

DETERMINAZIONE 26 novembre 2009

**Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determinazione del 22 settembre 2009**

*NOTA 39 AIFA Ormone della crescita (somatotropina)*

**ALLEGATO 1**

*La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:*

**Età evolutiva**

- bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico - auxologici e di laboratorio:

**I: Parametri clinico - auxologici:**

a) statura < -3DS oppure statura < -2DS e velocità di crescita/anno < -1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità;

*oppure*

b) velocità di crescita/anno < -2DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS);

*oppure*

c) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto II;

e

**II: Parametri di laboratorio:**

a) risposta di GH < 10 µg/L a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti (la risposta ad un solo test farmacologico >10 µg/L esclude la diagnosi di deficit di GH);

*oppure*

b) risposta di GH < 20 µg/L nel caso uno dei due test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH +piridostigmina

### **Altre condizioni dove il trattamento con rGH viene concesso in età pediatrica:**

- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;
- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
- soggetti prepuberi affetti dalla sindrome di Prader Willi (PWS), geneticamente dimostrata, con Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) $<95^{\circ}$ , normale funzionalità respiratoria, non affetti da sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno.
- Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA - Small for Gestational Age) con età uguale o superiore a 4 anni.

Per poter accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:

- peso alla nascita nei nati singoli uguale o inferiore a  $-2$  DS ( $< 3^{\circ}$  centile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di Gagliardi (L. Gagliardi et Al. "Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale" Riv. Ital. Pediatr. (IJP) 1999; 25: 159-169) e comunque inferiore a 2500 gr.
- età al momento della proposta di somministrazione del GH uguale o superiore ai 4 anni;
- statura inferiore o uguale a  $-2.5$  DS e velocità di crescita inferiore al  $50^{\circ}$  centile.
- Autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Considerando la relativa limitata esperienza del trattamento con GH negli SGA in Italia, l'autorizzazione al trattamento con rGH in soggetti SGA è concessa per 2 anni previa verifica ed autorizzazione da parte delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH appartenenti alla residenza del paziente. Dopo 2 anni di terapia, il proseguimento terapeutico potrà essere nuovamente autorizzato dalle Commissioni Regionali dopo una verifica dei risultati clinici ottenuti nel periodo di trattamento.

In caso di mancata istituzione della commissione regionale, la proposta al trattamento con GH da parte del centro prescrittore dovrà essere indirizzata alla Commissione preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH presso l'Istituto Superiore di Sanità, che dovrà dare una risposta al centro prescrittore entro giorni trenta dal ricevimento della richiesta.

### **Età di transizione**

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

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

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

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

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

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

- risposta di GH  $<6 \mu\text{g/L}$  dopo ipoglicemia insulinica (ITT);  
oppure
- risposta di GH  $<19 \mu\text{g/L}$  dopo test farmacologico con GHRH + Arginina.

### **Età adulta**

E' indicata la terapia con rGH in soggetti adulti, di età superiore a 25 anni, con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica  $<3 \mu\text{g/L}$  o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, nei casi di:

- a) ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);
- b) ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari.

### **Background**

#### ***Età evolutiva***

In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), la terapia può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH in base alle più recenti acquisizioni scientifiche in materia.

Per il monitoraggio della prescrizione è necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni d'età, che è stimabile, in base ai dati della letteratura scientifica internazionale degli ultimi 20 anni, in 1:2000 (tasso di esposizione al trattamento). Va, inoltre, tenuto conto che la coorte dei soggetti affetti dalle principali patologie per cui è indicata la terapia con GH è sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio.

### ***Età adulta***

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualità di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari. In particolare, è stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalità da cause cardiovascolari. Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta  $< 3 \mu\text{g/L}$  dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del SNC, età avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati con limiti di normalità appropriati alla loro potenza.

Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH è dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH  $< 9 \mu\text{g/L}$ . Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

### **Evidenze disponibili**

In base alle evidenze della letteratura, alla approvazione da parte di FDA ed EMEA ed alla luce del documento della consensus conference ad hoc (J Clin Endocrinol Metab 92: 804–810, 2007), si ritiene opportuno inserire in fascia A l'indicazione al trattamento con GH nei bambini nati SGA sotto supervisione delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

### **Particolari avvertenze**

L'Istituto Superiore di Sanità si fa carico della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (GH) in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Tali commissioni sono preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello locale e a tal fine hanno libero accesso ai dati relativi ai residenti della propria regione. La compilazione del Registro da parte dei Centri prescrittori è necessaria ed indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto Superiore di Sanità provvederà a redigere un

rapporto e ad inviarlo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità.

## **Bibliografia**

1. Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:252-8.
2. Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. *J Endocrinol Invest* 2003;26:54-63.
3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
4. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3990-3.
5. Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone *Ped Research* 2005;57: 216-222.
6. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004;363:1977-87.
7. L. Gagliardi, F. Macagno, D. Pedrotti, M. Coraiola, R. Furlan, L. Agostinis, S. Milani "Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale" *Riv. Ital. Pediatr. (IJP)* 1999; 25: 159-169.
8. Hoffman DM, et al. Diagnosis of Growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994; 344: 482-3.
9. Lissett CA, et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 551-7.
10. Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest* 2004;27:496-
11. Rosilio M et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End* 2005; 152: 835-843
12. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:323-41.
13. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2005 Feb;152(2):165-70. Review.
14. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy

of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology*, 2005;152:589-96.

15. 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. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. *Eur J Endocrinol*. 2007 Dec;157(6):695-700.
16. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. *Eur J Endocrinol*. 2007 Dec;157(6):701-8.
17. Diagnosis of adult GH deficiency. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. *Growth Horm IGF Res*. 2008 Feb;18(1):1-16. Epub 2007 Sep 4. Review.
18. Human growth hormone for the treatment growth failure in children (review), National Institute of Clinical Excellence (NICE), Maggio 2002 (<http://www.nice.org.uk/Guidance/TA42#summary> , accesso verificato in data 31/03/09)509.