14 8,3 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 1 0,6 | 0 0,0 | 168 100,0 |
| Lombardia | 36 31,0 | 12 10,3 | 24 20,7 | 2 1,7 | 8 6,9 | 16 13,8 | 0 0,0 | 11 9,5 | 0 0,0 | 7 6,0 | 0 0,0 | 116 100,0 |
| Marche | 57 13,6 | 14 3,3 | 48 11,5 | 76 18,2 | 43 10,3 | 106 25,4 | 0 0,0 | 66 15,8 | 0 0,0 | 5 1,2 | 3 0,7 | 418 100,0 |
| Molise | 27 24,3 | 11 9,9 | 25 22,5 | 9 8,1 | 12 10,8 | 16 14,4 | 0 0,0 | 10 9,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 1 0,9 | 111 100,0 |
| Puglia | 219 26,6 | 63 7,6 | 94 11,4 | 114 13,8 | 28 3,4 | 233 28,3 | 0 0,0 | 66 8,0 | 5 0,6 | 2 0,2 | 0 0,0 | 824 100,0 |
| Sardegna | 26 22,0 | 13 11,0 | 11 9,3 | 12 10,2 | 18 15,3 | 16 13,6 | 0 0,0 | 22 18,6 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 118 100,0 |
| Sicilia | 22 20,6 | 18 16,8 | 17 15,9 | 13 12,1 | 16 15,0 | 14 13,1 | 0 0,0 | 7 6,5 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 107 100,0 |
| Toscana | 11 19,0 | 6 10,3 | 9 15,5 | 19 32,8 | 9 15,5 | 2 3,4 | 0 0,0 | 2 3,4 | 0 0,0 | 0 0,0 | 0 0,0 | 58 100,0 |
| Umbria | 49 25,1 | 13 6,7 | 26 13,3 | 38 19,5 | 18 9,2 | 26 13,3 | 0 0,0 | 24 12,3 | 0 0,0 | 0 0,0 | 1 0,5 | 195 100,0 |
| Totale | 1059 22,1 | 263 5,5 | 640 13,4 | 808 16,9 | 497 10,4 | 976 20,4 | 0 0,0 | 505 10,5 | 5 0,1 | 33 0,7 | 6 0,1 | 4792 100,0 |

* dati da registri regionali

Tabella 4. Prescrizioni (n. e % *in corsivo*) relative alle rispettive specialità medicinali di somatotropina prescritte nel follow-up, suddivise per regione

| Regione Struttura | Genotropin® | Omnitrope® | Humatrope® | Norditrop® | Nutropina® | Saizen® | Zimoser® | Zomacton® | Gorm® | No Info | No Terapia | Totale |
|----------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Abruzzo | 437 <i>21,1</i> | 84 <i>4,1</i> | 183 <i>8,8</i> | 193 <i>9,3</i> | 274 <i>13,2</i> | 448 <i>21,6</i> | 0 <i>0,0</i> | 428 <i>20,7</i> | 0 <i>0,0</i> | 3 <i>0,1</i> | 21 <i>1,0</i> | 2071 <i>100,0</i> |
| Basilicata | 9 <i>7,6</i> | 5 <i>4,2</i> | 2 <i>1,7</i> | 43 <i>36,4</i> | 4 <i>3,4</i> | 32 <i>27,1</i> | 0 <i>0,0</i> | 22 <i>18,6</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 1 <i>0,8</i> | 118 <i>100,0</i> |
| Calabria | 1 <i>3,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 8 <i>24,2</i> | 3 <i>9,1</i> | 13 <i>39,4</i> | 0 <i>0,0</i> | 7 <i>21,2</i> | 0 <i>0,0</i> | 1 <i>3,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 33 <i>100,0</i> |
| Campania | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 2 <i>100,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 2 <i>100,0</i> |
| Emilia-R | 100 <i>20,9</i> | 67 <i>14,0</i> | 128 <i>26,8</i> | 24 <i>5,0</i> | 116 <i>24,3</i> | 16 <i>3,3</i> | 0 <i>0,0</i> | 10 <i>2,1</i> | 0 <i>0,0</i> | 1 <i>0,2</i> | 16 <i>3,3</i> | 478 <i>100,0</i> |
| Friuli-V.G. | 1 <i>0,9</i> | 15 <i>13,6</i> | 2 <i>1,8</i> | 27 <i>24,5</i> | 13 <i>11,8</i> | 21 <i>19,1</i> | 0 <i>0,0</i> | 31 <i>28,2</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 110 <i>100,0</i> |
| Lazio | 18 <i>19,4</i> | 6 <i>6,5</i> | 17 <i>18,3</i> | 12 <i>12,9</i> | 4 <i>4,3</i> | 13 <i>14,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 8 <i>8,6</i> | 0 <i>0,0</i> | 14 <i>15,1</i> | 1 <i>1,1</i> | 93 <i>100,0</i> |
| Lazio* | 435 <i>23,6</i> | 30 <i>1,6</i> | 247 <i>13,4</i> | 434 <i>23,5</i> | 186 <i>10,1</i> | 361 <i>19,6</i> | 0 <i>0,0</i> | 152 <i>8,2</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 1845 <i>100,0</i> |
| Liguria | 60 <i>35,1</i> | 15 <i>8,8</i> | 28 <i>16,4</i> | 3 <i>1,8</i> | 50 <i>29,2</i> | 14 <i>8,2</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 1 <i>0,6</i> | 0 <i>0,0</i> | 171 <i>100,0</i> |
| Lombardia | 199 <i>37,0</i> | 62 <i>11,5</i> | 99 <i>18,4</i> | 12 <i>2,2</i> | 42 <i>7,8</i> | 81 <i>15,1</i> | 0 <i>0,0</i> | 33 <i>6,1</i> | 0 <i>0,0</i> | 9 <i>1,7</i> | 1 <i>0,2</i> | 538 <i>100,0</i> |
| Marche | 183 <i>15,8</i> | 44 <i>3,8</i> | 125 <i>10,8</i> | 231 <i>19,9</i> | 120 <i>10,4</i> | 228 <i>19,7</i> | 0 <i>0,0</i> | 187 <i>16,1</i> | 0 <i>0,0</i> | 8 <i>0,7</i> | 33 <i>2,8</i> | 1159 <i>100,0</i> |
| Molise | 55 <i>32,9</i> | 11 <i>6,6</i> | 30 <i>18,0</i> | 9 <i>5,4</i> | 32 <i>19,2</i> | 16 <i>9,6</i> | 0 <i>0,0</i> | 10 <i>6,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 4 <i>2,4</i> | 167 <i>100,0</i> |
| Puglia | 997 <i>27,9</i> | 173 <i>4,8</i> | 376 <i>10,5</i> | 505 <i>14,1</i> | 135 <i>3,8</i> | 1022 <i>28,6</i> | 0 <i>0,0</i> | 343 <i>9,6</i> | 8 <i>0,2</i> | 8 <i>0,2</i> | 8 <i>0,2</i> | 3575 <i>100,0</i> |
| Sardegna | 106 <i>21,5</i> | 56 <i>11,4</i> | 34 <i>6,9</i> | 44 <i>8,9</i> | 77 <i>15,7</i> | 53 <i>10,8</i> | 0 <i>0,0</i> | 103 <i>20,9</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 19 <i>3,9</i> | 492 <i>100,0</i> |
| Sicilia | 25 <i>21,2</i> | 18 <i>15,3</i> | 22 <i>18,6</i> | 13 <i>11,0</i> | 18 <i>15,3</i> | 14 <i>11,9</i> | 0 <i>0,0</i> | 8 <i>6,8</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 118 <i>100,0</i> |
| Toscana | 18 <i>10,4</i> | 23 <i>13,3</i> | 15 <i>8,7</i> | 66 <i>38,2</i> | 33 <i>19,1</i> | 2 <i>1,2</i> | 0 <i>0,0</i> | 8 <i>4,6</i> | 0 <i>0,0</i> | 4 <i>2,3</i> | 4 <i>2,3</i> | 173 <i>100,0</i> |
| Umbria | 525 <i>39,9</i> | 95 <i>7,2</i> | 191 <i>14,5</i> | 202 <i>15,3</i> | 85 <i>6,5</i> | 113 <i>8,6</i> | 2 <i>0,2</i> | 95 <i>7,2</i> | 0 <i>0,0</i> | 0 <i>0,0</i> | 8 <i>0,6</i> | 1316 <i>100,0</i> |
| Totale | 3169 <i>25,4</i> | 704 <i>5,7</i> | 1499 <i>12,0</i> | 1826 <i>14,7</i> | 1192 <i>9,6</i> | 2447 <i>19,6</i> | 2 <i>0,0</i> | 1445 <i>11,6</i> | 8 <i>0,1</i> | 51 <i>0,4</i> | 116 <i>0,9</i> | 12459 <i>100,0</i> |

* dati da registri regionali

La Tabella 5 evidenzia i campi utilizzati nella compilazione della scheda “Terapia”. Nella prima colonna sono presenti le schede con i soli campi obbligatori, nelle successive le schede che presentano anche la compilazione di campi non obbligatori ma utili per eventuali verifiche, sia da parte del medico che delle autorità regionali o centrali. La compilazione della scheda “Terapia” è stata oggetto del controllo di qualità del dato in quanto rappresenta una delle informazioni chiave per la farmacovigilanza e, quindi, le schede vuote sono state esaminate ed è stato richiesto all’UO corrispondente di correggere la scheda “Terapia”. L’operazione di correzione è quasi conclusa per cui le schede terapia non compilate dovrebbero corrispondere a visite spedite in cui si richiede la valutazione della Commissione Regionale GH per l’autorizzazione al trattamento oppure a visite con sospensione del trattamento. Sono, infatti, questi i casi in cui la terapia non è obbligatoria.

Tabella 5. Modalità di compilazione dei campi della scheda “Terapia” del RNAOC web e relazione con la diagnosi

| Diagnosi in base alla Nota AIFA 39 | Farmaco Posologia Frequenza (FPF) | | | | No Terapia* | Solo Dose e Peso | Solo Farmaco | Totale |
|------------------------------------|-----------------------------------|-----------|------------|---------------|-------------|------------------|--------------|--------------|
| | FPF | + Dose | + Peso | + Dose e Peso | | | | |
| Età neonatale | | | | | | | | |
| Panipopituitarismo | 40 | 1 | 3 | 26 | 0 | 0 | 0 | 70 |
| Età evolutiva | | | | | | | | |
| Deficit GH | 1406 | 10 | 446 | 5302 | 96 | 2 | 0 | 7262 |
| Turner | 123 | 1 | 22 | 417 | 2 | 0 | 0 | 565 |
| Insufficienza renale cronica | 19 | 0 | 16 | 9 | 0 | 0 | 0 | 44 |
| PWS | 15 | 0 | 6 | 103 | 0 | 0 | 0 | 124 |
| SHOX | 0 | 0 | 0 | 12 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| SGA | 65 | 0 | 23 | 371 | 4 | 0 | 1 | 464 |
| Età transizione | | | | | | | | |
| Mutazioni genetiche | 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 9 |
| Panipopituitarismo/PWS | 12 | 1 | 4 | 12 | 0 | 0 | 0 | 29 |
| GH<6 | 1 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0 | 7 |
| GH<19 | 16 | 1 | 22 | 14 | 2 | 0 | 0 | 55 |
| Età adulta | | | | | | | | |
| Ipoipofisectomia | 395 | 4 | 92 | 119 | 3 | 0 | 0 | 613 |
| Ipopituitarismo | 223 | 9 | 49 | 124 | 0 | 0 | 0 | 405 |
| Fuori Nota | | | | | | | | |
| Età evolutiva | 17 | 1 | 10 | 109 | 2 | 0 | 0 | 139 |
| Età adulta | 0 | 0 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| No Info | 441 | 9 | 77 | 275 | 8 | 0 | 0 | 810 |
| Totale | 2782 | 37 | 771 | 6904 | 117 | 2 | 1 | 10614 |

* Terapia non riportata. Non sempre coincidente con fine trattamento

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

Riguardo alla terapia prescritta, abbiamo analizzato la posologia della terapia con rGH rapportandola alla diagnosi e, laddove presente, la stessa analisi è stata fatta per la dose, in mg/kg al giorno o a settimana. Per quanto riguarda la posologia, essendo calcolata sui campi obbligatori di posologia giornaliera e frequenza settimanale, le visite su cui si è potuto procedere all’elaborazione sono le stesse, mentre le visite su cui si è potuta elaborare la dose, giornaliera o settimanale, sono in numero inferiore. Non è stato possibile effettuare le stesse elaborazioni sui due database di Lazio e Piemonte a causa delle differenze nella modulistica.

Nella Tabella 6 è riportata la posologia prescritta in relazione alla diagnosi, sia in mg al giorno che in mg a settimana, mentre nella Tabella 7 è riportata la dose di rGH prescritta relativa alla diagnosi, in mg pro kilo al giorno o a settimana, come ricavata dalle schede terapia in cui era indicata.

Tabella 6. Posologia della terapia con rGH in relazione alla diagnosi, come segnalata nel RNAOC web

| Diagnosi in base alla Nota AIFA 39 | Posologia (mg/die) | | | Posologia (mg/sett) | | | Visite (n.) |
|------------------------------------|--------------------|------|------|---------------------|------|-------|-------------|
| | mediana | 5° | 95° | mediana | 5° | 95° | |
| Età neonatale | | | | | | | |
| Panipopituitarismo | 1,00 | 0,35 | 2,00 | 6,00 | 2,10 | 14,00 | 70 |
| Età evolutiva | | | | | | | |
| Deficit GH | 1,10 | 0,50 | 2,00 | 7,00 | 3,00 | 14,00 | 7163 |
| Turner | 1,20 | 0,34 | 2,60 | 7,20 | 2,04 | 17,50 | 563 |
| Insufficienza renale cronica | 0,90 | 0,50 | 3,00 | 6,00 | 3,50 | 19,60 | 44 |
| PWS | 0,60 | 0,20 | 1,50 | 3,60 | 0,80 | 9,80 | 124 |
| SHOX | 0,95 | 0,43 | 1,90 | 6,15 | 2,58 | 11,70 | 12 |
| <i>Small Gestational Age</i> | 0,79 | 0,40 | 1,52 | 4,50 | 1,00 | 9,60 | 460 |
| Età transizione | | | | | | | |
| Mutazioni genetiche | 0,80 | 0,50 | 0,80 | 4,38 | 3,50 | 4,80 | 9 |
| Panipopituitarismo/PWS | 0,50 | 0,40 | 1,10 | 2,80 | 1,20 | 7,70 | 29 |
| GH<6 | 0,40 | 0,30 | 0,96 | 2,80 | 2,10 | 5,76 | 7 |
| GH<19 | 0,30 | 0,15 | 1,80 | 1,40 | 0,70 | 12,24 | 54 |
| Età adulta | | | | | | | |
| Ipfisectomia | 0,40 | 0,20 | 0,80 | 1,40 | 0,72 | 4,62 | 610 |
| Ipopituitarismo | 0,40 | 0,15 | 1,20 | 1,80 | 0,60 | 8,40 | 405 |
| Fuori Nota | | | | | | | |
| Età evolutiva | 0,75 | 0,30 | 1,63 | 4,90 | 2,10 | 10,50 | 137 |
| Età adulta | 0,50 | 0,20 | 0,60 | 3,50 | 1,00 | 4,20 | 6 |
| <i>No Info</i> | 1,10 | 0,40 | 3,00 | 7,00 | 2,80 | 18,00 | 804 |

Tabella 7. Dose della terapia con rGH in relazione alla diagnosi, come segnalata nel RNAOC web

| Diagnosi in base alla Nota AIFA 39 | Dose (mg/kg/die) | | | Visite (n.) | Dose (mg/kg/sett) | | | Visite (n.) |
|------------------------------------|------------------|-------|-------|-------------|-------------------|-------|-------|-------------|
| | mediana | 5° | 95° | | mediana | 5° | 95° | |
| Età neonatale | | | | | | | | |
| Panipopituitarismo | 0,028 | 0,013 | 0,040 | 22 | 0,194 | 0,076 | 0,260 | 24 |
| Età evolutiva | | | | | | | | |
| Deficit GH | 0,030 | 0,020 | 0,047 | 4921 | 0,200 | 0,136 | 0,282 | 4920 |
| Turner | 0,040 | 0,012 | 0,051 | 377 | 0,270 | 0,130 | 0,350 | 274 |
| Insufficienza renale cronica | 0,036 | 0,028 | 0,050 | 24 | 0,253 | 0,175 | 0,350 | 22 |
| PWS | 0,025 | 0,012 | 0,037 | 89 | 0,164 | 0,046 | 0,250 | 77 |
| SHOX | 0,044 | 0,029 | 0,045 | 8 | 0,315 | 0,257 | 0,330 | 7 |
| SGA | 0,034 | 0,024 | 0,050 | 363 | 0,210 | 0,150 | 0,319 | 308 |
| Età transizione | | | | | | | | |
| Mutazioni genetiche | | | | 0 | | | | 0 |
| Panipopituitarismo/PWS | 0,006 | 0,004 | 0,026 | 16 | 0,043 | 0,013 | 0,070 | 9 |
| GH<6 | 0,005 | 0,005 | 0,025 | 5 | 0,098 | 0,033 | 0,150 | 4 |
| GH<19 | 0,004 | 0,001 | 0,040 | 36 | 0,017 | 0,009 | 0,238 | 16 |
| Età adulta | | | | | | | | |
| Ipfisectomia | 0,004 | 0,002 | 0,034 | 208 | 0,022 | 0,010 | 0,248 | 152 |
| Ipopituitarismo | 0,005 | 0,002 | 0,032 | 171 | 0,037 | 0,011 | 0,260 | 135 |
| Fuori Nota | | | | | | | | |
| Età evolutiva | 0,030 | 0,017 | 0,044 | 112 | 0,197 | 0,093 | 0,303 | 90 |
| Età adulta | 0,026 | 0,002 | 0,028 | 6 | 0,047 | 0,047 | 0,047 | 1 |
| <i>No Info</i> | 0,029 | 0,015 | 0,042 | 322 | 0,200 | 0,133 | 0,268 | 112 |

In linea generale, si conferma l'adesione alle linee guida e/o ai dati presenti in letteratura, con le differenti posologie e dosi relative alla diagnosi (8, 9).

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

Altra criticità relativa alle segnalazioni di terapia riguarda la segnalazione della fine del trattamento con rGH, che rappresenta un'informazione importante sia in termini di farmacovigilanza che di conoscenza scientifica e che, invece, non viene segnalata a sufficienza. In particolare la mancata segnalazione di fine trattamento per il passaggio ad un altro centro costituisce un problema rilevante riguardo le verifiche richieste dalle regioni e nella elaborazione dei dati nazionali.

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

Incidenza e prevalenza del trattamento con rGH

Sono state analizzate tutte le prescrizioni di terapia con rGH relative alle prime visite e ai follow-up dei soggetti in trattamento, segnalati attraverso l'applicativo web RNAOC negli anni 2012, 2013 e 2014, escludendo, quindi, il 2011, perché il sistema non era a regime, e gli anni precedenti, in quanto i dati dei pazienti "storici" possono essere parziali.

Non sono inclusi i dati delle regioni che non aderiscono all'applicativo web (Lazio, Piemonte, Campania e Veneto) in quanto non presentano tutte le informazioni necessarie al calcolo. Sono stati esclusi i casi in cui non erano presenti le informazioni di residenza o le informazioni di terapia.

Sono stati esclusi 14 casi in cui mancavano le informazioni sulla regione di residenza e 142 casi in cui i dati sulla terapia non erano completi. Il totale dei casi sono rappresentati dai soggetti che iniziano la terapia con rGH e dai casi che hanno avuto almeno una prescrizione per anno, e su questi gruppi sono stati effettuati i calcoli di incidenza e prevalenza del trattamento.

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

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

La prevalenza di trattamento con rGH per regione e per anno è descritta nella Tabella 8, in cui la prevalenza totale è rappresentata dal totale dei casi sull'intera popolazione delle regioni che aderiscono al RNAOC web.

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

L'incidenza del trattamento con rGH per anno e per regione è descritta nella Tabella 9 e il totale è l'incidenza del trattamento calcolata su tutti i casi incidenti nell'intera popolazione delle regioni che aderiscono al RNAOC web.

Tabella 8. Prevalenza di trattamento con rGH, suddivisa per anno e per Regione o PA di residenza

| Regione/PA | 2012 | | | 2013 | | | 2014 | | |
|-------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|-----------------------|
| | Soggetti (n.) | Popolazione residente | Prevalenza (/100.000) | Soggetti (n.) | Popolazione residente | Prevalenza (/100.000) | Soggetti (n.) | Popolazione residente | Prevalenza (/100.000) |
| Abruzzo | 200 | 1312507 | 15,24 | 271 | 1333939 | 20,3 | 238 | 1331574 | 17,9 |
| Basilicata | 27 | 576194 | 4,69 | 6 | 578391 | 1,04 | 6 | 576619 | 1,04 |
| Calabria | 10 | 1958238 | 0,51 | 17 | 1980533 | 0,86 | 11 | 1976631 | 0,56 |
| Emilia-Romagna | 44 | 4377487 | 1,01 | 54 | 4446354 | 1,21 | 50 | 4450508 | 1,12 |
| Friuli-Venezia G. | 5 | 1221860 | 0,41 | 8 | 1229363 | 0,65 | 9 | 1227122 | 0,73 |
| Liguria | 4 | 1565127 | 0,26 | 3 | 1591939 | 0,19 | 13 | 1583263 | 0,82 |
| Lombardia | 48 | 9794525 | 0,49 | 36 | 9973397 | 0,36 | 36 | 10002615 | 0,36 |
| Marche | 80 | 1545155 | 5,18 | 135 | 1553138 | 8,69 | 342 | 1550796 | 22,1 |
| Molise | 49 | 313341 | 15,64 | 37 | 314725 | 11,8 | 33 | 313348 | 10,5 |
| Puglia | 301 | 4050803 | 7,43 | 291 | 4090266 | 7,11 | 331 | 4090105 | 8,09 |
| Sardegna | 58 | 1640379 | 3,54 | 68 | 1663859 | 4,09 | 86 | 1663286 | 5,17 |
| Sicilia | 12 | 4999932 | 0,24 | 8 | 5094937 | 0,16 | 45 | 5092080 | 0,88 |
| Toscana | 24 | 3692828 | 0,65 | 20 | 3750511 | 0,53 | 20 | 3752654 | 0,53 |
| Trento/Bolzano | 0 | 1039934 | 0 | 0 | 1051951 | 0 | 0 | 1055934 | 0 |
| Umbria | 112 | 886239 | 12,64 | 102 | 896742 | 11,4 | 56 | 894762 | 6,26 |
| Totale | 974 | 38974549 | 2,53 | 1056 | 39550045 | 2,66 | 1276 | 39561297 | 3,21 |

Tabella 9. Incidenza per anno di casi trattati con rGH, suddivisa per regione o PA di residenza

| Regione/PA | 2012 | | | 2013 | | | 2014 | | |
|-------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|-----------------|-----------------------|----------------------|
| | Nuovi casi (n.) | Popolazione residente | Incidenza (/100.000) | Nuovi casi (n.) | Popolazione residente | Incidenza (/100.000) | Nuovi casi (n.) | Popolazione residente | Incidenza (/100.000) |
| Abruzzo | 71 | 1312507 | 5,41 | 72 | 1333939 | 5,40 | 60 | 1331574 | 4,51 |
| Basilicata | 9 | 576194 | 1,56 | 0 | 578391 | 0,00 | 1 | 576619 | 0,17 |
| Calabria | 8 | 1958238 | 0,41 | 13 | 1980533 | 0,66 | 9 | 1976631 | 0,46 |
| Emilia-Romagna | 40 | 4377487 | 0,91 | 13 | 4446354 | 0,29 | 13 | 4450508 | 0,29 |
| Friuli-Venezia G. | 1 | 1221860 | 0,08 | 3 | 1229363 | 0,24 | 1 | 1227122 | 0,08 |
| Liguria | 4 | 1565127 | 0,26 | 3 | 1591939 | 0,19 | 12 | 1583263 | 0,76 |
| Lombardia | 12 | 9794525 | 0,12 | 3 | 9973397 | 0,03 | 6 | 10002615 | 0,06 |
| Marche | 45 | 1545155 | 2,91 | 71 | 1553138 | 4,57 | 117 | 1550796 | 7,54 |
| Molise | 30 | 313341 | 9,57 | 25 | 314725 | 7,94 | 24 | 313348 | 7,66 |
| Puglia | 155 | 4050803 | 3,83 | 46 | 4090266 | 1,12 | 113 | 4090105 | 2,76 |
| Sardegna | 16 | 1640379 | 0,98 | 15 | 1663859 | 0,90 | 17 | 1663286 | 1,02 |
| Sicilia | 10 | 4999932 | 0,20 | 6 | 5094937 | 0,12 | 43 | 5092080 | 0,84 |
| Toscana | 1 | 3692828 | 0,03 | 2 | 3750511 | 0,05 | 2 | 3752654 | 0,05 |
| Trento/Bolzano | 0 | 1039934 | 0,00 | 0 | 1051951 | 0,00 | 0 | 1055934 | 0,00 |
| Umbria | 10 | 886239 | 1,13 | 9 | 896742 | 1,00 | 2 | 894762 | 0,22 |
| Totale | 412 | 38974549 | 1,07 | 281 | 39550045 | 0,71 | 420 | 39561297 | 1,06 |

Si tratta ancora di dati preliminari che necessitano di ulteriori elaborazioni e della integrazione dei database regionali in modo da avere dati nazionali. Inoltre, questi calcoli si

riferiscono all'intera popolazione, cioè non è stata considerata la fascia di età, né per quanto riguarda le prescrizioni di rGH né per la popolazione residente. Per poter eseguire elaborazioni relative a questi aspetti è necessario disporre di un database più completo soprattutto riguardo le segnalazioni di terapia relative a soggetti adulti che, come detto in precedenza, sembrano sottostimate. Al momento non è, quindi, possibile effettuare confronti con i dati disponibili in letteratura relativamente all'uso di tale terapia, in quanto in genere si riferiscono a età o diagnosi di trattamento.

Come riferimento, riportiamo alcuni dati epidemiologici che sono basati sulla diagnosi e sulle età. Secondo alcuni autori, l'incidenza annuale di GHD è di circa 5-10 casi per 10000 bambini (10, 11) e la prevalenza è tra 1/3500 e 1/4000 casi; cui si aggiungono la sindrome di Turner (1 su 1500-2500 nate vive) e la sindrome di Prader-Willi con una prevalenza tra 1/15,000-25,000 nati vivi (8). Nell'adulto, la società di Endocrinologia inglese ha stimato che la prevalenza di GHD nell'adulto è circa 2/10000 con circa la metà dei casi insorti in età adulta (12, 13).

Conclusioni

Le informazioni presenti nel database del RNAOC informatizzato sono in progressivo aumento e la loro analisi costituisce il ritorno delle informazioni alle autorità competenti e agli utenti. L'impegno alla diffusione dei dati avviene nel corso degli incontri organizzati dal registro, attraverso la pubblicazione del rapporto annuale nella serie *Rapporti ISTISAN* edita dall'Istituto Superiore di Sanità e con la newsletter quadrimestrale che il RNAOC invia agli accreditati al registro web (documenti disponibili nel sito del registro: <http://www.iss.it/rnoc/index.php>).

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

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

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

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 19 giugno 2014. Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determina del 29 luglio 2010 (Determina n. 616/2014). *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
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. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):352-6.
7. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML; Endocrine Society's Clinical Guidelines Subcommittee, Stephens PA. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(5):1621-34.
8. NICE guidance. *Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in Children Technology appraisal guidance*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2010. (TA188). Disponibile all'indirizzo: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta188>; ultima consultazione 16/12/2016.
9. Rose SR, Cook DM, Fine MJ. Growth hormone therapy guidelines: clinical and managed care perspectives. *Am J Pharm Benefits* 2014;6(5):e134-e146.
10. Tzeel A, Fine MJ. Plan and pharmacy perspectives: growth hormone therapy, formulary, and benefit authorization. *Manag Care* 2009;18(8)(suppl 6):17-19.
11. Rieser PA. *Pediatric growth hormone deficiency*. Glenhead, NY: Human Growth Foundation; 1979. Disponibile all'indirizzo: <http://hgfound.org/resources/pediatric-growth-hormone/>; ultima consultazione 16/12/2016.
12. Society for Endocrinology. *The use of growth hormone replacement in adult patients with severe growth hormone deficiency. A position statement*. Bristol, UK: Society for Endocrinology; 2000.
13. Society for Endocrinology. *Topical briefings: adult growth hormone replacement*. Bristol, UK: Society for Endocrinology; 2001.

A SUPPORTO DELLE COMMISSIONI REGIONALI PER IL TRATTAMENTO CON ORMONE DELLA CRESCITA: I CRITERI REGIONALI DI ACCREDITAMENTO DEI CENTRI PER LA PRESCRIZIONE DI TERAPIA A BASE DI ORMONE DELLA CRESCITA. DOCUMENTO CONGIUNTO

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

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

(b) Registro GH Piemonte, Torino

(c) Associazione Culturale Pediatri, Oristano

(d) Associazione Medici Endocrinologi, Udine

(e) Società Italiana di Endocrinologia, Roma

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

(g) Società Italiana di Pediatria, Roma

Istituzioni e Società Scientifiche coinvolte nella tematica del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH) hanno raccolto la richiesta delle Commissioni Regionali GH di avere a disposizione strumenti di consultazione che raccolgano le informazioni disponibili al Registro Nazionale Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) e alle Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, Società Italiana di Pediatria, Società Italiana di Endocrinologia, Associazione Medici Endocrinologi e Associazione Culturale Pediatri.

Il secondo documento* prodotto in quest'ottica si occupa della definizione dei criteri di autorizzazione dei Centri specialistici alla prescrizione di terapia a base di ormone della crescita, argomento di viva attualità a livello regionale in quanto implica l'individuazione delle strutture con competenze adeguate. Il documento congiunto rappresenta un supporto scientifico a disposizione delle Commissioni Regionali e vuole fornire uno strumento utile a condurre a scelte più uniformi, atte ad assicurare la minore disuguaglianza possibile in tema di salute, nel rispetto delle competenze nazionali o regionali in tema di autorizzazioni. Questo documento, come il precedente, in considerazione del target regionale è stato presentato nel luglio 2016 al Tavolo Interregionale del Farmaco della Conferenza Stato-Regioni per la presentazione alle autorità regionali competenti.

Autorizzazione dei Centri alla prescrizione di terapia con rGH: storia e stato attuale

L'individuazione dei Centri specialistici autorizzati alla prescrizione di terapia a base di ormone della crescita è stata oggetto di disposizioni prima nazionali e in un secondo tempo, in seguito alla regionalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale, regionali.

* Il primo "A supporto delle attività delle commissioni regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. Documento congiunto" è stato pubblicato in Rapporti ISTISAN 15/31 (p. 7-17).

Il DM del 29 novembre 1993 (1) già prevedeva che le Regioni e le Province Autonome (PA) di Trento e Bolzano dovessero comunicare al Ministero della Sanità i nominativi dei centri universitari e ospedalieri, specializzati nel trattamento degli ipostaturalismi, effettivamente operanti a livello territoriale.

I centri dovevano risultare idonei a effettuare i controlli clinici, auxologici e di laboratorio per monitorare le terapie su base semestrale e in grado di trasmettere i dati ai registri regionali, nonché i relativi protocolli adottati.

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

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

In seguito, con la circolare del 22 giugno 1994, n. 14 del Ministero della Sanità (2), “Disposizioni applicative del Decreto ministeriale 29 novembre 1993, concernente limitazioni all’uso di specialità medicinali a base di ormone somatotropo”, venne pubblicato, nell’allegato 1, l’elenco delle strutture, appartenenti a 16 regioni, specializzate nel trattamento con ormone somatotropo.

Attualmente la rimborsabilità del trattamento con ormone della crescita è disciplinato dall’AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) attraverso la Nota 39, che nella sua versione in vigore è pubblicata sulla *Gazzetta Ufficiale* del 5-07-2014 *Serie generale* n. 154 (3). La Nota 39 definisce le condizioni cliniche per cui è prevista la rimborsabilità della prescrizione di terapie a base di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH, rhGH o ormone somatotropo) e prevede la raccolta su scala nazionale dei dati delle prescrizioni di rhGH effettuate da Centri prescrittori accreditati dalle Commissioni Regionali.

Nel corso degli anni pressoché tutte le regioni hanno provveduto ad individuare e ad aggiornare l’elenco delle strutture autorizzate, seguendo metodologia e criteri diversi. Da ciò deriva un quadro disomogeneo dell’assistenza disponibile nelle varie regioni che potrebbe condizionare disegualianze nell’accesso e nella qualità delle cure che, in considerazione anche della “fragilità” dei soggetti sottoposti a tale terapia, possono condurre a notevoli disparità di assistenza.

In base a tali considerazioni, il RNAOC, la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica, la Società Italiana di Pediatria, la Società Italiana di Endocrinologia, l’Associazione Medici Endocrinologi e l’Associazione Culturale Pediatri hanno ritenuto utile predisporre un documento congiunto in cui riportare le peculiarità locali e sottoporre alle Commissioni Regionali una proposta unificante, insieme ad alcune osservazioni.

Alla base di questo documento è la ricognizione effettuata nel 2014 dal RNAOC, che ha analizzato i documenti a disposizione del Registro, forniti, in genere, dai referenti regionali o dalle Commissioni Regionali per il GH, oppure effettuando ricerche su web e contattando i referenti regionali e gli uffici competenti in materia di controllo della spesa sanitaria. L’articolo completo è disponibile sul volume dei *Rapporti ISTISAN 15/31* (4).

In breve, la ricognizione riporta che 4 regioni hanno emanato disposizioni specifiche relative ai criteri di autorizzazione dei Centri. Abruzzo, Marche e Toscana (Riquadro 1-3) hanno definito i criteri e le modalità per la valutazione e l’individuazione dei centri prescrittori basate su indicazioni di Società Scientifiche internazionali, anche se con lievi differenze tra le varie regioni, mentre la Puglia ha adottato criteri propri.

Riquadro 1

Regione ABRUZZO

Requisiti minimi per l'individuazione dei Centri Prescrittori di GH per l'età evolutiva
(Allegato 2 del Decreto del Commissario *ad Acta* n. 41 del 21 ottobre 2011)

- 1. Criteri di Assistenza (incide per il 60%)**
 - Numero medio di almeno 10 nuove diagnosi/anno ovvero 30 nuove diagnosi nel triennio precedente (12%)
 - Numero minimo di 30 pazienti in terapia negli ultimi tre anni (12%)
 - Personale medico e paramedico qualificato (formazione documentata) (12%)
 - Un Servizio di Auxo-Endocrinologia dotato di tutta la strumentazione necessaria per effettuare valutazioni cliniche (bilancia e statimetro di Harpenden) e laboratoristiche (dosaggi di GH, IGF1, IGFBP-3) (12%)
 - Un laboratorio di riferimento per dosaggi ormonali (certificato ISO 9001) (12%)
- 2. Criteri di Ricerca Scientifica (incide per il 20%)**
 - Pubblicazioni su riviste indicizzate su Medline relative all'argomento (almeno una negli ultimi tre anni) (6,67%)
 - Partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali (nel triennio precedente) (6,67%)
 - Studi in corso sull'argomento (6,67%)
- 3. Criteri di Didattica (incide per il 20%)**
 - Organizzazione di convegni o corsi di formazione destinati a personale medico, tecnico e infermieristico su temi specifici di endocrinologia

Deve essere soddisfatto almeno l'80% dei criteri

Riquadro 2

Regione MARCHE

Requisiti minimi per l'individuazione dei Centri Prescrittori di GH per l'età evolutiva
(Allegato A della Deliberazione della Giunta regionale n. 563 del 12 maggio 2014)

- 1. Criteri di Assistenza (massimo 65 punti)**
 - Numero diagnosi nel quadriennio 2010-2013 (massimo 15 punti)
 - Numero di pazienti in terapia nel quadriennio 2010-2013 (massimo 20 punti)
 - Numero personale medico dedicato (massimo 10 punti)
 - Numero personale infermieristico dedicato (massimo 10 punti)
 - Strumentazione a disposizione (massimo 10 punti)
- 2. Criteri di Ricerca Scientifica (massimo 10)**
 - Numero di pubblicazioni su riviste indicizzate su Medline relative all'argomento nel periodo 2004-2013 (massimo 7,5 punti)
 - Numero di partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali nel periodo 2004-2013 (massimo 2,5 punti)
- 3. Criteri di Didattica (massimo 10 punti)**
 - Numero di partecipazione a corsi come docenti nel periodo 2004-2013 (riferiti esclusivamente al personale medico)
- 4. Criteri di formazione (massimo 15 punti)**
 - Numero di partecipazioni a corsi di formazione come discenti nel periodo 2004-2013 riferiti al personale medico (massimo 10 punti)
 - Numero di partecipazioni a corsi di formazione come discenti nel periodo 2004-2013 riferiti al personale infermieristico (massimo 5 punti)

Riquadro 3**Regione TOSCANA****Requisiti minimi per l'individuazione dei Centri Prescrittori di GH per l'età evolutiva**

(Deliberazione n. 712, 25 agosto 2014. Bollettino Ufficiale della Regione Toscana n. 35 del 3 settembre 2014)

1. Criteri di Assistenza

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

2. Criteri di Ricerca Scientifica

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

3. Criteri Didattico-formativi

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

Requisiti minimi per l'individuazione dei Centri Prescrittori di GH per età adulta**1. Criteri di Assistenza**

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

2. Criteri di Ricerca Scientifica

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

3. Criteri Didattico-formativi

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

Per la regione Puglia, la Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita ha definito i seguenti criteri:

1. tutti i centri devono essere inseriti in una Unità Operativa Complessa di Presidio Ospedaliero, dotato di specifico laboratorio per analisi ormonali relative alla patologia del deficit di GH;
2. i centri per l'età evolutiva devono essere inseriti in una Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e/o Pediatria, con la presenza di uno specialista;

3. il Centro deve avere documentata attività clinica nell'ultimo quinquennio, con almeno 15 pazienti in età pediatrica-adolescenziale in trattamento;
4. i centri per adulti devono essere inseriti in una Unità Operativa Complessa di Endocrinologia e/o Medicina Interna, in presenza di uno specialista e il Centro deve avere documentata attività clinica nell'ultimo quinquennio, con almeno 10 pazienti in trattamento.

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

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

Le restanti Regioni o PA (Basilicata, Bolzano, Calabria, Campania, Lazio, Lombardia, Piemonte, Sardegna, Umbria e Trento) si sono orientate in linea generale sui requisiti minimi previsti dal DM del 29 novembre 1993.

A livello nazionale, la ricognizione effettuata a giugno 2014 ha definito 236 Centri/Unità Operative individuati dalle Regioni/PA per la prescrizione di terapia con rGH (Tabella 1).

Tabella 1. Numero dei Centri/Unità Operative autorizzati, suddivisi per Regioni/PA, giugno 2014

| Regione/PA | UO accreditate dalle regioni sulla base della normativa regionale in vigore (n.) |
|-----------------------|---|
| Abruzzo | 4 (per età evolutiva) |
| Basilicata | 8 |
| Bolzano | 2 |
| Calabria | 14 |
| Campania | 10 |
| Emilia-Romagna | 25 |
| Friuli-Venezia Giulia | 7 |
| Lazio | 11 Centri e 15 UO |
| Liguria | 5 |
| Lombardia | 38 |
| Marche | 11 |
| Molise | 6 |
| Piemonte | 13 |
| Puglia | 23 |
| Sardegna | 7 |
| Sicilia | 10 |
| Toscana | 17 |
| Trento | 2 |
| Umbria | 5 |
| Valle d'Aosta | 1 |
| Veneto | 13 |
| Totale | 236 |

In grigio le regioni che non aderiscono all'applicativo web del RNAOC, a giugno 2014

Questi dati dimostrano la notevole eterogeneità in termini dei criteri e delle modalità adottati per individuazione dei centri da autorizzare alla prescrizione della terapia a base di ormone della crescita, con la conseguente disomogeneità tra regioni in termini di accessibilità e qualità alle cure.

Proposta per l'identificazione dei centri da autorizzare alla prescrizione di terapia a base di rGH

Considerazioni generali

La evidente difformità nei criteri e nelle modalità attuati dalle Commissioni Regionali per il GH nella identificazione dei centri prescrittori per l'ormone della crescita conduce alla riflessione sulla necessità di fornire una proposta di armonizzazione, che tenga conto delle esperienze già in corso e delle indicazioni delle Società Scientifiche internazionali, in modo da fornire uno strumento aggiornato per le Commissioni Regionali per il GH. È altrettanto evidente che le Commissioni Regionali hanno poi il compito di integrare tali indicazioni con le esigenze del territorio in cui debbono svilupparsi.

Al fine di razionalizzare e sorvegliare la diagnosi e l'impiego terapeutico del GH biosintetico, sia nel soggetto in età pediatrica sia nell'adulto, è necessaria una selezione qualitativa (accreditamento) di un numero limitato di Centri Regionali. I criteri per l'individuazione dei centri debbono riguardare la territorialità, la competenza professionale e scientifica e la dotazione di attrezzature strumentali e di laboratorio adeguate.

I principi generali di questa proposta sono centrati su tre punti:

- a) la rete dei Centri deve essere tale da coprire le esigenze di tutte le zone della Regione, in modo da evitare di utilizzare strutture endocrinologiche delle Regioni adiacenti, anche se la tematica riguarda un ristretto numero di pazienti ("trattamento raro");
- b) deve essere documentata la competenza professionale e scientifica del centro, sia in base a lavori scientifici pubblicati dal Centro nel settore della diagnosi del deficit di GH e della terapia con rhGH sia con il numero totale dei pazienti in cura o potenzialmente trattabili per adeguato volume di pazienti sottoposti a chirurgia o radioterapia nella regione ipotalamo-ipofisaria;
- c) il Centro deve essere dotato delle attrezzature adeguate agli standard richiesti dalla comunità scientifica sia per la valutazione auxologica, sia per l'esecuzione dei test di laboratorio previsti dalla normativa vigente. In particolare, deve disporre di un laboratorio endocrinologico per la determinazione di GH e di IGF-1 e degli altri ormoni dell'ipofisi anteriore, oltre ad esperienza nell'*imaging* della regione ipotalamo-ipofisaria.

Criteri uniformi di individuazione dei centri da autorizzare alla terapia consentirebbero di garantire l'accuratezza diagnostica e l'appropriatezza terapeutica, anche attraverso l'organizzazione di procedure di revisioni tra pari (*peer review*) di casi clinici di particolare interesse o difficoltà diagnostico-terapeutica. Queste attività potrebbero essere agevolmente supportate dal registro nazionale come fonte dei dati del network nazionale del GH, rappresentato dai centri clinici, dal team dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), dalle società scientifiche di area, dagli stakeholder.

L'applicazione di criteri di autorizzazione più omogenei può, inoltre, promuovere la creazione di una rete nazionale di centri clinici di riferimento per le terapie con GH, che, in seguito, porti a standardizzare le modalità operative dei centri stessi, per superare la situazione a "macchia di leopardo", relativamente all'uso del GH come codificato nella nota AIFA 39, tuttora presente sul territorio nazionale.

Riguardo al punto a), la considerazione degli aspetti logistici nell'individuazione dei centri da autorizzare riguarda, soprattutto o esclusivamente, alcune regioni che hanno una particolare estensione o collegamenti difficili. Questa valutazione, infatti, è presente sia nei documenti di regioni che si sono espresse specificatamente sui Centri prescrittori di rGH che in regioni che

adottano criteri generali sulla prescrizione di farmaci sottoposti a Nota AIFA. Le considerazioni logistiche assumono, infatti, un particolare rilievo nel momento in cui si intenda assicurare a tutta la popolazione un adeguato accesso alle cure, che deve tener conto sia dell'adeguatezza clinica che della fruibilità. Questo argomento è anche oggetto di studio da parte del Tribunale dei Diritti del Malato che, nel Rapporto 2015, documenta la migrazione sanitaria che, tra le segnalazioni ricevute da Progetto integrato di Tutela (PiT) salute riguardanti i costi sostenuti dai cittadini per la salute, rappresenta la quarta voce di costo, con le spese di viaggio e alloggio, burocrazia e ritardi nei rimborsi (4). In tale ottica, alcune regioni hanno previsto l'autorizzazione di "centri satellite" che collaborano con il centro di riferimento, coprendo, al contempo, un'area geografica diversa.

Riguardo al punto b), la competenza scientifica del centro è avvalorata dalla partecipazione ad attività scientifiche e dalla propria attività clinica e tale valutazione è di competenza della Commissione Regionale, in cui sono presenti esperti clinici.

Riguardo al punto c), è di estrema importanza che il laboratorio analisi assicuri l'utilizzo delle metodiche scientificamente accreditate, con parametri laboratoristici uniformi.

In considerazione di queste premesse, il gruppo di esperti ha formulato una proposta che contiene i criteri di valutazione e il loro eventuale peso, in modo da consentirne una valutazione quantitativa, applicabile a tutti i Centri, sia che si occupino di età evolutiva, che di età di transizione che degli adulti (Riquadro 4).

Riquadro 4

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

1. Criteri di Assistenza (massimo 60 punti)

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

2. Numerosità della casistica (massimo 20 punti)

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

3. Criteri di Ricerca Scientifica (massimo 18 punti)

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

4. Criteri di Didattica (12 punti)

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

Il punteggio minimo dovrebbe essere 100 punti.

Altri aspetti dell'accREDITAMENTO

Un altro aspetto di rilievo riguarda i tempi di revisione dell'accREDITAMENTO dei Centri. Attualmente nessuna regione ha predisposto una tempistica di tale revisione, se non quando dovuta a situazioni contingenti legate, ad esempio, a modifiche di centri e/o responsabili. Una proposta potrebbe essere quella che le Commissioni Regionali rivedano l'elenco dei Centri/UO autorizzate ogni 3 anni. La regolarità di tale procedura sarebbe utile, in particolare, per i Centri accREDITATI all'applicativo web del RNAOC, che richiede una procedura informatica piuttosto complessa.

Un argomento importante che riguarda le Commissioni Regionali per il GH, e che non rientra esattamente nella questione dell'accREDITAMENTO dei Centri ma, a nostro parere, merita di essere citato, riguarda la questione delle gare per i farmaci che, nel caso del trattamento con somatotropina deve essere considerata con estrema cautela, visto che si tratta di un farmaco somministrato per diagnosi diverse, in soggetti di età molto distanti e che la sua somministrazione è per via iniettiva.

Bibliografia

1. Italia. Decreto Ministeriale, 29 novembre 1993. Disposizioni volte a limitare l'impiego di specialità medicinali a base di ormone somatotropo. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 290 del 11 dicembre 1993.
2. Italia. Ministero della Sanità. Circolare 22 giugno 1994, n. 14. Disposizioni applicative del Decreto Ministeriale 29 novembre 1993, concernente limitazioni all'uso di specialità medicinali a base di ormone somatotropo. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 165 del 16 luglio 1994.
3. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39 cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
4. Agazio E, Pricci F. Criteri regionali di accREDITAMENTO dei Centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita* (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/31). p. 29-48.
5. Cittadinanzattiva. *XVIII Rapporto PiT Salute. Sanità pubblica, accesso privato*. Milano: Ed Franco Angeli; 2015.

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 del rGH (*recombinant Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita) 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 rappresentato dai prodotti biosimilari: si tratta di rGH *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.

Riguardo i costi diretti, in Italia circa 12.000 soggetti sono trattati con GH e circa 2000 bambini iniziano la terapia ogni anno. L'80% di tutti i GHD (*Growth Hormone Deficiency*, deficit di GH) ha un deficit isolato e idiopatico: il GH ha un costo medio di 24 € al mg. Considerando un consumo medio per adolescente di 9 mg/settimana, per la fascia d'età tra i 12 e i 18 anni si ha una spesa pro-capite di 11.000 €/anno. Ipotizzando per i primi 12 anni d'età una spesa annua media pari a 2/3 di quella dell'adolescente, avremo un valore di circa 7.700 €/anno.

Tra i costi indiretti del trattamento con GH va annoverato il rischio di eventi avversi e, in particolare, di eventi avversi gravi: insorgenza di diabete, episodi cardiovascolari e cerebrovascolari acuti, neoplasie, su cui, comunque, restano numerosi dubbi riguardo la relazione con la terapia (per questo si parla di eventi e non reazioni avverse).

A fronte di tutto questo stanno i vantaggi: il principale è il raggiungimento di una statura "normale" e di una buona qualità di vita, visto che la bassa statura può essere fisicamente debilitante e aumentare il rischio di difficoltà di accettazione sociale (es. aumento degli episodi di "bullismo") con conseguente isolamento. Va anche considerato che alcune patologie che causano bassa statura sono associate a un aumentato rischio di morbosità e mortalità, soprattutto cardiovascolare.

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.

Un aspetto rilevante nella valutazione del rapporto tra i costi e i benefici del trattamento con GH è rappresentato dalla corretta rivalutazione del soggetto alla fine della crescita staturale. Generalmente a 16-18 anni il 70% circa dei soggetti con deficit isolato di GH ha una normale secrezione di ormone. Questa normalizzazione della funzionalità somatotropinica sarebbe dovuta, in realtà, ad una falsa positività ai test di stimolo ipofisario effettuati in età prepubere (1-5). Altre motivazioni di una mancata conferma di GHD in età adulta potrebbero essere un ritardo di pubertà, per cui non è presente il *priming* estrogenico oppure che il GHD transitorio dell'infanzia sia una realtà nosologica (6). La percentuale dei "falsi positivi" diminuirebbe rispettando rigorosamente i criteri auxologici necessari per definire un GHD: fattori nutrizionali (7) ed eccesso di peso (8-9) hanno, infatti, dimostrato di influenzare la risposta del GH ai test (10). Inoltre, Zucchini *et al.* 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 (10-11).

Pertanto, metà dei soggetti con GHD isolato idiopatico potrebbero sospendere la terapia circa 3-4 anni prima di quanto avviene attualmente, cioè a 13-14 anni invece che a 16-18 anni. In tal caso, oltre ad evitare un trattamento non necessario, si avrebbe anche un notevole risparmio in termini economici da parte dell'SSN, considerando che la terapia con GH è tutta a carico dell'SSN, per cui si può calcolare un risparmio di circa 34.000 € in un triennio.

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 bassissima prevalenza in cui si ipotizza l'utilità del trattamento con GH: *Small for Gestional Age* (SGA); *Short stature Homeobox-containing* (SHOX), Bassa Statura Idiopatica (BSI) (12). In questi casi le evidenze scientifiche a sostegno dell'intervento sono deboli.

Una metanalisi sul trattamento degli SGA ha utilizzato 4 studi disponibili, concludendo che la terapia con rGH sembra normalizzare la bassa statura e il basso peso in questi soggetti, soprattutto se iniziata precocemente in soggetti ai centili inferiori di peso e altezza, ma sottolineando la necessità di studi a lungo termine (13). Una più recente revisione sistematica evidenzia che la risposta alla terapia con rGH negli SGA è altamente variabile e che ulteriori studi sono necessari per identificare i pazienti *responder* (14).

Una conclusione simile è stata raggiunta in una revisione sistematica sul trattamento con rGH in soggetti con BSI, in cui si evidenzia una risposta, in termini di statura, efficace, anche migliore rispetto al trattamento di altre basse stature, ma variabile, per cui si ritiene debbano essere condotti studi per identificare i *responder* (15).

Sebbene le prove scientifiche a supporto di queste nuove indicazioni siano piuttosto deboli, questa è l'area clinica in cui si sta maggiormente diffondendo la terapia con GH. Purtroppo, i benefici attesi non sono ben quantificabili anzi, talvolta, non è definito chiaramente il beneficio atteso e, per questo motivo, si può giungere a conclusioni molto diverse (16).

In considerazione della variabilità nelle patologie trattate e nelle risposte terapeutiche, sono stati adottati diversi modelli per la valutazione economica del trattamento con rGH, tra questi il "The Southampton Health Technology Assessments Centre (SHTAC)" considera come parametri di valutazione l'aspettativa di vita, l'"effectiveness", l'"Health-related quality of life" e i costi totali (visite, analisi, farmaco, ecc.). Con questo modello applicato alle diverse patologie trattate con rGH, emergono le differenze tra i trattati e i non trattati nelle diverse patologie: £ 23,196 per GHD, £ 39,460 for S.me di Turner, £ 135,311 per la Sindrome di Prader-Willi, £ 33,079 per gli SGA e £ 40,531 per SHOX. Questi dati confermano la necessità di differenziare le valutazioni del bilancio tra aspetti clinici e costi del trattamento con GH in base alla diagnosi (16).

Riassumendo, il bilancio tra costi e benefici possibili va fatto per ciascuna delle condizioni in cui il trattamento con GH è indicato, data l'ampia variabilità dei costi economici per unità di crescita: mediamente 7500€/cm guadagnato/statura finale. Il profilo di sicurezza del farmaco va inserito tra i costi indiretti e deve essere sempre considerato l'aspetto etico. 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.

Bibliografia

1. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005;152(2):165-70.

2. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus. 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. Wacharasindhu S, Cotterill AM, Comacho Huber C, et al. Normal growth hormone secretion in growth hormone insufficient children retested after completion of linear growth. *Clin Endocrinol* 1996;45:553-7.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Maghnie M, Valtorta A, Moretta A, et al. Diagnosing growth hormone deficiency: the value of short-term hypocaloric diet. *JCEM* 1993;77:1372-8.
8. Lee HS, Hwang JS. Influence of body Mass Index on Growth Hormone responses to classic provocative tests in children with short stature. *Neuroendocrinology* 2011;93:259-64.
9. Loche S, Guzzetti C, Pilia S, et al. Effect of body mass index on the growth hormone response to clonidine stimulation testing in children with short stature. *Clin Endocrinol* 2011;74:726-31.
10. Bakker B, Frane J, Anhalt H, et al. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children *JCEM* 2008;93:352-7.
11. 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;91:4271-6.
12. Bryant J, Baxter L, Cave CB, Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004440. Disponibile all'indirizzo: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004440.pub2/full>; ultima consultazione 16/12/2016.
13. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wilton P, Chatelain P, Jonsson B, Löfström A, Butenandt O, Chaussain JL. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: metaanalysis of four independent, randomized, controlled, multicentre studies. *Acta Paediatr Suppl* 1996;417:27-31
14. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age. *Pediatrics* 2009;124:e519–e531.
15. Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ* 2011;342:c7157. Disponibile all'indirizzo: <http://www.bmj.com/content/342/bmj.c7157>; ultima consultazione 16/12/2016.
16. 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.

SECONDA PARTE
Commissioni Regionali per il GH:
attività 2015

REGIONE BASILICATA

Antonella Angione

Registro Nazionale Malattie Rare, Regione Basilicata, Potenza. Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza.

Nell'anno 2015 la Commissione Regionale per il monitoraggio d'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo (GH, *Growth Hormone* o ormone della crescita) della Regione Basilicata, istituita con DGR n. 2297/2009 (1), nominata con DD n. 72 AE.2010/D.00591 del 04 agosto 2010 e con DD n. 72 AE.2012/D.00049 del 27 febbraio 2012 (2, 3), ha proseguito tutte le attività già iniziate negli anni precedenti.

La Commissione si è riunita periodicamente, per valutare il proseguimento di terapia dei pazienti trattati, verificando i dati auxologici, i test di stimolo e il profilo rischio/beneficio.

Come negli anni precedenti anche nel 2015 la Commissione Regionale della Basilicata ha:

- promosso la compilazione del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC);
- attivato il RNAOC;
- valutato l'appropriatezza prescrittiva ai sensi della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (4);
- autorizzato l'uso dell'ormone della crescita nei casi di bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA, *Small for Gestional Age*);
- autorizzato l'uso dell'ormone della crescita in pazienti, che pur in assenza di deficit ormonale, ricorrano le caratteristiche clinico auxologiche del punto 1 della Nota AIFA 39 (4);
- monitorato tutti i pazienti trattati con ormone della crescita, con particolare riferimento agli eventuali eventi avversi;
- analizzato le informazioni dei pazienti trattati, utilizzando dati di prescrizione farmaceutica, il RNAOC, la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, secondo una logica di integrazione degli archivi, nel rispetto delle norme di tutela della privacy, per una attenta e specifica valutazione clinica/epidemiologica/farmacologica;
- predisposto periodici reports;
- individuato e aggiornato i Centri regionali abilitati alla formulazione di diagnosi e piani terapeutici per la prescrizione dell'ormone della crescita, ai sensi della Nota AIFA 39 (4) (DD n. 72 AE.2010/D563 del 21/07/2010) (5);
- utilizzato un modello di piano terapeutico, che include i dati auxologici dei pazienti e i dati dei test di stimolo effettuati (6);
- adottato un modulo per la richiesta di autorizzazione da inviare alla Commissione stessa per il trattamento di pazienti affetti da SGA o comunque senza deficit dimostrato dai test di stimolo di deficit secretorio di ormone somatotropo.

Sono state organizzate giornate formative/informative sulla specificità della terapia GH, appropriatezza terapeutica e aderenza alla terapia, rivolte a tutti i componenti della Commissione Regionale per assicurare le migliori cure ai pazienti, rispettando il rapporto rischio/beneficio.

Bibliografia

1. Regione Basilicata. DGR n. 2297/2009: Istituzione Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo, ai sensi della Nota AIFA 39 - Determina AIFA del 4/1/2007.
2. Regione Basilicata. DD n. 72AE.2010/D.00591 del 4/8/2010: "Nomina componenti Commissione Regionale" DGR n. 2297/2009".
3. Regione Basilicata. DD n. 72AE.2012/D.00049 del 27/2/2012: Determina Dirigenziale n. 72AE.2010/ D.00591 del 04/08/2010 - "Sostituzione componente Commissione Regionale".
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n.7 del 10 gennaio 2007.
5. Regione Basilicata. DD n.72 AE.2010/D.563 del 21/7/2010: "Elenco dei Centri Regionali abilitati alla formulazione di Diagnosi e Piani Terapeutici per la prescrizione del GH, ai sensi della Nota AIFA 39".
6. Regione Basilicata. Circolare n. 200782/72AE del 2/11/2010: "Percorso Terapeutico deficit GH in Regione Basilicata".

PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO

Silvia Longhi

Centro di Endocrinologia Pediatrica, Ospedale Regionale di Bolzano, Bolzano

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita) della Provincia Autonoma di Bolzano è costituita da:

- Dott.ssa Silvia Longhi, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Regionale di Bolzano;
- Dott.ssa Paola Cappelletto, Servizio farmaceutico, Ospedale Regionale di Bolzano;
- Dott. Bruno Pasquino, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Regionale di Bolzano.

Tale Commissione si è riunita due volte durante l'anno 2015, in particolare per valutare l'appropriatezza dell'erogazione dei piani terapeutici provinciali relativi alla prescrizione di ormone della crescita valutando la richiesta di autorizzazione al trattamento per un paziente con bassa statura idiopatica (iposomia grave) fuori Nota 39 dell'Agenzia Italiana del farmaco (AIFA).

È stato dato parere positivo al trattamento.

REGIONE CALABRIA

Giuseppe Raiola (a), Giuseppe Romano (b), Maria Concetta Galati (c), Maria Scavone (d),
Valentina Talarico (a), Paola Chiarello (a), Maria De Filippo (e)

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

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

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

(d) *Unità Operativa di Pediatria Universitaria, Università “Magna Graecia”, Catanzaro*

(e) *Università “Sapienza” di Roma*

La Regione Calabria è sottoposta a piano di rientro sanitario dal 2009.

Con Delibera della Giunta Regionale n. 407 del 10 ottobre 2014 (1) la Regione Calabria si è dotata di una Struttura per la Farmacovigilanza e il monitoraggio sul consumo dei farmaci; in tale ambito la Commissione Regionale per il GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita) ha predisposto delle nuove linee guida per il corretto utilizzo dell'ormone della crescita. Con Decreto del Commissario *ad Acta* n. 99 del 30 settembre 2015 (2) tale Struttura per la Farmacovigilanza (afferre al Dipartimento Tutela della Salute) è stata ulteriormente consolidata; in particolare è stato avviato un progetto interregionale di Sorveglianza delle reazioni avverse da prodotti biologici e biosimilari nel quale sono stati inseriti i farmaci aventi quale principio attivo la somatropina (3, 4).

Inoltre, sempre nel 2015, è stato aggiornato il Prontuario Farmaceutico prestando particolare attenzione ai farmaci con nota della Commissione Unica del Farmaco (CUF).

La Commissione per il GH della Regione Calabria ha continuato a lavorare sui registri informatizzati. Anche per 2015 i Centri regionali hanno utilizzato le schede sull'utilizzo del GH inserite sul sito (<http://www.regione.calabria.it/sanita/>) per:

- casi “fuori Nota AIFA 39”, rappresentati da condizioni in cui si richiede l'autorizzazione alla rimborsabilità, in assenza di criteri previsti dalla Nota AIFA 39;
- follow-up per soggetti aventi bassa statura e normale secrezione di GH trattati a carico del Servizio Sanitario Nazionale;

Nell'anno 2014 l'incidenza dei pazienti trattati con GH è stata pari a 1 su 4.092, mentre nel 2013 l'incidenza era di 1 su 3.878. Per l'anno 2015, non è attualmente disponibile la totalità dei dati dei piani terapeutici relativi all'utilizzo del GH rilasciati a pazienti residenti in Calabria quindi, in considerazione dei dati degli anni precedenti e della popolazione residente in Calabria nel 2015 (pari a 1.976.631 unità di cui 1.011.671 femmine e 964.960 maschi), abbiamo potuto calcolare una previsione di soggetti in terapia. La Tabella 1 riportata questi dati, suddivisi per provincia.

Tabella 1. Previsione di soggetti in terapia con GH nel 2015, per province della regione Calabria

| Provincia | Maschi | Femmine | Totale |
|-----------------|------------|------------|------------|
| Cosenza | 77 | 102 | 179 |
| Catanzaro | 38 | 52 | 90 |
| Reggio Calabria | 59 | 80 | 139 |
| Crotone | 18 | 24 | 42 |
| Vibo Valentia | 17 | 23 | 40 |
| Totale | 209 | 281 | 490 |

I Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita dalla Regione Calabria sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2. Centri autorizzati alla prescrizione GH della regione Calabria al 2015

| Centro Prescrittore | Università della Calabria | Arcavacata di Rende |
|---|--|----------------------------|
| Auxoendocrinologia | Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" | Catanzaro |
| Divisione di Pediatria - Reparto di Ematologia | Azienda Ospedaliera "Pugliese Ciaccio" | Catanzaro |
| Cattedra di Endocrinologia - Servizio Autonomo di Endocrinologia | Policlinico Universitario Mater Domini | Catanzaro |
| SOC di Pediatria | Ospedale di Locri-ASP Reggio Calabria | Locri |
| Pediatria | Ospedali Riuniti | Reggio Calabria |
| Ambulatorio Auxologia | Asp di Crotone | Crotone |
| Endocrinologia | Ospedale San Giovanni di Dio - ASP Crotone | Crotone |
| Endocrinologia | Azienda Ospedaliera "Annunziata" | Cosenza |
| Divisione Pediatrica | Azienda Ospedaliera "Annunziata" | Cosenza |

ASP: Azienda Sanitaria Provinciale

Secondo le nuove linee guida del fascicolo sanitario elettronico emanate dal Ministero, la Commissione GH della Calabria sta lavorando per integrare i dati provenienti dalle schede sull'utilizzo dell'ormone della crescita con quelli del fascicolo.

Bibliografia

1. Regione Calabria. Delibera n. 407 del 10/10/2014. Disponibile all'indirizzo: http://www.regione.calabria.it/personale/allegati/trasparenza/organigramma/anno_2014/dgr_n_407_de_1_10_ottobre_2014.pdf; ultima consultazione 16/12/2016.
2. Regione Calabria. Commissario *ad acta*. Decreto n. 99 del 30 settembre 2015. Rafforzamento della Farmacovigilanza attiva. Stato-Regioni 26 settembre 2013 - Fondi di Farmacovigilanza anni 2010-2011-Approvazione Progetti regionali di Farmacovigilanza e Convenzione Agenzia Italiana del farmaco - P.O.17.6.1. Disponibile all'indirizzo: http://www.regione.calabria.it/sanita/allegati/dca_2015/dca_n_99_del_30.09.2015_-_rafforzamento_farmacovigilanza_attiva.pdf; ultima consultazione 16/12/2016.
3. Singh JA, *et al.* Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;2:CD008794.
4. Wolters Kluwer Health. Autorizzazione alia commercializzazione di un farmaco biosimilare: legislazione e mercato dei biosimilari. *Biosimilari* 2010; 1(2):5-12.

REGIONE CAMPANIA

Laura Perrone (a), Imma Mancini (b)

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

(b) *Direzione Generale per la Tutela della Salute, UOD Politica del Farmaco e Dispositivi - Giunta Regionale Campania, Napoli*

Con DGRC n. 2134 del 7 dicembre 2007 (1) la Giunta Regionale della Campania ha istituito la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita) come previsto dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), prevedendone la seguente composizione:

- Dirigente AGC Assistenza Sanitaria o suo delegato, in qualità di Presidente;
- Dirigente del Settore Farmaceutico o suo delegato;
- Dirigente Osservatorio Epidemiologico regionale, o suo delegato;
- Medici specialisti esperti in endocrinologia e/o pediatria delle seguenti Aziende Sanitarie:
 - Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II;
 - Azienda Ospedaliera Universitaria Seconda Università;
 - Azienda Ospedaliera Santobono-Pausillipon;
 - Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Cardarelli di Napoli;
 - Azienda Ospedaliera Moscati di Avellino;
 - Azienda Ospedaliera San Sebastiano di Caserta;
 - Azienda Ospedaliera Rummo di Benevento;
 - Azienda Ospedaliera San Giovanni di Dio e Ruggi di Aragona di Salerno.

Successivamente con DGRC n. 9 del 23 gennaio 2012 (2) è stata disposta l'integrazione della composizione della predetta Commissione, prevedendo che per le Aziende Ospedaliere Universitarie sia individuato un ulteriore medico specialista demandando al Coordinatore dell'A.G.C. "Assistenza Sanitaria" e la nomina con proprio decreto dei componenti della Commissione Regionale.

Con i Decreti Dirigenziali n. 8 del 7 febbraio 2012 (3) e n. 84 del 13 novembre 2012 (4) vengono nominati i componenti della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH Nota AIFA 39, nel rispetto della composizione così come disposta dalla DGRC n. 2134/2007 (1).

Attività autorizzativa

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

Tra le attività svolte nell'anno 2015 si è provveduto ad effettuare un primo trasferimento di dati presenti nel Registro Regionale del GH al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) presente presso l'Istituto Superiore di Sanità; inoltre, in seguito al finanziamento di un progetto Regionale nell'ambito degli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale, è in corso la creazione di un innovativo Sistema Informatizzato della

Governance dei farmaci in registro dell'Azienda Sanitaria Locale (ASL) con particolare riferimento al GH.

Il sistema, a suo compimento, prevede l'implementazione del registro online, la elaborazione automatica del piano terapeutico e la prescrizione del farmaco.

Attività valutativa

La Commissione ha lavorato soprattutto mediante riunioni online che hanno permesso la autorizzazione al trattamento *off-label* di 7 bambini affetti da Sindrome di Noonan e la prosecuzione del trattamento per altri 7.

Bibliografia

1. Regione Campania. Delibera di Giunta Regionale n. 2134 del 7/12/2007: Istituzione Commissione Regionale per il monitoraggio e l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci sottoposti alla Nota 39 - Determina AIFA del 29.10.2004 e succ. integrazioni. *BURC* n. 2 del 14 gennaio 2008.
2. Regione Campania. Delibera di Giunta Regionale della Campania n. 9 del 23/01/2012: Commissione Regionale per il monitoraggio dei farmaci sottoposti alla Nota 39 ex DGRC 2134 Del 7/12/2007. Determinazioni. *BURC* n. 7 del 30 gennaio 2012.
3. Regione Campania. Decreto Dirigenziale AGC 20 Assistenza Sanitaria 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.
4. Regione Campania. Decreto Dirigenziale AGC 20 Assistenza Sanitaria n. 84 del 13/11/2012: Decreto Dirigenziale n.8 del 07/02/2012 Nomina componenti. Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con Ormone GH Nota AIFA 39. Sostituzione componente.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Ilaria Mazzetti (a), Marco Bensa (b), Sergio Bernasconi (c), Vincenzo De Sanctis (d), Maurizio Nizzoli (b), Cristina Puggioli (e), Vincenzo Rochira (f), Stefano Zucchini (e)

(a) Servizio Politica del Farmaco, Regione Emilia-Romagna, Bologna

(b) Azienda Unità Sanitaria Locale Emilia-Romagna, Cesena

(c) Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma, Parma

(d) Specialista in Pediatria ed Endocrinologia, Ferrara

(e) Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna, Bologna

(f) Università di Modena e Reggio Emilia ed Azienda USL Modena, Modena

La Commissione Regionale per il GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita), composta da funzionari regionali e professionisti afferenti alle Aziende Sanitarie della Regione (specialisti in pediatria, specialisti in endocrinologia, farmacisti), è stata attiva nel primo semestre del 2015. Si è riunita due volte e ha svolto in particolare il compito di autorizzare la terapia con GH nei bambini con criteri auxologici indicati dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ma normale secrezione dell'ormone della crescita. Nel secondo semestre dell'anno l'attività è stata sospesa poiché è stata condotta l'istruttoria per la nuova nomina della Commissione, vista la necessità di modificarne la composizione a seguito della riorganizzazione intervenuta nell'ambito dell'amministrazione regionale e di allargare la partecipazione a un maggior numero di specialisti, a garanzia di una più ampia rappresentatività dei centri autorizzati alla prescrizione del GH.

Attività valutativa

I risultati del monitoraggio della prevalenza di trattamento con GH nonché della spesa e del consumo del farmaco sono stati valutati per il 2015 dall'amministrazione regionale, essendosi interrotti i lavori della Commissione nella seconda parte dell'anno.

Nel 2015 i pazienti trattati con GH sono stati 1152, di cui 830 pazienti in età evolutiva (0-18 anni) e 322 pazienti in età adulta (Tabella 1).

Tabella 1. Soggetti in trattamento con GH in regione Emilia-Romagna. Anno 2015

| Fasce di età | Numero pazienti | Popolazione residente | Prevalenza *1000 abitanti |
|---------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------------|
| Età evolutiva (0-18 anni) | 830 | 714.051 | 1,2 |
| Adulto (> 18 anni) | 322 | 3.743.064 | 0,09 |

La prevalenza di trattamento, considerando la popolazione residente per entrambe le fasce di età, è risultata sostanzialmente stabile; la spesa per la terapia con GH è stata di 5 milioni di euro (4,3 milioni di euro per pazienti in età evolutiva e 700 mila euro per pazienti adulti) mantenendosi invariata rispetto al precedente anno, ma in flessione se si considera un lasso di tempo più lungo (-33% rispetto al 2010) e ha assorbito lo 0,4% della spesa farmaceutica regionale complessiva. L'uso del farmaco biosimilare, dopo la gara regionale, è ulteriormente

aumentato: nel 2015 ha rappresentato quasi un terzo dei consumi complessivi di GH registrati a livello regionale ed è risultato il prodotto più prescritto nei nuovi pazienti entrati in trattamento di età <18 anni. Per quanto riguarda i centri prescrittori, non sono intervenute modifiche nell'elenco dei centri regionali autorizzati alla prescrizione, che sono suddivisi in 19 centri di riferimento e 6 centri delegati.

Attività autorizzativa

Le richieste di autorizzazione al trattamento sono presentate alla Commissione Regionale dai centri prescrittori utilizzando la modulistica predisposta *ad hoc* dalla Commissione stessa, in modo che siano indicate tutte le informazioni ritenute necessarie per la valutazione dei casi. Analogamente, gli stessi centri prescrittori inviano ogni 6 mesi una relazione clinica di follow-up, compilando una scheda predefinita in cui sono riportati i principali parametri clinico-auxologici, al fine di documentare i risultati ottenuti con la terapia e consentire alla Commissione di esprimere il proprio parere sulla prosecuzione del trattamento.

Questa modulistica è consultabile in un'apposita pagina del portale regionale (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/118-moduli-somatropina-2013/view>).

Nelle Tabella 2 e Tabella 3 sono riportati alcuni dati statistici relativi all'attività autorizzativa svolta nel primo semestre 2015.

Tabella 2. Richieste di autorizzazione alla terapia con GH in nuovi pazienti, pervenute alla Commissione Regionale GH della regione Emilia-Romagna. Primo semestre anno 2015

| Totale richieste (n.) | | Genere | | Età | | Pareri | |
|-----------------------|-----------------------|---------------|----------------|----------------|--------------|-----------------|-----------------|
| centri regionali | centri extraregionali | maschi n. (%) | femmine n. (%) | anni (mediana) | anni (range) | positivi n. (%) | negativi n. (%) |
| 11 | 0 | 4 (36%) | 7 (64%) | 10,5 | 4 -14,5 | 7 (64%) | 4 (36%) |

Tabella 3. Richieste di autorizzazione alla prosecuzione del trattamento con GH, pervenute alla Commissione Regionale GH della regione Emilia-Romagna. Primo semestre anno 2015

| Richieste di follow-up della terapia | n. (%) |
|--------------------------------------|----------|
| Prosecuzione terapia | 7 (100%) |
| Interruzione terapia | 0 (0%) |
| Totale | 7 |

I principali criteri di riferimento seguiti per autorizzare l'inizio del trattamento con GH sono i parametri auxologici riportati nella Nota AIFA 39 unitamente alla progressione dello sviluppo puberale, mentre quelli per valutare l'efficacia della terapia e quindi la sua prosecuzione sono stati individuati dalla letteratura specifica, come riportato nella documentazione della Commissione consultabile dal portale regionale. Le autorizzazioni al trattamento con GH rilasciate dalla Commissione sono comunicate ai centri prescrittori tramite apposita nota predisposta da parte dell'amministrazione regionale e sono periodicamente rivalutate sulla base dei dati riportati dai Centri autorizzati nelle schede di follow-up.

REGIONE LAZIO

Valeria Desiderio

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

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita), istituita con Determinazione del 24 settembre 2013 n. B04195 (1), ha continuato nel corso dell'anno 2015, a svolgere le attività poste in essere negli anni precedenti.

Ha pertanto monitorato l'appropriatezza prescrittiva ai sensi della Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), valutando sia in termini di appropriatezza d'uso che in termini di razionalizzazione della spesa.

Centri autorizzati e attività prescrittiva

I Centri autorizzati al trattamento e alla prescrizione dei farmaci che soddisfano pertanto i requisiti indicati dalla Commissione Regionale, sono rimasti invariati nel corso dell'anno 2015.

Attraverso il sistema WebCare è possibile monitorare i piani terapeutici; il medico prescrittore inserisce il piano terapeutico su una piattaforma informatica attraverso la quale la farmacia eroga direttamente il farmaco all'assistito.

L'utilizzazione della piattaforma elettronica riduce al minimo i margini di errore di dispensazione del farmaco in quanto la quantità da dispensare mensilmente viene calcolata automaticamente, una volta inserita la posologia da parte del medico prescrittore.

La prescrizione del piano online è vincolante per il rimborso da parte del Servizio Sanitario Regionale.

Dall'analisi delle prescrizioni riferite all'anno 2015 emergono i seguenti dati.

Sui piani terapeutici attivi nel 2015, l'8% sono prescrizioni effettuate da strutture extraregionali ad assistiti residenti nel Lazio.

I maggiori centri prescrittori, intesi come numero di pazienti seguiti, risultano essere l'IRCCS Bambino Gesù (33%) e il Policlinico Umberto I (18%), seguiti dal Policlinico Gemelli (15%), dall'Ospedale S. Eugenio (12%) e dall'Azienda Ospedaliera San Camillo (9,5%).

I pazienti maggiormente rappresentati risultano compresi nella fascia di età 11-18 anni (39,4%) e la patologia più diffusa è il deficit di GH (42%) seguito dall'ipopituitarismo idiopatico (14%).

Nel deficit da GH risulta inoltre maggiormente prescritto il farmaco Norditropin (33%), seguito dal Saizen (17%) e dal Genotropin (16,5%), mentre nell'ipopituitarismo idiopatico il farmaco più prescritto risulta il Genotropin (32%), seguito dall'Humatrope (27%) e dal Saizen (22%).

Dall'analisi delle prescrizioni emerge infine un dato importante: confrontando infatti i periodi 2013, 2014 e 2015 si evidenzia una netta diminuzione in termini di confezioni erogate che passano da 39.233 nel 2013 a 37.838 nel 2014 e 36.080 nel 2015, con una conseguente diminuzione di spesa da € 6.202.635 nel 2013, a € 5.915.967,61 nel 2014, a € 5.609.496,92 nel 2015.

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 nel sistema WebCare, gli accordi di rinegoziazione dei prezzi di acquisto con l'industria e in ultimo la distribuzione per conto attuata.

Descrizione dell'attività autorizzativa

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

Nel corso dell'anno 2015 la Commissione Regionale ha autorizzato l'uso dell'ormone della crescita in pazienti, che, pur in assenza di deficit ormonale, presentavano le caratteristiche clinico auxologiche del punto 1 della Nota AIFA 39. Nella totalità dei casi si è posta tuttavia la condizione di effettuare un controllo di efficacia a sei mesi, con richiesta di invio dei dati auxologici.

Bibliografia

1. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione n. B04195. 24 settembre 2013. Istituzione della commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo. Disposizioni inerenti la prescrizione e dispensazione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla Nota AIFA 39. Aggiornamento elenco centri autorizzati. *BURL - Bollettino Ufficiale Regione Lazio n. 81, 1/10/2013*

REGIONE LIGURIA

Patrizia Del Monte

Struttura Semplice Dipartimentale di Endocrinologia, Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genova

La Struttura Semplice Dipartimentale di Endocrinologia Ospedali Galliera di Genova nel 2015 ha inserito i pazienti già in trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita), nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC).

Si tratta prevalentemente di pazienti adulti panipopituitarici (n. 13), mentre n. 2 pazienti, attualmente in età di transizione, sono affetti da panipopituitarismo su base malformativa e una adolescente è affetta da deficit di GH in talassemia major. I dati richiesti sono riportati sul registro e saranno periodicamente aggiornati.

REGIONE LOMBARDIA

Paolo Beck Peccoz, Ida Fortino, Alberto Strada

Commissione Regione Lombardia 2015, Direzione Generale Welfare, Regione Lombardia, Milano

La Commissione si è insediata in data 25 novembre 2010, a seguito di Istituzione con Decreto del Direttore Generale Sanità Regione Lombardia n. 10.319 del 13 ottobre 2010 e successivamente rinnovata annualmente. Il decreto di nomina per l'anno 2015 è il 12688 del 24 dicembre 2014 (1).

Finalità della Commissione

Le finalità della Commissione sono:

1. Definire le modalità di autorizzazione per:
 - a. il trattamento con ormone della crescita (ormone somatotropo, *Growth Hormone*, GH) in soggetti in età evolutiva con normale secrezione di GH e caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con la Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA);
 - b. il trattamento con GH in soggetti in età evolutiva con normale secrezione GH e bassa statura sindromica;
 - c. il trattamento con GH in pazienti con sindrome di Noonan o Noonan-like;
2. collaborare con l'Istituto Superiore di Sanità in relazione al monitoraggio e alla sorveglianza epidemiologica mediante il Registro Nazionale Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC);
3. predisporre nuove linee guida per il corretto utilizzo dell'ormone della crescita.

Premesse per il funzionamento della Commissione

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

Si è imposta pertanto la definizione dei due Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA) riguardanti la valutazione al trattamento dei casi di bambini con bassa statura armonica, non sindromica e secrezione di GH nella norma fuori nota 39 (2-4);

- la valutazione al trattamento dei casi di bambini con bassa statura sindromica e secrezione di GH nella norma;
- la valutazione al trattamento dei casi di bambini affetti da Sindrome di Noonan o da sindrome Noonan-like.

Contestualmente sono stati predisposti i Modelli per la richiesta di Terapia e del Monitoraggio per i pazienti eletti. Nel corso del 2016 saranno definiti i centri prescrittori di ormone per la crescita per i soggetti in età adulta (età superiore ai 18 anni e statura definitiva). Inoltre, nel corso del 2016, tutti i trattamenti con l'ormone somatotropo dovranno essere inseriti

nel registro informatizzato RNAOC. L'inserimento nel registro sarà condizione necessaria per la corretta presa in carico del paziente.

Regolamento operativo

Il numero minimo di componenti per la validità degli incontri della Commissione è pari al 50% dei componenti + 1 componente. Il segretario, avendo funzione amministrativa, non concorre al raggiungimento della soglia di validità e non ha potere di voto.

La Commissione decide a maggioranza dei componenti presenti ai singoli incontri; in caso di parità prevale la decisione del Presidente; il componente che appartiene alla Struttura sanitaria che propone il caso da esaminare non vota per quel caso.

Le richieste di trattamento devono pervenire all'attenzione della Commissione almeno 7 giorni prima dell'incontro. Tali richieste verranno anticipatamente inviate ai componenti della Commissione per le opportune valutazioni. I casi verranno comunque discussi, valutati e approvati durante le sedute della Commissione.

In attesa del passaggio al RNAOC, si concorda di utilizzare il Piano Terapeutico cartaceo, anche in considerazione del modesto numero di pazienti che si ipotizza potranno richiedere l'intervento della Commissione Regionale (circa 50 pazienti all'anno).

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

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

I modelli di richiesta dovranno obbligatoriamente precisare che il medico proponente si assume la responsabilità della veridicità di quanto sottoscritto.

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

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

La sottoposizione di un caso alla Commissione richiede:

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

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

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

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

Dati

Nel corso del 2015 si sono svolte complessivamente 10 sedute. Sono state presentate 54 richieste di trattamento, di cui 14 SGA (*Small for Gestational Age*), e ne sono state autorizzate 40 (10 SGA). Sono state valutate 22 proposte di rinnovo trattamento, di cui 21 autorizzate al proseguimento della terapia.

Bibliografia

1. Regione Lombardia. Rinnovo ed aggiornamento della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone somatotropo. (GH). DDG n. 12688 del 24.12.2014.
2. Cacciari E, Milani S, *et al.* Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006;29(7):581-93.
3. Tanner J.M., Whitehouse R.H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty, *Arch Dis Child* 1976;51(3):170-9.
4. Sartorio A, Buckler JMH, Marazzi N. *Crescere nel mondo 2011: una raccolta di carte di crescita*. [CD-Rom]. Milano: Energy Communications srl; 2011.

REGIONE MARCHE

Stefano Sagratella

Assistenza Farmaceutica, Agenzia Sanitaria Regione Marche, Fabriano

Nel 2015 la Commissione della Regione Marche ha proseguito l'attività di accreditamento dei Centri e di monitoraggio della terapia con GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita).

Attività valutativa

La Commissione, dopo la revisione effettuata nel 2014, ha deciso di non incrementare il numero di Centri per l'età evolutiva nel corso del 2015. Ha, invece, autorizzato, due nuovi Centri per l'età adulta.

La Regione Marche è costituita da due Aziende Ospedaliere, dall'Istituto di Ricerca, Istituto Nazionale di Riposo e Cura per Anziani (INRCA) e da un'Azienda Sanitaria Unica Regionale (ASUR) suddivisa in 5 Aree Vaste (AV) in cui sono confluite le 13 ex zone territoriali (AV1 con Pesaro, Urbino e Fano, AV2 con Senigallia, Jesi, Fabriano e Ancona, AV3 con Civitanova, Macerata e Camerino, AV4 con Fermo e AV5 con San Benedetto e Ascoli). Nel 2015 conta, tra età evolutiva e adulta, 13 Centri/Unità Operative deputati alla prescrizione del GH.

La procedura di autorizzazione dei Centri e accreditamento al web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è stata condivisa con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Sui pazienti in terapia con GH nel 2014 registrati in RNAOC è stata effettuata un'analisi per fascia di età (Figura 1) da cui risulta che solo il 2% dei pazienti appartiene all'età adulta, diversamente dai dati del database nazionale.

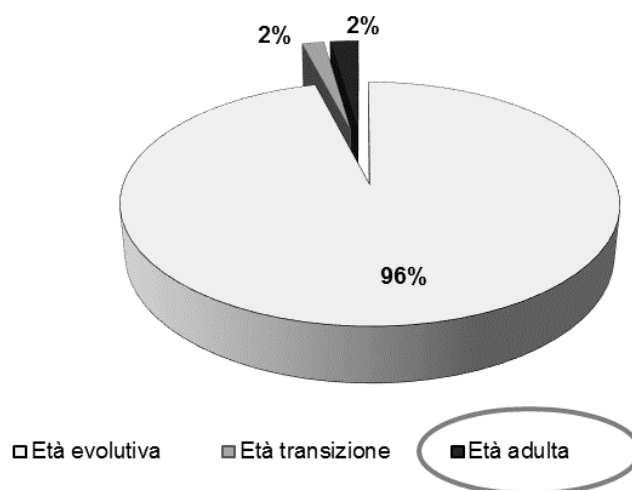


Figura 1. Fasce d'età dei pazienti assuntori di GH in regione Marche. Anno 2014

Un ulteriore controllo dei codici fiscali dei pazienti in terapia con GH nel 2014 nella Regione Marche ha evidenziato come la percentuale reale dei pazienti in età adulta si avvicina al dato italiano e come, pertanto, la sotto-registrazione riguarda in buona misura tali pazienti.

Allo scopo di perseguire un monitoraggio più accurato, la Regione Marche ha deciso di inserire nel Decreto della Giunta Regionale (DGR) n. 881 del 19 ottobre 2015 (1) il “progetto di valorizzazione professionale” che consiste, tra le altre cose, nella verifica del Piani Terapeutici (PT) online per alcune categorie di farmaci, tra cui le specialità a base di GH che, nella Regione Marche, sono erogate principalmente attraverso il canale della Distribuzione Per Conto o DPC.

Questo progetto consiste *in primis* nella validazione del PT da parte dei Servizi Farmaceutici Territoriali e poi nell'erogazione da parte del farmacista delle farmacie pubbliche e private convenzionate con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) solo previa valutazione dell'esistenza del PT, della sua validità e delle confezioni ancora da dispensare.

È stata condotta anche un'analisi sull'utilizzo dell'originator/biosimilare, a minor costo, nel paziente *naive* allo scopo di quantificare l'effetto sulla prescrizione con DGR n. 974 del 7 agosto 2014 (2) che ne raccomanda l'utilizzo qualora non esistano controindicazioni (in questo caso il clinico deve giustificare l'utilizzo, su apposito modulo, alla Direzione Sanitaria) o reazioni avverse associate al loro impiego.

L'analisi che confronta gli otto mesi antecedenti alla data della Delibera con quelli successivi ha evidenziato un modesto incremento del loro utilizzo (Figura 2). Per contro, non sono state registrate segnalazioni di reazioni avverse nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza associate al biosimilare, né tantomeno sono state riportate sull'apposito modulo previsto dalla DGR le motivazioni a giustificazione della scelta della terapia più costosa.

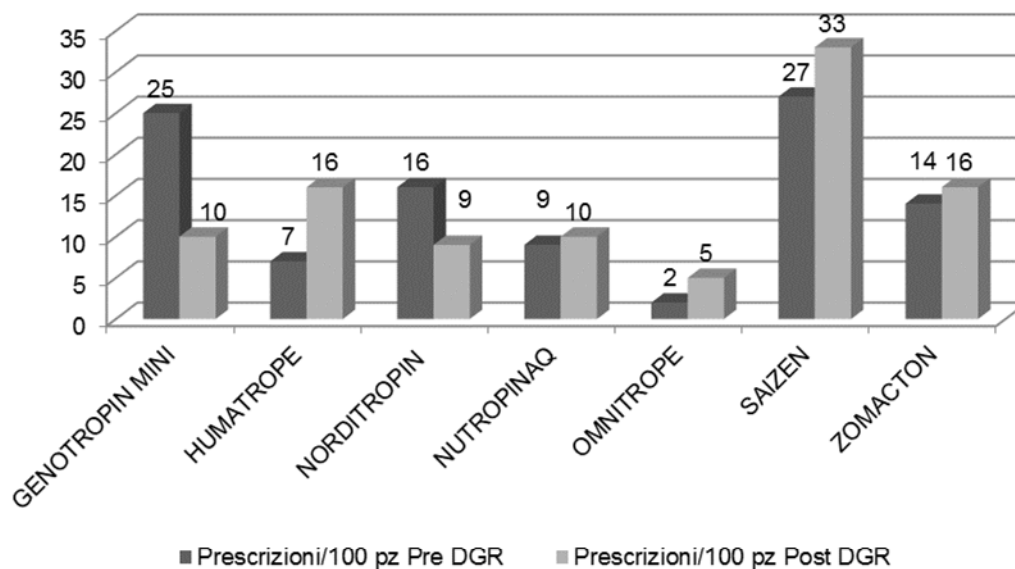


Figura 2. Erogazione dei farmaci a base di GH nella Regione Marche. Confronto tra i dati degli 8 mesi prima e dopo la Delibera Regionale (DGR) del 2014

Attività autorizzativa

Nel corso del 2015 la Commissione ha autorizzato il proseguimento di terapia a base di GH in un paziente con diagnosi di bassa statura idiopatica.

Allo stato attuale la Regione Marche non ha predisposto una scheda di richiesta di terapia per nuova diagnosi e follow-up per i pazienti fuori Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che necessitano il trattamento con GH.

Bibliografia

1. Regione Marche. Deliberazione n. 881 del 19/10/2015. Schemi di accordo relativi alla distribuzione per conto di cui alla Lettera A, art.8 della Legge 405/2001 tra le Regione Marche, Federfarma Marche e Conservizi Assofarm Marche e tra la Regione Marche ed il CO.D.IN: Marche.
2. Regione Marche. Deliberazione n.974 del 07/08/2014. Disposizioni relative alla promozione dell'appropriatezza e della razionalizzazione d'uso dei farmaci e dei dispositivi medici e del relativo monitoraggio.

REGIONE MOLISE

Maurizio Gasperi (a), Annamaria Macchiaroli (b)

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

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

La Commissione Regionale per il GH (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita), costituita con Deliberazione di Giunta Regionale n. 448 del 7 maggio 2007 e confermata dal decreto del Commissario *ad acta* n. 1 del 28 gennaio 2010 (1), ha proseguito anche nel corso dell'anno 2015 l'attività di monitoraggio delle prescrizioni, nel territorio regionale. La Commissione è composta da rappresentanze dell'Assessorato alla Sanità, del Servizio Farmaceutico Territoriale ASREM (Azienda Sanitaria Regionale del Molise), delle UO (Unità Operative) di Pediatria e di Endocrinologia Pediatrica ASREM e della Cattedra di Endocrinologia dell'Università del Molise. Nel corso del 2015 non sono state avanzate richieste di autorizzazione alla prescrizione in deroga.

Nel territorio regionale è presente una unica ASREM e n. 4 Unità Operative di farmaceutica territoriale, preposte all'accoglimento dei Piani Terapeutici (PT) provenienti dai diversi centri di prescrizione operanti sul territorio. Il numero dei Centri prescrittori è sempre 3 di cui due a Campobasso, ospedale "Cardarelli" e Poliambulatorio ASREM, mentre il terzo è collocato presso l'ambulatorio di endocrinologia dell'IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) Neuromed a Pozzilli (IS). Di questi Centri uno solo (Endocrinologia Pediatrica ASREM) è realmente attivo, responsabile della quasi totalità delle prescrizioni effettuate in Molise.

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

Per comodità, e tenendo comunque presente che i PT sono nella maggior parte dei casi semestrali, sono stati confrontati i dati relativi agli assistiti nel primo semestre degli anni 2011-2015.

Il numero degli assistiti seguiti nel primo semestre di 2011, 2012, 2013, 2014 e 2015 è riportato in Tabella 1 e mostra nel 2014 e nel 2015 un leggero ulteriore recupero rispetto al 2013, caratterizzato invece da un netto calo.

Tabella 1. Prescrizioni di terapia con rGH in Regione Molise

| Anno (1° semestre) | Assistiti n. | Piani Terapeutici redatti n. (%) |
|-----------------------|-----------------|-------------------------------------|
| 2011 | 100 | 28 (28) |
| 2012 | 110 | 44 (40) |
| 2013 | 79 | 45 (57) |
| 2014 | 84 | 63 (75) |
| 2015 | 87 | 59 (68) |
| Totale | 470 | 239 |

Non ci sono state variazioni per quanto riguarda la percentuale di soggetti in età evolutiva (87%, 85%, 89%, 835, 91%). Modesta la prescrizione per GHD (*Growth Hormone Deficiency, deficit di GH*) dell'adulto.

Il numero di PT redatti in Molise, che nel 2011 era di 28, nel 2012 era passato a 44, nel 2013 era rimasto a 45, nel 2014 era salito a 63, nel 2015 è sceso a 59 con quote rispettivamente di 28%, 40%, 57%, 75% e 68% su totale degli assistiti (*vedi* Tabella 1).

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

Le diverse specialità farmaceutiche sono distribuite in maniera pressoché equa.

Bibliografia

1. Regione Molise. Commissario *ad acta*. Decreto n. 1. Attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario n. 3 del 25 novembre 2009. Modifiche ed integrazioni. Decreto del Commissario *ad acta* n. 1 del 28 gennaio 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www3.regione.molise.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/2569>; ultima consultazione 16/12/2016.

REGIONE PIEMONTE

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

(a) Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, Torino

(b) Regione Piemonte, Settore Farmaceutico, Torino

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

Nel 2015 sono proseguite le attività dei gruppi di lavoro organizzati a supporto della Commissione come definito nella Delibera del 12 febbraio 2012 (Det. 97, Cod. Dir. DB2000, Leg. 9). In particolare il Gruppo “Registro GH” (*Growth Hormone*, ormone somatotropo o ormone della crescita) ha continuato il lavoro di controllo e monitoraggio dei dati contenuti nel Registro GH resi disponibili dai centri prescrittori.

Nella Tabella 1 è riportato il numero di pazienti presenti nel Registro GH Piemonte, suddivisi in soggetti in terapia e non in terapia.

Tabella 1. Numero di pazienti presenti nel Registro GH Regione Piemonte per Centro prescrittore di provenienza

| Centri prescrittori | Pazienti NON in terapia (n.) | Pazienti attualmente in terapia (n.) | Totale (n.) |
|---------------------|------------------------------|--------------------------------------|-------------|
| Regionali | 1553 | 660 | 2213 |
| Extra-regionali | 22 | 63 | 85 |
| Totale | 1575 | 723 | 2298 |

È stata esaminata la distribuzione di tutti i pazienti trattati con GH in Piemonte, in base all’Azienda Sanitaria Locale (ASL) di residenza, mostrati in Figura 1 come stima dei tassi di prevalenza.

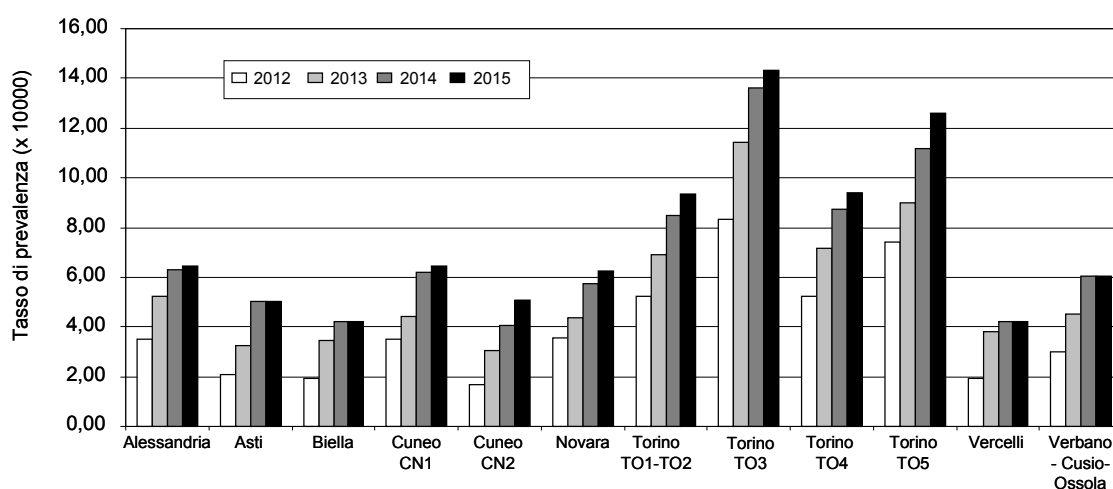


Figura 1. Pazienti in trattamento con GH negli anni 2012-2015. Tassi di prevalenza per ASL di residenza (solo pazienti diagnosticati in centri piemontesi)

Nelle Figure 2 e 3 sono riportate le stime dei tassi di prevalenza e incidenza per anno di diagnosi, relative a tutte le diagnosi e ai casi di deficit di GH. I risultati mostrano una sempre più marcata tendenza a una stabilità dei pazienti in terapia in Piemonte.

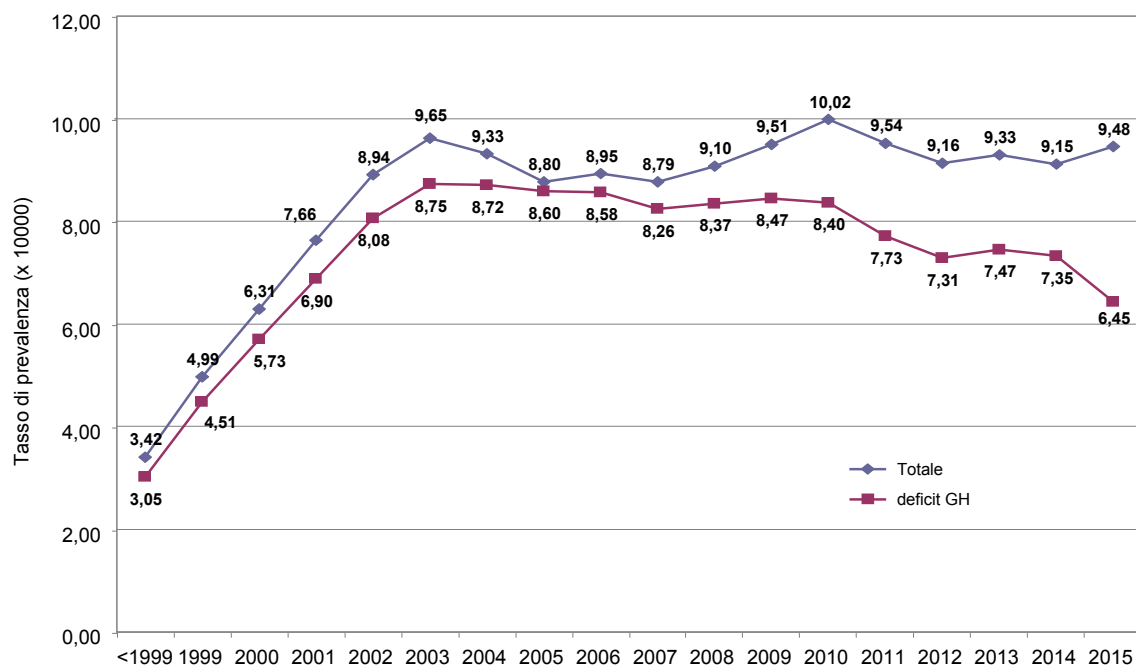


Figura 2. Regione Piemonte: stima dei tassi di prevalenza (x10.000) per il totale delle diagnosi e per la diagnosi di deficit GH

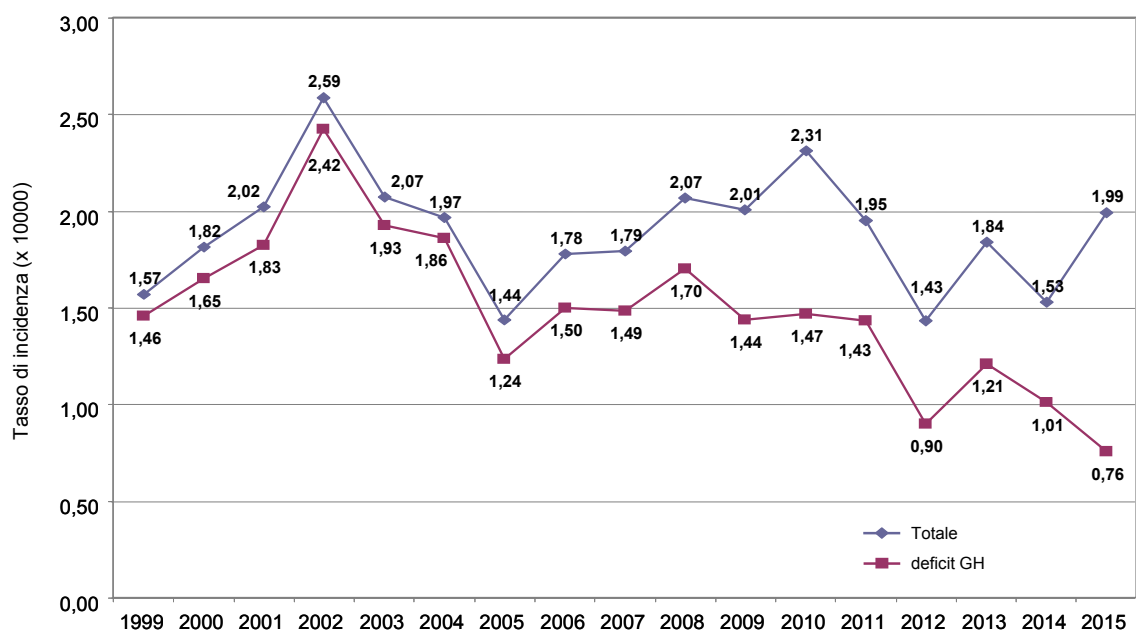


Figura 3. Regione Piemonte: stima dei tassi di incidenza (x10.000) per il totale delle diagnosi e per la diagnosi di deficit GH

Interessante soffermarsi sui casi di trattamento con GH “approvati dalla Commissione” per i quali si evidenzia un aumento della prevalenza contrapposta a un tasso di incidenza in diminuzione (Figura 4), risultato che conferma, anche in questa categoria, diagnosi sempre più mirate che contribuiscono a una riduzione di nuovi pazienti per anno e che i pochi nuovi ingressi presentano benefici restando in terapia più a lungo.

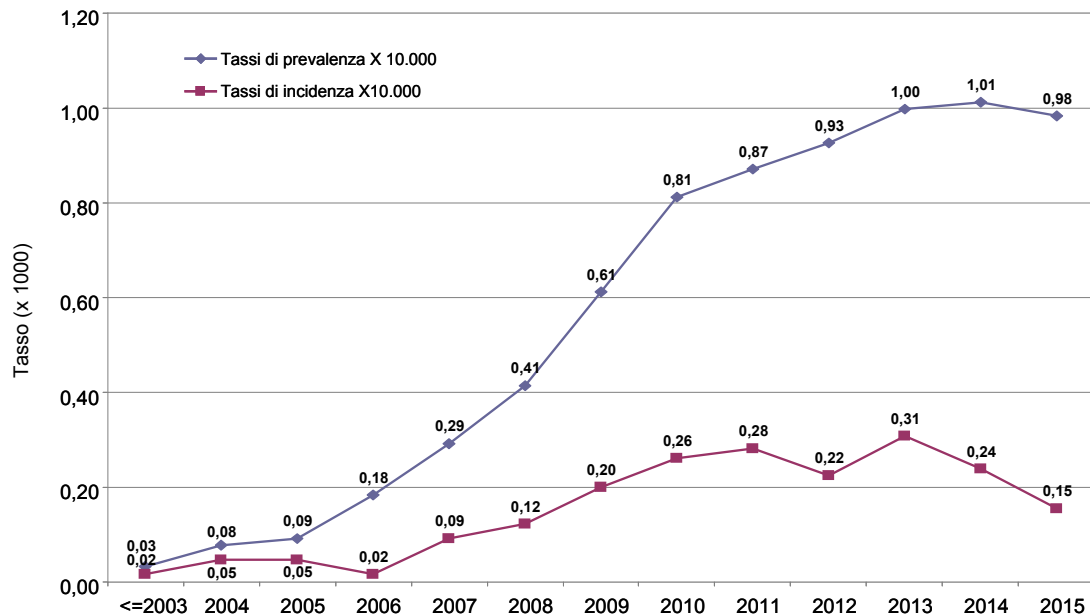


Figura 4. Regione Piemonte: stima tassi di prevalenza e incidenza (x10.000) di soggetti in trattamento “approvati dalla Commissione Regionale”

Durante l’anno 2015 è anche proseguita la collaborazione tra il Gruppo area Pediatrica e il Gruppo Registro GH che ha permesso di continuare gli approfondimenti sulla valutazione dell’efficacia terapeutica tra i pazienti in trattamento con GH. In questo ambito si è iniziato a sviluppare un filone di interesse relativo all’analisi del tipo di farmaco utilizzato nella terapia, differenziando i farmaci ‘biosimilari’ dai farmaci ‘originator’, dal quale sembra emergere una certa continuità terapeutica (pochi pazienti cambiano tipo di farmaco), risultato che potrebbe stimolare ulteriori approfondimenti anche nell’ambito dell’efficacia.

Durante il secondo semestre del 2015 abbiamo iniziato il filone di ricerca relativo alla valutazione del guadagno in altezza dei pazienti trattati con ormone somatotropo, che sarà sviluppato nel corso del 2016. L’attenzione è stata posta in particolare sui 357 pazienti resi disponibili dal Registro GH che hanno raggiunto la fine crescita nel 2015 e su di essi si sta ora lavorando alla verifica della qualità e alla completezza dei dati

REGIONE PUGLIA

Maria Cristina Carbonara

Assessorato alla Sanità Sezione, PATP Servizio Politiche del Farmaco ed Emergenza-Urgenza, Regione Puglia, Bari

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

I Centri di riferimento attualmente riconosciuti, secondo i criteri previsti dalla Determinazione dirigenziale n. 165 del 24 maggio 2010 (2) sono 23, distribuiti su tutto il territorio regionale, di questi 13 sono Centri di Pediatria.

La Regione Puglia ha ritenuto opportuno rivedere i requisiti richiesti per l'autorizzazione dei centri prescrittori, alla luce del Patto per la Salute per gli anni 2010-2012, che all'art. 6, comma 5, ha individuato il DRG 301- MD 10-tipologia Medica, "Malattie endocrine senza CC" quale DRG ad alto rischio di non appropriatezza in regime di degenza ordinaria e, quindi, trasferibile in regime ambulatoriale, opportunamente recepito con DGR n. 1202/2014.

Infatti, con determinazione n. 250 del 22 luglio 2015 "Modifica dei criteri di individuazione dei Centri di prescrizione dell'Ormone Somatotropo GH", ha dato facoltà anche ai Presidi Territoriali di Assistenza (PTA), di cui alla DGR n. 427/2015, di prendere in carico il paziente, fermi restando i requisiti già precedentemente individuati:

- dotazione di specifico laboratorio per analisi ormonali relative alla patologia del deficit di GH:
- i centri per adulti devono assicurare la presenza di almeno uno specialista in endocrinologia o in specializzazioni equipollenti, come previsto dal Decreto Ministeriale 31 gennaio 1998 e suoi aggiornamenti. Il centro deve avere documentata attività clinica assistenziale con in carico almeno 10 pazienti in trattamento con l'ormone della crescita, iscritti nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC):
- i centri per l'età pediatrica-adolescenziale devono assicurare la presenza di uno specialista in pediatria ed endocrinologia o in pediatria con documentata esperienza in endocrinologia pediatrica. Il Centro deve avere una documentata attività clinica assistenziale con in carico almeno quindici pazienti in età pediatrico-adolescenziale in trattamento con l'ormone della crescita, iscritti nel RNAOC.

Inoltre, al fine del monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche, si richiede agli specialisti prescrittori di utilizzare il sistema informativo regionale EDOTTO e di inserire il numero di iscrizione del paziente elaborato dal registro RNAOC nella scheda di eleggibilità del paziente presente sul Sistema Informativo regionale EDOTTO, pena la non prescrivibilità. Il sistema informatico rappresenta un aiuto al lavoro della Commissione e al monitoraggio dei Centri prescrittori.

Nell'anno 2015, la Commissione ha approvato 10 autorizzazioni alla prescrizione su 10 pareri richiesti, di queste solo 3 erano prescrizioni di proseguimento terapeutico.

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

Al fine di rendere immediati i riscontri alle richieste di autorizzazione al trattamento, la Commissione ha ritenuto opportuno utilizzare il canale di posta elettronica semplice. Ogni specialista prescrittore può richiedere l'autorizzazione alla prescrizione dell'ormone della crescita, via e-mail, inviando all'indirizzo della Segreteria della Commissione la propria richiesta corredata dei dati clinici del paziente. Successivamente, la documentazione viene inviata dalla Segreteria ai componenti della Commissione, segue uno scambio di considerazioni e valutazioni tra i componenti della Commissione e, infine, avviene l'invio ufficiale delle considerazioni finali al Centro richiedente per posta elettronica.

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

Bibliografia

1. Regione Puglia. DGR n. 2625 del 28 dicembre 2009: Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita GH e realizzazione registro regionale dell'ormone somatotropo". *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* n. 15, del 25/1/2010.
2. Regione Puglia. Determinazione Dirigenziale Puglia n. 165, 24 maggio 2010: Criteri di individuazione dei Centri di prescrizione dell'ormone Somatotropo (GH).
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.

REGIONE SARDEGNA

Donatella Garau

Assessorato Igiene Sanità ed Assistenza Sociale, Regione Sardegna, Cagliari

La Commissione Regionale prevista dalla Nota 39 dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1) per il monitoraggio del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita o *Growth Hormone*, GH) è stata istituita nella Regione Sardegna nel 2008 con Determinazione n. 375 del 11 giugno 2008 (2) e successivamente modificata con Determinazione n. 185 del 17 febbraio 2012 e n. 228 del 21 marzo 2013.

La Commissione si riunisce tutte le volte che arriva una richiesta per un paziente che necessita di autorizzazione al trattamento, secondo i criteri previsti dalla Nota AIFA 39, o di autorizzazione alla prosecuzione del trattamento.

Nella Regione Sardegna nell’anno 2015 conseguentemente alla modifica della Nota AIFA che ha rivisto le competenze della Commissione, la stessa non è mai stata convocata per mancanza di casi da sottoporre alla valutazione.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
2. Regione Sardegna. Determinazione n. 375 del 11 giugno 2008. Costituzione della Commissione Regionale prevista dalla Nota AIFA 39 “Ormone della crescita” (somatropinia). Disponibile all’indirizzo: https://www.regione.sardegna.it/documenti/1_5_20080613130455.pdf; ultima consultazione 16/12/2016.

REGIONE SICILIA

Daniela Cristina Vitale, Alessandro Oteri, Claudia La Cavera
 Dipartimento Pianificazione Strategica, Assessorato Regionale della Salute della Regione Siciliana,
 Palermo

La Commissione Regionale per la valutazione e l'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita o *Growth Hormone*, GH) è stata istituita con Decreto Assessoriale (DA) 1532 del 29 luglio 2009 ed è costituita da un Componente interno all'Assessorato Regionale della Salute in qualità di presidente e da 4 Componenti identificati tra i clinici presenti in Regione (1). Nel corso degli anni, la Commissione è stata sottoposta a molteplici modifiche, l'ultima delle quali ha previsto la sostituzione del Dr. Costantino Sipione con la Dr.ssa Letizia Ragusa (2).

Nel 2015, è stata ribadita l'obbligatorietà della registrazione dei pazienti nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), in ottemperanza a quanto previsto alla sezione "Sorveglianza" della Nota AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco). Ciò al fine di garantire la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza terapeutica con GH, nonché la rimborsabilità, da parte del Sistema Sanitario Nazionale, delle Specialità Medicinali a base di ormone somatotropo (3).

Descrizione dell'attività valutativa

La Regione Sicilia ha mantenuto i 10 Centri precedentemente identificati per la diagnosi e la prescrizione dei Piani Terapeutici (PT), già previsti nell'allegato 5 del DA n. 804 del 3 maggio 2011 (4). Al fine di consentire le necessarie verifiche delle prescrizioni, favorendo al contempo un'immediata identificazione del prescrittore da parte delle Aziende Sanitarie Provinciali, con il DDG n. 1473 del 31 agosto 2015, è stato aggiornato l'elenco dei clinici abilitati alla prescrizione di farmaci a base di ormone della crescita (5). In ottemperanza a quanto previsto dalla nuova Nota AIFA 39, sono stati elaborati 4 modelli di PT per la prescrizione di ormone somatotropo (6).

In Sicilia, la prescrizione di ormone somatotropo è regolamentata da un provvedimento regolatorio (DA 540 del 2 aprile 2014) volto a promuovere l'utilizzo dei farmaci a minor costo di terapia (7). Sulla base di tale disposizione, il medico prescrittore è tenuto ad impiegare come prima scelta, nel paziente *naïve*, il farmaco biologico o originator a minor costo terapia, apponendo sul PT l'eventuale motivazione a supporto della scelta di una Specialità Medicinale a maggior costo terapia.

Dal 2014 la dispensazione dell'ormone somatotropo avviene attraverso la Distribuzione Per Conto, tramite il canale delle farmacie private convenzionate.

Descrizione dell'attività autorizzativa

La valutazione delle istanze avviene tramite scambio di e-mail tra i componenti della Commissione. Tale procedura garantisce un tempestivo rilascio del parere.

Nel corso del 2015, a seguito delle disposizioni previste dalla nuova Nota AIFA 39, è stata osservata, rispetto agli anni precedenti, una notevole riduzione delle istanze da sottoporre a valutazione della Commissione. In particolare, sono state trasmesse alla Commissione 7 richieste di trattamento con ormone della crescita delle quali 5 per Sindrome di Noonan, che hanno ricevuto parere favorevole, mentre 2 istanze, una per bassa statura idiopatica e una per Sindrome di Prader-Willi-like, non sono state autorizzate in quanto necessitavano di ulteriori approfondimenti.

Bibliografia

1. Regione Siciliana. Decreto Assessoriale n. 1532 del 29 luglio 2009 recante: “Costituzione della Commissione Regionale dell’ormone della crescita”. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* n. 41 del 4/9/2009.
2. Regione Siciliana. Decreto Assessoriale n. 1474 del 31 agosto 2015 recante: “Decreto modifica Commissione Regionale dell’Ormone della Crescita”. Disponibile all’indirizzo: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Decreti/PIR_Decreti2015/PIR_Decretiassessorialianno2015/1474.pdf ; ultima consultazione 16/12/2016.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
4. Regione Siciliana. Decreto Assessoriale n. 804 del 3 maggio 2011 recante: “Rete regionale dei centri prescrittori”. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* n. 42 del 7/10/2011.
5. Regione Siciliana. Decreto del 31 agosto 2015 recante: “Aggiornamento dell’elenco dei clinici prescrittori di farmaci a base di ormone della crescita”. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* n. 38 del 18/9/2015.
6. Regione Siciliana - Assessorato della Salute. Circolare n. 6 del 25 giugno 2015 recante: “Piani terapeutici per la prescrizione dei medicinali a base di ormone somatotropo ai sensi della Nota AIFA 39 di cui alla Determinazione n. 616/14”: Disponibile all’indirizzo: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Circolari/circ%206%20del%2025%20giu%202015.pdf; ultima consultazione 16/12/2016.
7. Regione Siciliana. Decreto Assessoriale n. 540 del 2 aprile 2014 recante: “Misure volte a promuovere l’utilizzo dei farmaci Originatori o Biosimilari a minor costo di terapia”. Disponibile all’indirizzo: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Decreti/PIR_Decreti2014/PIR_Provvedimentiorganiindirizzopolitico/Decreto%20sull'utilizzo%20dei%20farmaci%20biosimilari.pdf ; ultima consultazione 16/12/2016.

REGIONE TOSCANA

Maria Laura De Feo (a), Daniele Barbaro (b), Rossella Nassi (c), Giuseppe Saggese (d),
Giuseppe Scarinci (e), Salvatore Seminara (f)

(a) UOSD Diabetologia-Endocrinologia USL Centro, Empoli

(b) Sezione Malattie Metaboliche USL 6, Livorno

(c) Endocrinologia, Ospedale S. Donato, USL 8, Arezzo

(d) Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Settore Scientifico Disciplinare Pediatria Generale e Specialistica, AOU Pisa

(e) Clinica Pediatrica, UOS Citogenetica Prenatale, AOU Siena

I membri della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (GH, *Growth Hormone* o ormone somatotropo), sono stati nominati con decreto 3108 del 22 luglio 2014 (1). La Commissione si riunisce con cadenza bimestrale, e in aggiunta per motivazioni di urgenza/necessità.

Sono tuttora validi i criteri e le modalità per la valutazione dei Centri di riferimento abilitati alla prescrizione dell'ormone somatotropo e i requisiti minimi per la loro individuazione, come definiti dalla Commissione Regionale, per cui i Centri accreditati alla prescrizione del GH nella Regione Toscana con Deliberazione n. 712 del 25 agosto 2014 sono 10, con 17 Unità Operative (2, 3).

Attività valutativa

Con lo scopo di migliorare le problematiche legate a disinformazione e inappropriata applicazione delle indicazioni della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in modo da garantire risposte adeguate alle richieste dei pazienti, è stato predisposto dalla Commissione un opuscolo informativo. L'opuscolo, in cui sono specificate le linee-guida regionali elaborate in base alle indicazioni della Nota AIFA 39, è stato approvato e distribuito dalla Regione Toscana alle Aziende Sanitarie responsabili per la diffusione ai medici di medicina generale e ai pediatri di libera scelta.

Attività autorizzativa

Nell'anno 2015 la Commissione ha approvato il trattamento con GH in undici casi in età evolutiva; per sei casi presentati per la valutazione sono state invece richieste ulteriori indagini, e programmata successiva rivalutazione (Tabella 1).

Tabella 1. Autorizzazione al trattamento con ormone della crescita con parere positivo, in casi non conformi ai requisiti della Nota AIFA 39 in regione Toscana nell'anno 2015

| Tipologia di bassa statura | n. |
|--|----|
| Bassa statura idiopatica con grave auxopatia | 8 |
| Grave auxopatia in sindrome genetica | 3 |

Bibliografia

1. Regione Toscana. Decreto n. 3018, 22 luglio 2014. Sostituzione dei componenti della “Commissione Regionale preposta alla valutazione e autorizzazione della terapia nonché della sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell’appropriatezza del trattamento con GH (ormone somatotropo)”.
2. Regione Toscana. Giunta Regionale - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatezza. Prot. n. AOOGR/123691/Q.090.45.10 del 15 maggio 2014. Individuazione Centri Nota AIFA 39.
3. Regione Toscana. Deliberazione n. 712, 25 agosto 2014. Individuazione dei Centri di Riferimento Regionali abilitati alla prescrizione dell’ormone somatotropo GH di cui alla Nota AIFA 39. *Bollettino Ufficiale della Regione Toscana* n. 35 del 3 settembre 2014.

PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

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

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

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

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

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

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

Attività valutativa

La principale attività della Commissione è la valutazione dell'appropriatezza del trattamento con GH dei cittadini della PA di Trento, che viene effettuata principalmente tramite i Piani terapeutici pervenuti al Servizio farmaceutico sia dai centri prescrittori provinciali che extra-provinciali. Grazie al nuovo format adottato nel 2014, i Piani terapeutici compilati dai centri autorizzati sul territorio della PA di Trento riportano la diagnosi differenziale dettagliata relativa a tutte le indicazioni contenute nella Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Nel 2015, a carico del Servizio Sanitario Provinciale (SSP) sono stati trattati con GH 140 soggetti, il 26% dei quali è seguito da centri extra-provinciali, soprattutto della PA di Bolzano, per ragioni di contiguità territoriale.

Dal punto di vista epidemiologico, prevalgono i soggetti con deficit di GH nell'età evolutiva (85% del totale). Si segnalano due casi di SGA (*Small for Gestational Age*), 5 casi di sindrome di Turner, 2 casi di sindrome di Prader-Willi, un caso di alterata funzione del gene SHOX (*Short stature Homeobox-containing*), sindrome di Leri Weill. Per quanto riguarda l'età adulta, si segnalano 8 casi in trattamento per ipopituitarismo, di cui 5 idiopatico e 3 post-chirurgico. La Commissione sta valutando un caso che presenta statura < -3 DS con normale secrezione di GH. Nessuna richiesta di autorizzazione è invece pervenuta relativamente a utilizzi di GH *off-label*, vale a dire non compresi nelle indicazioni contenute nella Nota AIFA 39.

Il 20% dei pazienti trentini risulta in trattamento con GH biosimilare. L'erogazione di somatropina avviene tramite distribuzione diretta, in confezione ospedaliera, sia da parte delle strutture ospedaliere, dopo visita ambulatoriale, che tramite la distribuzione per conto.

Proposte per il miglioramento dell'appropriatezza

Nel 2014 la Commissione ha predisposto e validato un *template* di piano terapeutico riportato nel *Rapporto ISTISAN 15/31* (1) da utilizzare da parte dei due centri autorizzati alla prescrizione sul territorio provinciale: UO di Pediatria e UO di Medicina interna dell'Ospedale

S. Chiara di Trento. Il *template* riporta tutte le indicazioni rimborsate del GH e si ritiene possa essere un utile strumento per analizzare la composizione della popolazione trattata dal punto di vista epidemiologico e per valutare l'appropriatezza di trattamento.

Bibliografia

1. Roni R, Polverino A, *et al.* Provincia autonoma di Trento. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita* (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/31). p. 86-8.

REGIONE UMBRIA

Daniela Galeazzi (a), Mariangela Rossi (b)

(a) Commissione Endocrinologia Pediatrica RETE Materno Infantile e per l'età evolutiva, Ospedale di Narni

(b) Sezione Assistenza Farmaceutica e Integrativa, Perugia

Nel corso del 2015 la Commissione Regionale GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo) non ha modificato le figure di riferimento, sebbene vi sia stato un *turnover* di alcuni Componenti per raggiunto trattamento di quiescenza. Fanno parte della Commissione Regionale il Dirigente del Servizio Programmazione socio-sanitaria dell'assistenza distrettuale della Regione, con funzioni di Coordinatore, gli Specialisti prescrittori appartenenti ai 5 centri autorizzati dalla Regione (quattro nelle Aziende Ospedaliere di Perugia e Terni e un centro nella Azienda USL Umbria 2), 2 Rappresentanti della Pediatria di Libera Scelta (PLS) e il Responsabile Regionale della Sezione Assistenza Farmaceutica e integrativa.

A seguito delle modifiche introdotte alla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* il 5 luglio 2014 (1), la Commissione ha provveduto ad aggiornare il documento che regola la sua attività, con particolare riguardo a:

- modalità delle richieste da inviare alla Commissione GH;
- criteri con cui la Commissione autorizza al trattamento con GH i "soggetti con bassa statura ma con normale secrezione di GH";
- consenso informato per i soggetti che si sottopongono a trattamento con GH autorizzato dalla Commissione GH e considerato *off-label*.

Tali criteri sono stati ulteriormente rivisti a seguito della pubblicazione del documento congiunto del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) "A supporto delle attività delle Commissioni Regionali per il GH: Dati dalla letteratura scientifica", elaborato dalle Società scientifiche coinvolte nella tematica del trattamento con ormone della crescita insieme all'Istituto Superiore di Sanità (2).

Nel caso della bassa statura idiopatica, il documento del RNAOC propone una statura ≤ -3 DS mentre il parametro deciso dalla Commissione è di $-2,25$ DS; per il resto i criteri sono simili. È stato pertanto deciso, per coerenza e uniformità di trattamento rispetto ai casi in precedenza autorizzati, di continuare a basarsi sui criteri già stabiliti dalla Commissione.

La Commissione non aveva invece stabilito criteri per le Sindromi Genetiche e per le displasie scheletriche in quanto fino a qualche anno fa non c'erano evidenze. Sono stati quindi recepiti i criteri stabiliti nel documento del RNAOC.

Nell'anno 2015 la Commissione Regionale GH si è riunita due volte per esaminare tre richieste di trattamento riferibili a bassa statura idiopatica, due delle quali sono state autorizzate.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
2. Pricci F, Panei P, Borraccino A, Cavallo F, Ravaglia A, Cappa M, Garofalo P, Aimaretti G, Colao A, Ghigo E, Lombardi G, Bona G, Buzi F, Loche S, Maghnie M, Mazzanti L, Bernasconi S, Boscherini B, Cianfarani S, Saggese G. A supporto delle attività delle commissioni regionali per il

GH: dati dalla letteratura scientifica. Documento congiunto. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2014)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/31). p. 7-17.

REGIONE VALLE D'AOSTA

Jessica Diemoz

Struttura Sanità ospedaliera territoriale e gestione del personale sanitario, Dipartimento sanità, Salute e Politiche Sociali, Aosta

Per quanto riguarda la Regione autonoma Valle d'Aosta si conferma, quanto riportato nel *Rapporto ISTISAN 15/31* (1): considerato che il territorio di competenza dell'unica Azienda USL (con un unico presidio ospedaliero) coincide con quello della Regione e il numero esiguo di casi in trattamento, la struttura complessa "Medicina Interna" del suddetto Presidio è stata individuata quale centro prescrittore dell'ormone della crescita (GH, *Growth Hormone*) (2) e non si è ritenuto opportuno istituire una Commissione Regionale per il GH.

La prescrizione del GH avviene secondo le limitazioni previste dalla Nota 39 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), sulla base di un piano terapeutico redatto dalla suddetta Struttura complessa. L'atto di autorizzazione del centro è il provvedimento dirigenziale n. 2550 del 7 luglio 2015 recante "Approvazione dell'elenco aggiornato dei medicinali per i quali l'acquisizione a carico del Servizio sanitario regionale è subordinata alla formulazione di un piano terapeutico con individuazione dei centri prescrittori ai sensi della Legge n. 425 del 8 agosto 1996" (3).

Bibliografia

1. Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita* (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/31).
2. Agazio E, Pricci F. Criteri regionali di accreditamento dei Centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita* (2014). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/31). p.29-48.
3. Regione Autonoma Valle d'Aosta. Provvedimento Dirigenziale n. 2550 del 7 luglio 2015. Approvazione dell'elenco aggiornato dei medicinali per i quali l'acquisizione a carico del servizio sanitario regionale è subordinata alla formulazione di un piano terapeutico con individuazione dei Centri prescrittori ai sensi della Legge n. 425 del 8 agosto 1996. Disponibile all'indirizzo: <http://www.regione.vda.it/amministrazione/atti/documento.aspx?vis=vis&tipo=d&id=49145>; ultima consultazione 16/12/2016.

REGIONE VENETO

Marika Torbol (a), Margherita Andretta (a), Nella Augusta Greggio (b), Francesca Naccari (c), Cinzia Minichiello (c), Sara Barbieri (c), Monica Mazzucato (c), Paola Facchin (c), Giovanna Scroccaro (d)

(a) *Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione Veneto, Venezia*

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

(c) *Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Regione Veneto, Venezia*

(d) *Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici, Regione Veneto, Venezia*

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH, o ormone somatotropo) è stata istituita con Delibera Giunta Regionale n. 2170 dell'8 agosto 2008 (1).

Con Decreto del Dirigente del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici n. 8 del 10 marzo 2015 (2), la suddetta Commissione è stata rinnovata nei suoi componenti, che risultano essere:

- Dott.ssa Giovanna Scroccaro-Responsabile del Settore regionale Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici (Presidente);
- Dott.ssa Nella Augusta Greggio-Dirigente Medico presso il Dipartimento ad Attività Integrata (DAI) per la salute della donna e del bambino dell'Azienda Ospedaliera (AO) Università di Padova (pediatra endocrinologo);
- Dott. Roberto Castello-Direttore dell'Unità Operativa Complessa (UOC) di Medicina generale e sezione di decisione clinica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) di Verona (endocrinologo dell'adulto);
- Prof.ssa Paola Facchin, Responsabile del Coordinamento Regionale per le Malattie Rare (esperto di epidemiologia sanitaria);
- Dott.ssa Susanna Zardo, Direttore dell'UOC, Farmacia Territoriale dell'Azienda Unità Locale Socio-Sanitaria (ULSS) 12 "Veneziana" (farmacista operante presso i Servizi Farmaceutici Territoriali).

Le funzioni di Segreteria sono in capo al Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici, che si avvale del supporto tecnico-scientifico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco.

Attività valutativa

Con DGR n. 754 del 14 maggio 2015 (3) la Giunta regionale ha provveduto al rinnovo dei Centri autorizzati alla prescrizione di GH (Tabella 1) già autorizzati con DGR n. 641 del 7 maggio 2013 (4), in adempimento a quanto previsto dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). I criteri per l'individuazione dei Centri prescrittori di GH in età adulta sono stati i seguenti: almeno 10 pazienti in terapia nell'ultimo anno e presenza nell'organico di uno specialista endocrinologo.

Relativamente ai centri prescrittori di terapia in età pediatrica non sono stati confermati quelli che non hanno trattato pazienti nell'ultimo anno.

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

| Azienda Sanitaria | Struttura autorizzata | Sede |
|---------------------------|--|-----------------------------------|
| Adulti | | |
| ULSS 3 Bassano del Grappa | Medicina interna (DH e Day Service Endocrinologico) | Bassano del Grappa |
| ULSS 8 Asolo | Medicina interna (spec. endocrinologo) | Castelfranco Veneto, Montebelluna |
| ULSS 9 Treviso | Medicina (spec. endocrinologo) | Treviso, Oderzo |
| ULSS 15 Alta Padovana | Medicina interna (spec. endocrinologo) | Cittadella |
| AO Padova | UOC Medicina dello sport (spec. endocrinologo) | Padova |
| | Clinica medica 3 (spec. endocrinologo) | Padova |
| AOUI Verona | Endocrinologia | Padova |
| | UOC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metabolismo | Verona |
| | UOC Medicina Generale e Sezione Decisione Clinica | Verona |
| | UOC Medicina Generale e Malattie Aterotrombotiche e Degenerative (spec. endocrinologo) | Verona |
| Età evolutiva | | |
| ULSS 12 Venezia | Pediatria (spec. endocrinologo) | Mestre |
| AO Padova | Endocrinologia pediatrica | Padova |
| AOUI Verona | Pediatria (spec. endocrinologo) | Verona |

A seguito della revisione, dunque, sono stati esclusi dell'elenco dei Centri prescrittori di GH già autorizzati 6 Centri per l'età adulta e 1 per l'età pediatrica. Contestualmente sono stati autorizzati 2 nuovi Centri per l'età adulta.

Dal 1° gennaio 2015 la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale e la dispensazione del GH avvengono esclusivamente attraverso l'applicativo regionale informatizzato, attivato con DGR n. 248 dell'11 marzo 2014 (5), il cui sviluppo, gestione e manutenzione sono stati affidati al Coordinamento Regionale per le Malattie Rare. Allo scopo di attuare una corretta sorveglianza epidemiologica, l'erogazione avviene tramite la distribuzione diretta, inserendo nell'applicativo i dati relativi alla dispensazione.

L'applicativo permette la condivisione della cartella clinica del paziente tra il Centro prescrittore, il Centro periferico individuato per seguire il follow-up, la Commissione Regionale del GH, nonché il Distretto, la Farmacia ospedaliera e/o territoriale dell'Azienda ULSS di residenza del paziente, attraverso cui avviene la distribuzione del farmaco.

In caso di pazienti residenti o domiciliati nella Regione Veneto, in possesso di un piano terapeutico cartaceo per il GH redatto da un Centro autorizzato extra-Regione, sono stati individuati in ciascuna Azienda ULSS i referenti incaricati di inserire nell'applicativo regionale i dati contenuti nel piano terapeutico cartaceo e di erogare il farmaco.

Complessivamente, sono 669 gli utenti abilitati ad accedere a tale sistema informativo regionale, ovvero: 54 medici appartenenti ai Centri autorizzati alla prescrizione di GH; 15 medici appartenenti ai Centri individuati per la gestione del follow-up del paziente; 442 medici operanti nei Distretti delle Aziende ULSS regionali; 152 farmacisti appartenenti a Farmacie ospedaliere e/o territoriali delle Aziende ULSS, coinvolti nell'approvvigionamento e nella dispensazione del GH; 6 componenti della Commissione Regionale valutativa GH e della segreteria.

Al 31 dicembre 2015 i pazienti con almeno una prescrizione di GH inseriti nell'applicativo regionale informatizzato sono 911; 112 pazienti hanno una diagnosi di malattia rara di cui al Decreto Ministeriale (DM) 279/2001 (Sindrome di Turner, Sindrome di Prader-Willi, ecc.), 799 una diagnosi di altra patologia non rara.

Il 64% dei soggetti che ha ricevuto la terapia con l'ormone della crescita si colloca nella fascia di età pediatrica.

L'analisi delle diagnosi effettuate evidenzia che per la maggior parte si tratta di pazienti con diagnosi di deficit congenito di GH (n=288), di ipopituitarismo idiopatico (n=136) e di deficit di GH secondario a neoplasia (n=94). Nell'ambito delle patologie rare di cui al DM 279/2001, la sindrome di Turner (n=46) e la sindrome di Prader-Willi (n=28) sono le diagnosi più rappresentate.

L'analisi delle prescrizioni evidenzia che il prodotto maggiormente prescritto è Humatrope, che copre il 23% del totale delle prescrizioni, seguono Genotropin Mini e Norditropin, scelti dagli specialisti nel 18% e nel 17% dei casi, rispettivamente. Il farmaco biosimilare Omnitrope risulta collocarsi al quarto posto, rappresentando il 14% delle prescrizioni, in linea con le raccomandazioni regionali che privilegiano l'uso dei biosimilari e più in generale dei prodotti con costo per mg inferiore a 20 €.

A livello regionale la spesa per GH nell'anno 2015 è stata di circa 3,7 milioni di € (-12% rispetto al 2014).

Dall'effettiva entrata a regime dell'applicativo informatizzato del GH, si è osservata una importante riduzione della spesa per il farmaco, a conferma che tale strumento, oltre a garantire appropriatezza prescrittiva e il trattamento a chi ne abbisogna, assicura il contenimento della spesa.

Attività autorizzativa

La prescrizione, autorizzazione e dispensazione di GH in caso di uso *off-label* avviene sempre attraverso l'applicativo regionale informatizzato. Le richieste vengono valutate dalla Commissione Regionale entro massimo 30 giorni. Lo stato della valutazione, l'esito e i motivi che hanno condotto a tale esito possono essere visualizzati direttamente nell'applicativo dal medico prescrittore, nonché dagli utenti abilitati del Distretto, della Farmacia ospedaliera e/o territoriale dell'Azienda ULSS di residenza attraverso cui avviene la distribuzione del farmaco.

Nel 2015 sono state valutate e autorizzate 29 richieste di trattamento, il cui dettaglio è riportato in Tabella 2.

Tabella 2. Autorizzazioni al trattamento con GH in caso di uso *off-label* in Regione Veneto nell'anno 2015

| Diagnosi | Soggetti (n.) |
|---|---------------|
| Bassa statura idiopatica | 14 |
| Deficit congenito di GH | 5 |
| Deficit di GH secondario ad altra patologia | 3 |
| SGA (<i>Small for Gestational Age</i>) | 2 |
| Silver-Russel | 2 |
| Cistinosi | 1 |
| Pubertà precoce | 1 |
| Sindromi da duplicazione/deficienza cromosomica | 1 |

Bibliografia

1. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 2170 del 08/08/2008 “Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell’appropriatezza del trattamento con ormone della crescita”. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* n. 77 del 16 settembre 2008.
2. Regione Veneto. Decreto del Dirigente del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici n. 8 del 10/03/2015 “Rinnovo della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell’appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita”. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* - Supplemento al n. 42 del 28 aprile 2015.
3. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 754 del 14/05/2015 “Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico ed approvazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci con PT”. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* n. 52 del 26 maggio 2015.
4. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 641 del 07/05/2013 “Elenco dei Centri Prescrittori per l’impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione del Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo”. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* n. 45 del 28 maggio 2013.
5. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 248 del 11/03/2014 “Attivazione dell’applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, la dispensazione e il monitoraggio dell’ormone della crescita (GH)”. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* n. 32 del 21 marzo 2014.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di maggio 2017, 2° Suppl.*

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

Roma, maggio 2017