

Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci

NOTA 39 AIFA *Ormone della crescita (somatotropina)*

La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, 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.** 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 b
e
- II.** a) risposta di GH < 10 µg/L ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti
oppure
b) risposta di GH < 20 µg/L nel caso uno dei 2 test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina
oppure
c) secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne < 3 µg/L in presenza di normale risposta ai test farmacologici e valori di IGF1 < -2 DS

- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata
- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica
- sindrome di Prader Willi in soggetti prepuberi

Età adulta

- soggetti con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica <3mg/L o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, per:

- 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.

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.

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

La nota attualmente in vigore è stata formulata circa due anni fa. Rispetto ad allora non sono stati prodotti dati scientifici tali da supportare un cambiamento del testo della nota vigente. In particolare, per quanto riguarda l'uso del GH in neonati SGA non ci sono dati tali da permettere di prendere in considerazione questa indicazione. La FDA ha ammesso l'uso del GH in bambini SGA, tuttavia la numerosità degli studi è troppo piccola per una valutazione di efficacia solida, anche utilizzando tecniche di analisi bayesiane. Inoltre il follow-up di questi pazienti è troppo breve rispetto alla storia naturale della malattia. La velocità di crescita, infatti, rappresenta un end point intermedio da cui non è possibile inferire l'outcome finale della statura. Gli studi che valutano la statura finale presentano forti carenze metodologiche. Uno studio è su 35 soggetti di cui 18 sono persi al follow up. Un altro studio arruola 114 bambini nel gruppo in trattamento e 34 in quello non trattato. L'analisi viene condotta solo su 77 trattati e su tutti i 34 non trattati: vengono esclusi dall'analisi i cattivi responders, quelli con bassa compliance, con malattie concomitanti e i trattati con GnRH analoghi. La statura finale del gruppo non trattato è -2 DS (+0.8) e quella del gruppo trattato $-1,4 \text{ DS (+1.4)}$. La differenza tra i due gruppi non è statisticamente significativa, anche se nello studio citato il confronto non viene fatto. Giova ricordare che circa venti anni orsono venne proposta e praticata la terapia con GH in bambini "short normal" cioè di statura $-2,5 \text{ DS}$ con normale produzione di GH endogeno. Questi bambini mostravano un'aumento della velocità di crescita rispetto ai soggetti non trattati. Tuttavia la statura finale dei trattati e dei non trattati risultò essere simile una volta raggiunta la pubertà. Il GH, sostanzialmente, provocava un'espressione anticipata del potenziale di crescita geneticamente determinato.

Particolari avvertenze

L'Istituto Superiore di Sanità si farà carico della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (GH). Il registro nazionale dell'ormone della crescita è uno strumento di sanità pubblica, istituito per garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone. I Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di GH e prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita, avranno accesso al Registro via web, mediante Userid e Password, e immetteranno i dati in tempo reale. 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. Il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone sarà effettuato da Commissioni Regionali che avranno accesso ai dati relativi alla propria regione.