



RAPPORTI ISTISAN 21|26

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

Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia al 2020: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita

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



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia al 2020:
rapporto annuale del Registro Nazionale
degli Assuntori dell'Ormone della Crescita**

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

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

Rapporti ISTISAN
21/26

Istituto Superiore di Sanità

Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia al 2020: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita.

A cura di Flavia Pricci, Elvira Agazio, Marika Villa
2021, iv, 92 p. Rapporti ISTISAN 21/26

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è lo strumento attraverso cui si attua la farmacovigilanza del trattamento con l'ormone della crescita (o somatropina) in Italia. Il registro è stato incluso nel DPCM del 3 marzo 2017 che identifica i sistemi di sorveglianza e i registri nazionali e regionali per attuare la sorveglianza epidemiologica su patologie e trattamenti di rilevanza per la salute pubblica. Il RNAOC è gestito dall'Istituto Superiore di Sanità come stabilito dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con la Nota 39 che regola la rimborsabilità dei farmaci a base di somatropina stabilendone l'appropriatezza prescrittiva. Il registro è stato informatizzato dal 2011 e attualmente raccoglie le segnalazioni di terapia online provenienti dai Centri accreditati di 17 Regioni e 2 province autonome e le informazioni raccolte da database regionali dedicati, a seconda della adesione delle Regioni alla piattaforma RNAOC web. La Nota 39 dell'AIFA prevede la pubblicazione di un rapporto annuale delle attività del RNAOC che, come ogni anno, sono raccolte in questo volume. I contributi comprendono le elaborazioni sui dati raccolti fino al 2020, un aggiornamento sulle recenti modifiche apportate alla Nota AIFA 39 e i contributi delle Commissioni Regionali per il GH, in termini di attività autorizzativa e valutativa.

Parole chiave: Ormone della Crescita; Registro Nazionale; Farmacovigilanza

Istituto Superiore di Sanità

Growth hormone treatment in Italy by 2020: annual report of the National Register of Growth hormone therapy.

Edited by Flavia Pricci, Elvira Agazio, Marika Villa
2021, iv, 92 p. Rapporti ISTISAN 21/26 (in Italian)

The National Register of Growth Hormone therapy (*Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita*, RNAOC) is the regulatory tool to carry on the surveillance on the Growth Hormone (GH) therapy in Italy. Thus, it has been included in the Decree of the President of the Council of Ministers of March 3rd 2017 identifying national and regional surveillance systems and registries to perform epidemiological surveillance on treatments and diseases relevant in public health. Based on the Note #39 by the Italian Medicines Agency (Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA), which regulates the reimbursement of medicinal products containing rGH and their appropriateness of use, the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) is the institution in charge of the national Register and of surveillance activities. As requested by the Note #39, the RNAOC has been computerised since 2011, through a web platform and an e-CRF (Case Report Form), and it currently allows to collect the online reporting of rGH-prescriptions sent by accredited Centres in 17 Italian regions and 2 autonomous provinces. The RNAOC also includes data from independent regional GH-registries other than RNAOC. As the last years, this volume represents the RNAOC annual report, publishing RNAOC activities collected by the end of 2020, and an update about recent changes in the Note #39. The activities of the regional GH-commissions are reported in terms of their authorization and evaluation prerogatives.

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

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

Per informazioni su questo documento scrivere a: mnaoc@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 al 2020: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporti ISTISAN 21/26).

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

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

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti*

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

INDICE

Premessa

Flavia Pricci.....iii

PRIMA PARTE

Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita: nono anno del registro web

Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, Regioni e centri clinici prescrittori

Flavia Pricci, Arianna Valerio, Elvira Agazio, Marika Villa, Daniela Rotondi 3

Segnalazioni di terapia con somatropina alla piattaforma web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita

Flavia Pricci, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Marika Villa, Arianna Valerio 8

Analisi dei dati clinici relativi alle segnalazioni di terapia con somatropina alla piattaforma web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita

Flavia Pricci, Marika Villa, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Arianna Valerio 15

Nota 39: aggiornamento 2020-2021 e sindrome di Noonan

*Marco Cappa, Stefano Cianfarani, Sandro Loche, Mohamad Maghnie, Laura Mazzanti,
Flavia Pricci* 26

SECONDA PARTE

Commissioni Regionali per il GH

Segnalazioni di terapia con somatropina alla piattaforma web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita dalle unità operative regionali

Daniela Rotondi, Flavia Pricci 37

Regione Basilicata

Maria Rosalia Puzo..... 43

Provincia Autonoma di Bolzano

Silvia Longhi, Sarah Rabbiosi, Katia Sangermano 45

Regione Calabria

Giacomo Brancati, Simona Angela Mirarchi, Rita Francesca Scarpelli 46

Regione Campania

Rosamaria Iommelli, Mariangela Mercaldo, Annalisa Di Giorgio, Ugo Trama..... 49

Regione Emilia-Romagna

Ilaria Mazzetti, Anna Maria Marata 51

Regione Friuli Venezia Giulia <i>Gianluca Tornese, Chiara Roni, Erica Zimarelli</i>	54
Regione Lazio <i>Valeria Desiderio, Federica Valentino</i>	55
Regione Lombardia <i>Alba Pilotta, Ida Fortino, Alberto Strada</i>	60
Regione Marche <i>Luigi Patregnani, Andrea Marinozzi, Anna Maria Resta, Adriana Pompilio, Enrica Fabbri, Cristina Angeletti, Valentino Cherubini, Giorgio Arnaldi, Giulio Lucarelli</i>	62
Regione Molise <i>Antonella Lavalle, Giuseppina Trofa, Mariateresa Sisto, Annamaria Macchiaroli, Stefania Falciglia, Antonio Melillo</i>	64
Regione Piemonte <i>Giulia Papotti, Luca Carboni, Laura Poggi</i>	66
Regione Puglia <i>Paolo Stella, Maria Cristina Carbonara, Pietro Leoci, Benedetto Giovanni Pacifico, Vito Montanaro</i>	70
Regione Sardegna <i>Paolo Carta, Enrico Serra, Stefano Ledda, Donatella Garau</i>	75
Regione Sicilia <i>Claudia Minore, Claudia La Cavera, Pasquale Cananzi</i>	77
Regione Toscana <i>Claudio Marinai, Fabiola Del Santo, Rosetta Pansino</i>	79
Provincia Autonoma di Trento <i>Riccardo Roni, Andrea Polverino, Vittoria Cauvin, Dario Livornese</i>	80
Regione Umbria <i>Mariangela Rossi</i>	83
Regione Valle d'Aosta <i>Giulio Doveri, Jacopo Luboz, Claudio Perratone, Alessandra Caci</i>	85
Regione Veneto <i>Cinzia Minichiello, Olivia Basadonna, Monica Mazzucato, Laura Visonà Dalla Pozza, Andrea Vianello, Ema Toto, Laura Guazzarotti, Nella Augusta Greggio, Roberto Castello, Susanna Zardo, Giovanna Scroccaro, Paola Facchin</i>	87

PREMESSA

L'ormone della crescita – *Growth Hormone* (GH), o *recombinant GH* (rGH) – è indicato nel trattamento di patologie piuttosto eterogenee per cause, età di insorgenza e quadro endocrinologico. Il suo uso è infatti previsto sia nella terapia del deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency*, GHD), a insorgenza in età pediatrica e/o in età adulta, sia nella cura di sindromi caratterizzate da livelli normali di GH endogeno, tra le quali ad esempio la sindrome di Turner nelle bambine o la sindrome di Prader-Willi. In tutti questi casi il trattamento è cronico, di durata più o meno estesa, e ciò comporta il dover considerare importanti questioni di sicurezza, oltre che di efficacia e di impatto economico. A queste si aggiungono anche aspetti relativi all'appropriatezza d'uso legati al potenziale uso dopante dei farmaci a base rGH per migliorare le prestazioni sportive. Nonostante l'impiego nella pratica clinica da oltre 30 anni, restano quindi ancora numerosi aspetti di sicurezza, efficacia e appropriatezza d'uso da approfondire e da monitorare a tale scopo.

Al fine di salvaguardare la salute pubblica, di assicurare l'appropriatezza d'uso e allo stesso tempo la sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia è regolamentato da normative dedicate, *in primis* dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) che conferisce all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) l'incarico della farmacovigilanza nazionale sul trattamento con rGH attraverso l'istituzione del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), dal 2011 informatizzato mediante la realizzazione della piattaforma RNAOC web.

Attraverso il RNAOC, l'ISS raccoglie in un database nazionale le segnalazioni di terapia con rGH provenienti dai Centri clinici autorizzati delle Regioni aderenti allo stesso ed elabora le informazioni raccolte ai fini delle attività di farmacovigilanza, in costante collaborazione con le Regioni e i referenti regionali per il GH, e con le società scientifiche coinvolte. Inoltre, da diversi anni, il RNAOC ha avviato anche attività di formazione a distanza con accreditamento ECM (Educazione Continua in Medicina).

Attualmente il RNAOC raccoglie le segnalazioni di terapia da 17 Regioni e 2 Province Autonome mediante la piattaforma RNAOC web e i database delle Regioni che hanno sistemi di gestione locali. In questo modo il RNAOC ha la possibilità di avere un quadro completo del trattamento con l'ormone della crescita in Italia.

Le attività svolte dal RNAOC sono articolate su diversi piani.

La piattaforma web prevede la gestione degli accessi attraverso il continuo aggiornamento dell'accREDITAMENTO dei centri clinici autorizzati alla prescrizione di rGH e degli operatori autorizzati all'accesso al registro web, sulla base di approvazione e integrazione di normative regionali. L'attività di aggiornamento è cruciale per il mantenimento di un sistema che sia capace di rispondere in tempo reale alle esigenze cliniche e amministrative degli utenti, e ciò richiede contatti regolari tra il RNAOC, i referenti regionali e i supervisori delle unità operative.

La scheda online di segnalazione della terapia con somatropina disponibile sulla piattaforma RNAOC web viene aggiornata di pari passo alla normativa vigente – Nota AIFA 39 – e ai farmaci autorizzati.

Le analisi statistiche vengono eseguite su dati validati ovvero dopo controlli di qualità atti ad assicurare la correttezza e l'accuratezza delle informazioni inserite: anche per questa attività è importante un contatto costante con i clinici, i referenti regionali e il supporto informatico al fine di poter apportare le dovute modifiche o integrazioni al sistema di controllo stesso. A questo scopo sono organizzate riunioni web con referenti regionali e responsabili dei centri clinici che hanno coinvolto e coinvolgeranno tutte le Regioni.

La diffusione delle attività del RNAOC avviene attraverso diversi canali mediante i quali è possibile raggiungere i vari interlocutori o utenti interessati: la produzione di un rapporto annuale, pubblicato in un volume dei *Rapporti ISTISAN* e inviato all'AIFA e alla conferenza degli Assessori Regionali alla Salute; l'invio di una newsletter quadrimestrale a tutti gli utenti accreditati al registro, per l'aggiornamento sulle attività del RNAOC, la normativa, le novità scientifiche e gli appuntamenti nell'area della pediatria endocrinologica e l'endocrinologia dell'adulto; la revisione del sito web del RNAOC con informazioni aggiornate nell'ambito della tematica del trattamento con rGH; contatti con i referenti regionali per il GH e i responsabili di centri clinici; le pubblicazioni scientifiche. Inoltre, il RNAOC collabora con le Società Scientifiche per l'elaborazione di documenti scientifici che possano essere resi disponibili agli operatori interessati.

Il presente volume, quindi, raccoglie le attività del Registro Nazionale e delle Commissioni Regionali per il GH, rappresentando il rapporto annuale che il RNAOC invia alle autorità competenti previste dalla Nota dell'AIFA. Questo volume contiene l'analisi dei dati del database nazionale aggiornati all'anno 2020; un documento prodotto con esperti endocrinologi pediatri relativo alla Nota AIFA 39 sulle recenti modifiche apportate nel 2020 e nel 2021, con il riferimento alla estensione delle indicazioni terapeutiche e della rimborsabilità del trattamento con rGH alla sindrome di Noonan e i contributi sulle attività valutative e autorizzative delle Commissioni Regionali per il GH.

Questo volume è il risultato del lavoro di un team multidisciplinare in cui numerose competenze, in campo scientifico, clinico, informatico e tecnico-amministrativo si integrano allo scopo di consentire la gestione del database nazionale.

A tutti va il nostro sentito ringraziamento.

Flavia Pricci
Responsabile Scientifico
Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita
Dipartimento Malattie Cardiovascolari,
Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento
Istituto Superiore di Sanità

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

REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA, REGIONI E CENTRI CLINICI PRESCRITTORI

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

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) raccoglie le segnalazioni di terapia a base di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH; *recombinant GH*, rGH; somatropina) sin dagli anni '80 del secolo scorso presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) su indicazione del Ministero della Salute e dal 2004 su mandato dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

L'AIFA, infatti, regola sia le indicazioni d'uso della somatropina, attraverso le procedure di autorizzazione al commercio, che la sua rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), attraverso la Nota 39, per la quale definisce le diagnosi e i criteri diagnostici basati sulle evidenze scientifiche. La Nota 39 ha, inoltre, ufficializzato dal 2004 l'incarico al registro nazionale RNAOC della sorveglianza epidemiologica del trattamento con rGH nella popolazione italiana (1) e, nell'aggiornamento del 2007, ne ha richiesto l'informatizzazione, ponendo l'iscrizione nello stesso come condizione necessaria alla rimborsabilità da parte dell'SSN (2), confermato negli aggiornamenti successivi (3-6).

L'informatizzazione del registro è stata attuata attraverso la realizzazione di una piattaforma web (RNAOC web), attiva dal 2011, mediante la quale i centri clinici delle Regioni italiane aderenti al registro nazionale inviano online le segnalazioni di terapia a base rGH. Il RNAOC raccoglie anche i dati provenienti dalle Regioni che non aderiscono direttamente alla piattaforma web, ma che con questa comunicano, allo scopo di garantire la sorveglianza epidemiologica su tutto il territorio nazionale.

I dettagli sulla piattaforma web e le procedure di accreditamento sono descritti nei precedenti volumi della serie *Rapporti ISTISAN* dedicati al RNAOC e si possono leggere alla pagina web del sito ISS: <https://www.iss.it/rnaoc>.

Il RNAOC è stato anche incluso nel Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017 che include tutte i registri e le sorveglianze di interesse nazionale (6).

Piattaforma web RNAOC e Regioni

Le Regioni possono decidere autonomamente se aderire o meno al Registro RNAOC web e, in caso di adesione, il referente regionale comunica al RNAOC le strutture cliniche autorizzate dalla Regione alla prescrizione di farmaci a base di somatropina.

L'amministratore della piattaforma provvede, quindi, ad accreditare le strutture indicate, insieme alla creazione di profili di accesso per i medici a queste affiliati e dei referenti regionali coinvolti.

Le strutture corrispondono, in genere, a centri ospedalieri o universitari (es. Ospedale di Xxx), e vengono accreditate come Centri prescrittori. Questi sono organizzati al loro interno in

ambulatori, dipartimenti, *day hospital*, ecc. accreditati presso il registro web come Unità Operative (UO) (es. UOS di Endocrinologia Pediatrica, UO di Endocrinologia, ecc.).

Per ogni UO viene anche accreditato il medico responsabile, indicato dalla Regione, con il profilo di “Supervisore”.

A giugno 2021 aderivano al registro RNAOC web 17 Regioni e le 2 Province Autonome (PA) di Trento e Bolzano, includendo Lazio e Campania che, pur non aderendo alla piattaforma web, segnalano i pazienti, residenti in altre Regioni, in terapia presso i loro centri.

Campania e Veneto dispongono di propri registri regionali dedicati e il Lazio ha attivo il sistema di registrazione online WebCare che comunica direttamente con le farmacie e, come già accennato, segnala al registro RNAOC web solo i pazienti provenienti da altre Regioni. La Regione Piemonte sta attuando una nuova modalità di raccolta delle prescrizioni, la Regione Lombardia ha aderito inizialmente al registro web con 28/39 Centri/UO ma ha poi messo in opera una specifica modalità di presa in carico delle persone affette da malattie croniche (*Chronic Related Group*, CReG) per cui non sono state inserite segnalazioni ma nel 2017 ha deciso di aderire nuovamente alla piattaforma web.

Piattaforma web RNAOC e Centri clinici prescrittori

Le strutture cliniche autorizzate dalle Regioni alla prescrizione di farmaci a base di somatropina e attive a giugno 2021 sono in totale 147 Centri e 208 UO, distribuiti in 17 Regioni e nelle 2 PA di Trento e Bolzano (Tabella 1). I numeri riscontrati per il 2020 non si discostano sostanzialmente da quelli già registrati l’anno precedente, tenendo comunque presente il continuo aggiornamento delle autorizzazioni regionali che può comportare nuovi accreditamenti oppure la revoca di centri non più autorizzati.

Tabella 1. Centri e UO accreditati alla piattaforma web RNAOC a giugno 2021

Regione/PA	Centri (n.)	UO (n.)
Abruzzo	5	9
Basilicata	7	8
Bolzano	1	1
Calabria	10	13
Campania RNAOC	2	2
Emilia-Romagna	18	26
Friuli Venezia Giulia	5	7
Lazio RNAOC	9	13
Liguria	4	5
Lombardia	32	43
Marche	8	14
Molise	3	4
Puglia	16	21
Sardegna	4	7
Sicilia	7	8
Toscana	10	17
Trento	1	2
Umbria	4	7
Valle d'Aosta	1	1
Totale	147	208

In grigio le Regioni che non aderiscono alla piattaforma web del RNAOC ma segnalano i soggetti, residenti in altre Regioni, in cura presso i loro centri

Le Regioni Campania e Lazio, pur avendo un proprio sistema di registrazione delle prescrizioni di farmaci a base somatropina, e quindi pur non aderendo formalmente al registro RNAOC, presentano Centri accreditati alla piattaforma RNAOC web, riportati in Tabella 1, che in tal modo possono inserire nel registro nazionale i pazienti provenienti da altre Regioni.

Piattaforma web RNAOC e Utenti

L'accREDITAMENTO alla piattaforma web di medici e referenti regionali prevede diverse modalità di accesso ai dati in base ai seguenti profili:

- il profilo di “Supervisore” corrisponde al responsabile della UO e può inserire i dati relativi ai pazienti seguiti presso di essa. Il “Supervisore”, inoltre, crea gli “Utenti” all’interno della medesima UO;
- il profilo di “Utente” corrisponde ai clinici e, quindi, può inserire i dati relativi ai pazienti seguiti presso la UO a cui è associato;
- l’“Esaminatore Regionale” può vedere i dati dei pazienti seguiti presso Centri e UO della propria Regione e i dati dei pazienti residenti nella propria Regione seguiti presso Centri di altre Regioni.

I profili di accesso alla piattaforma web RNAOC come “Supervisore”, “Utente” ed “Esaminatore Regionale” a giugno 2021 per le diverse Regioni sono riportati nella Tabella 2.

È importante sottolineare che i pazienti sono legati all’UO e non all’Utente che ne inserisce i dati.

Tabella 2. “Esaminatori” regionali, “Supervisori” e “Utenti”, suddivisi per Regione e PA

Regione/PA	Esaminatori	Supervisori (n.)	Utenti (n.)
Abruzzo	sì	10	5
Basilicata	sì	7	1
Bolzano		1	1
Calabria	sì	14	5
Campania RNAOC	sì	2	1
Emilia-Romagna	sì	28	35
Friuli Venezia Giulia	sì	8	2
Lazio RNAOC		16	9
Liguria	sì	5	8
Lombardia	sì	41	27
Marche	sì	15	11
Molise	sì	4	3
Piemonte		0	0
Puglia	sì	22	23
Sardegna	sì	7	11
Sicilia	sì	7	14
Toscana	sì	29	19
Trento		2	2
Umbria	sì	8	1
Valle d’Aosta		1	2
Veneto	sì	0	0
Totale	16	227	180

In grigio le Regioni che non aderiscono alla piattaforma web del RNAOC

Piattaforma web RNAOC e Commissioni regionali GH

Le Commissioni Regionali per il GH sono state istituite secondo le prescrizioni della Nota AIFA 39 al fine di mettere in atto le procedure di controllo delle prescrizioni a base di somatropina in termini di appropriatezza prescrittiva e di contenimento della spesa farmaceutica.

Attraverso il profilo di “Esaminatore Regionale”, attivato su richiesta, le Regioni hanno accesso al registro RNAOC web: questo consente ai referenti regionali e/o alle Commissioni Regionali GH di accedere ai dati relativi alle prescrizioni di terapia inseriti dai propri Centri prescrittori regionali oppure di visualizzare i pazienti residenti in Regione ma in cura presso centri di altre Regioni, purché queste ultime aderiscano alla piattaforma web.

A giugno 2021 il profilo di “Esaminatore Regionale” risulta attivato in 16 Regioni (*vedi* Tabella 2).

Il profilo di “Esaminatore” consente anche di accedere alle “Statistiche” ovvero alle elaborazioni del conteggio di pazienti e visite, delle diagnosi, delle prescrizioni di somatropina, delle cartelle chiuse e dei pazienti della propria Regione assistiti presso altre Regioni con diagnosi e terapia.

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.

Aggiornamento degli accreditamenti

Al fine di garantire dati affidabili e fruibili in tempo reale, gli accreditamenti alla piattaforma web devono essere aggiornati in modo costante.

I Centri e le UO autorizzati alla prescrizione di rGH vengono regolarmente rivisti e aggiornati dalle Regioni sulla base di criteri, definiti da ogni Regione, che tengono conto di diversi parametri (8).

I nominativi relativi ai profili da “Supervisore” vengono aggiornati in base alle comunicazioni regionali: i responsabili delle UO infatti possono cambiare in seguito a trasferimenti o pensionamenti oppure in conseguenza di modifiche nell’autorizzazione dei Centri o delle UO stesse. Anche gli accessi come “Esaminatore” sono oggetto di aggiornamento continuo in relazione a modifiche indicate dai referenti regionali.

Su richiesta della Regione, l’amministratore RNAOC può, inoltre, disattivare profili di “Supervisore”/“Utente” e/o accreditarli in altri Centri/UO. Il database del registro RNAOC conserva, comunque, tutti i Centri/UO accreditati: anche quando accade che la Regione ne revochi l’autorizzazione, mantiene tutti i dati inseriti. In questi casi, il Centro o la UO vengono semplicemente disattivati e gli utenti connessi non possono più immettere dati.

L’aggiornamento degli accreditamenti è un’attività fondamentale che richiede una interazione costante tra gli attori coinvolti nelle attività del registro e in particolare l’amministratore del RNAOC e i referenti regionali.

Conclusioni

La partecipazione della maggior parte delle Regioni italiane al Registro nazionale RNAOC web permette di avere a disposizione, e di poter trasmettere alle autorità competenti, un insieme di dati e di informazioni sufficientemente completo relativamente alla realtà del trattamento con

l'ormone della crescita in Italia. Resta, tuttavia, una importante criticità in tal senso, legata alle difficoltà di integrare i database delle Regioni non aderenti, prevalentemente dovuta a questioni tecniche (diversità dei campi raccolti, decodifiche non armonizzate, problematiche di condivisione, ecc.).

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004. Revisione delle Note CUF. *Gazzetta Ufficiale n. 259- Suppl. Ordinario n. 162 del 4 novembre 2004.*
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 7 del 10 gennaio 2007.*
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 22 settembre 2009. Modifica, con riferimento alla Nota AIFA 39, alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». *Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 238 del 13 ottobre 2009.*
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 26 novembre 2009. Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determinazione del 22 settembre 2009. *Supplemento ordinario n. 229 alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 286 del 9 dicembre 2009.*
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 270 del 18 novembre 2010.*
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 154 del 5 luglio 2014.*
7. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale n. 109 del 12 maggio 2017.*
8. Agazio E, Pricci F. Criteri regionali per valutare e individuare i Centri autorizzati alla prescrizione di GH: survey delle disposizioni regionali. 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 (2018)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Rapporti ISTISAN 19/25). p. 25-49

SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON SOMATROPINA ALLA PIATTAFORMA WEB DEL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA

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

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) raccoglie le segnalazioni di terapia con ormone della crescita (somatropina; *Growth Hormone*, GH; *recombinant GH*, rGH) in Italia ed è lo strumento attraverso cui si realizza la sorveglianza epidemiologica nazionale relativa a tale trattamento secondo quanto stabilito dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1-5). In quanto tale, il RNAOC è stato anche recentemente incluso nel DPCM del 3 marzo 2017 sui sistemi di sorveglianza disposti dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (6). A partire dal 2011, il RNAOC è stato informatizzato mediante l'attivazione di una piattaforma web (RNAOC web) che ha consentito l'invio online delle segnalazioni di terapia a base somatropina, avviando così la creazione di un database nazionale basato su dati corretti, completi e aderenti alla normativa vigente: una raccolta centralizzata di informazioni relative ai pazienti e al loro trattamento, condotta sulla base di quanto richiesto dalla nota AIFA 39 per le attività di farmacovigilanza. La segnalazione di terapia con somatropina al RNAOC web avviene quindi mediante compilazione di un modulo online, ovvero una cartella clinica elettronica (*electronic Case Report Form*, e-CRF), progettata sulla base dei criteri diagnostici definiti della Nota AIFA 39 (7).

In questa sezione del rapporto vengono presentati i dati relativi alle segnalazioni ricevute attraverso la piattaforma RNAOC web, relativamente ai soggetti in trattamento con somatropina e alle visite a cui vengono sottoposti, fino a dicembre 2020.

Dati nazionali e regionali

A fine 2020 il totale delle segnalazioni di terapia con rGH pervenute al registro RNAOC risultava essere pari a 8271, con 35519 visite spedite, segnalate alla piattaforma web RNAOC dai centri clinici delle Regioni aderenti – 17 Regioni e 2 Province Autonome (PA).

I numeri totali sopraindicati includono anche soggetti e visite registrati prima del 2011, anno di attivazione della piattaforma web, in quanto, anche su richiesta di alcune Regioni, i centri clinici hanno inserito cartelle cosiddette “storiche”.

In Figura 1 è riportato l'andamento negli anni delle segnalazioni di nuovi soggetti in terapia con somatropina e relative visite segnalati alla piattaforma web: a partire dal 2011 si può osservare un generale incremento delle registrazioni raccolte e, negli anni dal 2015 al 2020, una stabilizzazione progressiva delle notifiche che potrebbe ricondursi a una crescente aderenza alla normativa AIFA.

Le segnalazioni dei soggetti e delle relative visite sono state analizzate sulla base delle Regioni dei centri clinici: nella Tabella 1 sono riportati i soggetti che iniziano la terapia con somatropina, cioè i nuovi casi, suddivisi per Regione e per anno, e nella Tabella 2 le visite effettuate presso i centri clinici della Regione nel corso di ogni anno. Si può notare una certa disomogeneità nel numero delle segnalazioni tra le Regioni aderenti alla piattaforma web RNAOC che può essere

attribuita a diversi fattori perlopiù legati all'autonomia decisionale delle Regioni in ambito sanitario e in particolare alla scelta di aderire o meno al registro nazionale.

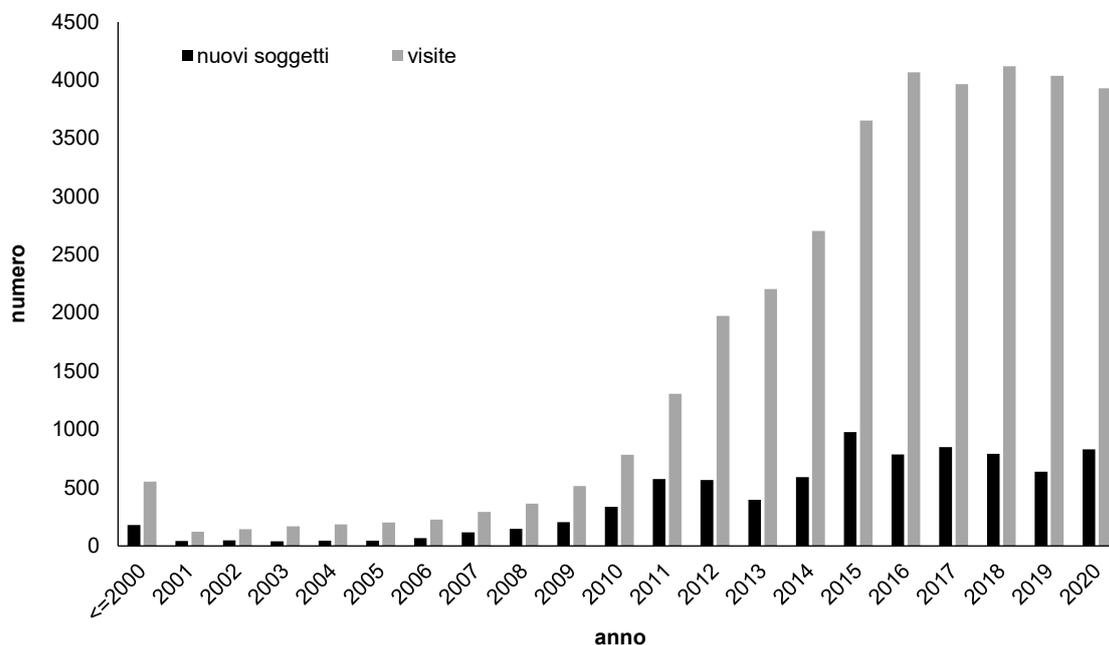


Figura 1. Segnalazioni di terapia con somatropina suddivise in base ai nuovi soggetti in trattamento e alle visite effettuate per anno, come pervenute alla piattaforma web RNAOC fino a dicembre 2020

Tabella 1. Nuovi soggetti in trattamento per anno (o intervallo di anni) suddivisi in base alla Regione del centro prescrittore

Regione	≤2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Totale
Abruzzo	228	68	89	90	73	33	37	34	36	20	12	720
Basilicata	9	44	6			1						60
Calabria	2	2	12	14	9	4	12	18	24	25	16	138
Campania RNAOC	2											2
Emilia-Romagna	91	51	67	31	46	71	69	237	144	162	437	1406
Friuli Venezia Giulia	21	7	5	9	27	17	31	11	41	11	18	198
Lazio RNAOC	12	9	12	14	7	10	8	9	3	1	5	90
Liguria	137	16	4	3	11	4	1		1	1	1	179
Lombardia	55	46	13	3	8	14	117	65	31	49	28	429
Marche	97	67	45	64	131	130	105	66	49	78	44	876
Molise	18	17	25	24	22	6		4	5	1		122
Puglia	364	110	231	78	161	412	216	231	197	191	153	2344
Sardegna	26	34	19	21	19	33	12	19	11	11	4	209
Sicilia	57	18	18	24	60	202	136	108	201	70	99	993
Toscana	33	21	1	2	1							58
Trentino-Alto Adige	14	9	5	9	11	23	33	34	33	7		178
Umbria	109	56	14	10	4	18	8	12	14	12	12	269
Totale	1275	575	566	396	590	978	785	848	790	639	829	8271

In grigio le Regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti residenti in altre Regioni in cura presso i loro centri

Tabella 2. Visite spedite per anno (o intervallo di anni) suddivise in base alla Regione del centro prescrittore

Regione	≤2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	Totale
Abruzzo	394	198	402	571	501	342	288	167	128	88	73	3152
Basilicata	9	60	30	9	6	8	8	6	6	2	1	145
Calabria	2	3	12	14	11	6	21	41	36	29	18	193
Campania RNAOC	4											4
Emilia-Romagna	244	61	97	119	134	280	378	624	845	977	1589	5348
Friuli Venezia Giulia	48	27	15	25	51	120	71	42	150	95	64	708
Lazio RNAOC	18	22	28	15	12	25	31	40	42	35	31	299
Liguria	152	18	4	3	12	19	16	19	14	13	9	279
Lombardia	127	115	122	82	91	93	190	199	187	212	154	1572
Marche	111	83	106	181	568	771	766	725	659	602	497	5069
Molise	37	46	95	128	160	40	16	29	34	30	18	633
Puglia	1686	330	688	679	789	1387	1454	1234	1017	1055	842	11161
Sardegna	30	61	91	118	148	177	159	118	81	78	46	1107
Sicilia	58	29	30	34	82	245	512	570	747	719	553	3579
Toscana	59	44	28	22	21							174
Trentino-Alto Adige	14	9	5	9	11	23	34	48	73	7		233
Umbria	557	201	222	197	107	119	123	104	101	96	36	1863
Totale	3550	1307	1975	2206	2704	3655	4067	3966	4120	4038	3931	35519

In grigio le Regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti, con le rispettive visite, in cura presso i loro centri ma residenti in altre Regioni

Lazio e Campania aderiscono solo parzialmente alla piattaforma web, in quanto dotati di un proprio sistema di raccolta, e segnalano i soggetti, con le rispettive visite, in cura presso i loro centri ma residenti in altre Regioni. L'analisi delle segnalazioni inviate dai singoli Centri e Unità Operative (UO) evidenzia che solo 114 su 208 UO totali accreditate alla piattaforma web RNAOC hanno inviato almeno una segnalazione di terapia entro dicembre 2020 (Tabella 3).

Tabella 3. Centri e Unità Operative accreditati alla piattaforma web RNAOC che hanno inviato almeno una segnalazione entro dicembre 2020, suddivisi in base alla Regione/PA

Regione/PA	Centri con almeno una segnalazione / Centri accreditati (n.)	UO con almeno una segnalazione / UO accreditate (n.)
Abruzzo	5/5	6/9
Basilicata	3/7	3/8
Bolzano	1/1	1/1
Calabria	6/10	6/13
Campania RNAOC	0/2	0/2
Emilia-Romagna	13/18	17/26
Friuli Venezia Giulia	3/5	4/7
Lazio RNAOC	7/9	8/13
Liguria	3/4	3/5
Lombardia	9/32	10/43
Marche	8/8	13/14
Molise	2/3	2/4
Puglia	16/16	21/21
Sardegna	3/4	5/7
Sicilia	7/7	8/8
Toscana	1/10	1/17
Trento	1/1	1/2
Umbria	4/4	5/7
Valle d'Aosta	0/1	0/1
Totale	92/147	114/208

In grigio le Regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti, residenti in altre Regioni, in cura presso i loro centri

Fine o sospensione della terapia con somatropina

La piattaforma web prevede di indicare la fine del trattamento mediante la “chiusura cartella”, esattamente come per una cartella clinica classica, e consente di specificarne la motivazione per “fine trattamento”, per “trasferimento” o per “decesso”.

La data di chiusura della cartella corrisponde a quella del giorno in cui viene effettuata poiché viene inserita automaticamente dal sistema e, dal momento che questo è attivo dal 2011, anno di attivazione della piattaforma web, anche le cartelle “storiche”, inserite con date antecedenti al 2011, riportano date di chiusura dal 2011 in poi.

Nella Tabella 4 sono riportati i dati relativi ai soggetti inseriti nel RNAOC web suddivisi in base alla Regione del centro prescrittore. Per ogni Regione è stata calcolata la percentuale dei nuovi soggetti inseriti nel corso dell’anno 2020 e sono indicate le cartelle chiuse. A dicembre 2020 risultavano chiuse, a partire dal 2011, 1921 cartelle, il che consente di calcolare 6350 pazienti attualmente in terapia.

Tabella 4. Segnalazioni alla piattaforma web RNAOC al 31 dicembre 2020: soggetti in terapia con somatropina, percentuale (%) dei nuovi ingressi in terapia nel 2020 e cartelle chiuse

Regione	Soggetti	Soggetti con inizio terapia nel 2020	Cartelle chiuse	
	(n.)	(%)	(n.)	(%)
Abruzzo	720	1,67	119	16,53
Basilicata	60	0,00	9	15,00
Calabria	138	11,59	0	0
Campania RNAOC	2	0,00	0	0,00
Emilia-Romagna	1406	31,08	117	8,32
Friuli Venezia Giulia	198	9,09	39	19,70
Lazio RNAOC	90	5,56	1	1,11
Liguria	179	0,56	1	0,56
Lombardia	429	6,53	57	13,29
Marche	876	5,02	181	20,66
Molise	122	0,00	0	0
Puglia	2344	6,53	1174	50,09
Sardegna	209	1,91	36	17,22
Sicilia	993	9,97	67	6,75
Toscana	58	0,00	14	24,14
Trentino-Alto Adige	178	0,00	9	5,06
Umbria	269	4,46	97	36,06
Totale	8271	10,02	1921	23,23

In grigio le Regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti, residenti in altre Regioni, in cura presso i loro centri

Il sistema consente di segnalare in una scheda visita anche la sospensione temporanea del trattamento, nei casi in cui possa essere necessario dover rivalutare il soggetto in seguito. In questo modo, la visita può essere spedita anche senza prescrizione di terapia e la cartella clinica resta aperta.

Nella Tabella 5 è riportato il totale delle visite “spedite” e delle segnalazioni di sospensione del trattamento per Regione di appartenenza della Unità Operativa (UO), come risultava a dicembre 2020.

Tabella 5. Visite e segnalazioni di sospensione del trattamento segnalate alla piattaforma web RNAOC fino a dicembre 2020, suddivise in base alla Regione della UO

Regione	Visite	Sospensione trattamento	
	(n.)	(n.)	(%)
Abruzzo	3152	64	2,03
Basilicata	145	3	2,07
Calabria	193	1	0,52
Campania RNAOC	4		0,00
Emilia-Romagna	5348	145	2,71
Friuli Venezia Giulia	708	22	3,11
Lazio RNAOC	299	1	0,33
Liguria	279	22	7,89
Lombardia	1572	10	0,64
Marche	5069	207	4,08
Molise	633	27	4,27
Puglia	11161	446	4,00
Sardegna	1107	50	4,52
Sicilia	3579	82	2,29
Toscana	174	31	17,82
Trentino-Alto Adige	233		0,00
Umbria	1863	68	3,65
Totale	35519	1179	3,32

In grigio le Regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti, residenti in altre Regioni, in cura presso i loro centri

Mobilità sanitaria

Abbiamo esaminato il fenomeno della migrazione sanitaria da un duplice punto di vista: per ciascuna Regione, abbiamo in un caso adottato come punto di osservazione la Regione di provenienza del paziente in cura (Regione di residenza), nell'altro la Regione del Centro prescrittore/Unità Operativa (Regione UO), analizzando cioè il fenomeno più sotto il profilo dell'assistenza. In questa analisi non sono state incluse le Regioni che segnalano solo soggetti residenti in altre Regioni.

Abbiamo calcolato la percentuale di soggetti in uscita e quella in entrata per ciascuna Regione aderente alla piattaforma web cioè sia la mobilità passiva, che esprime l'indice di fuga da una Regione identificando le prestazioni sanitarie erogate ai cittadini al di fuori della Regione di residenza, che la mobilità attiva, cioè l'attrazione di una Regione identificando le prestazioni sanitarie offerte a cittadini non residenti.

Nella Figura 2 è riportata per ciascuna Regione la percentuale dei pazienti che "migrano", cioè che si recano presso centri prescrittori autorizzati di Regioni diverse dalla propria Regione di residenza (mobilità passiva).

Nella Figura 3 è illustrata la percentuale di soggetti "migrati" cioè provenienti da Regioni diverse da quella del centro/UO, la cosiddetta mobilità attiva. È anche indicata la percentuale di soggetti per i quali non sono state inserite le informazioni sulla residenza e che, quindi, non consentono di attribuire il soggetto alla Regione della UO. In questi casi si tratta di segnalazioni inserite nel periodo precedente l'obbligatorietà della compilazione della scheda "Residenza".

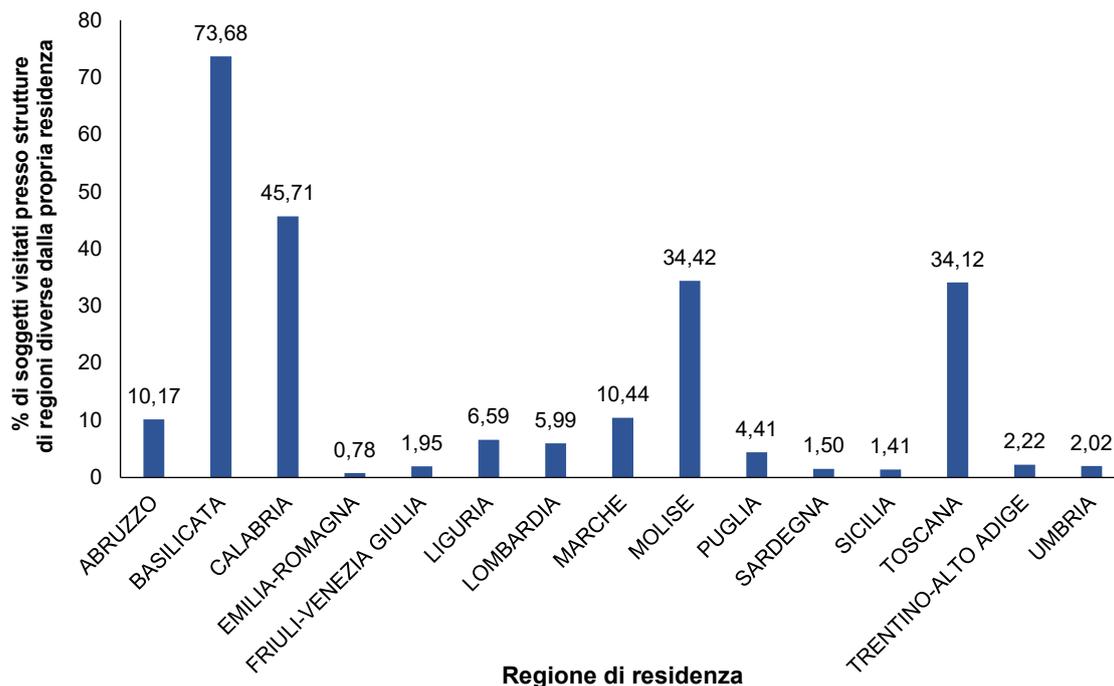


Figura 2. Mobilità passiva: soggetti trattati con somatropina (%) che migrano in Regioni diverse dalla propria Regione di residenza

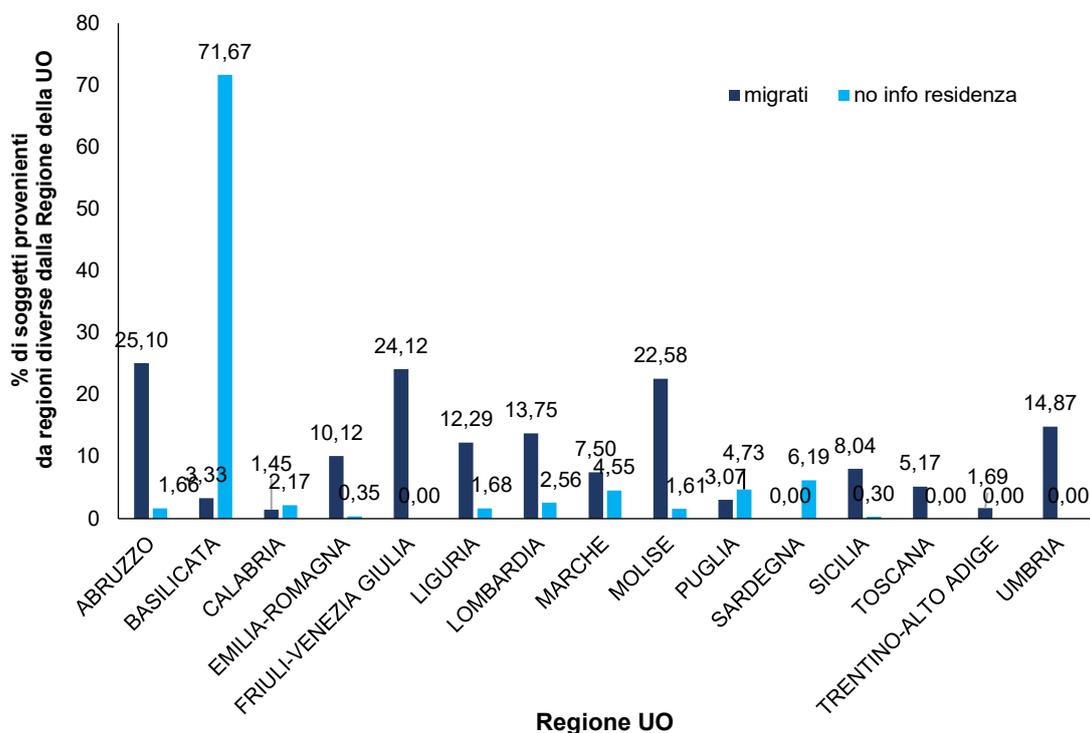


Figura 3. Mobilità attiva: soggetti trattati con somatropina (%) provenienti da Regioni diverse dalla Regione della UO

I dati ottenuti mediante l'analisi della migrazione dei pazienti tra Regioni possono risultare da diverse situazioni tra cui la prossimità dei centri clinici, in termini di vicinanza al domicilio del paziente, distribuzione sul territorio, raggiungibilità con i mezzi di trasporto, oppure l'accessibilità, in termini di liste di attesa o di modifiche nelle autorizzazioni dei centri prescrittori. Inoltre, c'è da considerare l'attrattività esercitata dai centri clinici di eccellenza e la disponibilità di appuntamenti.

Bibliografia

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

ANALISI DEI DATI CLINICI RELATIVI ALLE SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON SOMATROPINA ALLA PIATTAFORMA WEB DEL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA

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

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è previsto dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) allo scopo di monitorare l'appropriatezza prescrittiva del trattamento con ormone della crescita (somatropina, *Growth Hormone*, GH, o *recombinant* GH, rGH) in Italia e, come tale, è stato inserito nel DPCM del 3 marzo 2017 che regola i sistemi di sorveglianza disposti dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (1-6).

Dal 2011 è attivo il registro informatizzato, basato su una piattaforma web (RNAOC web), studiata al fine di consentire l'invio online delle segnalazioni di terapia con rGH e, in particolare, dei dati clinici dei pazienti in trattamento, al fine di soddisfare i criteri diagnostici richiesti dalla Nota AIFA 39 per le attività di farmacovigilanza (7). Le informazioni inserite tramite la piattaforma web del RNAOC vengono raccolte in un database gestito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che include tutte le segnalazioni provenienti dai Centri autorizzati delle Regioni aderenti. In questa sezione del rapporto viene presentata l'elaborazione dei dati relativi agli aspetti clinici.

Metodologia

La segnalazione di terapia con rGH al RNAOC web avviene a opera del clinico (accreditato presso la piattaforma web con il profilo di "Utente") che opera presso l'Unità Operativa (UO) del Centro regionale autorizzato alla diagnosi e alla prescrizione dell'ormone della crescita: in occasione della visita al paziente, il medico inserisce i dati del soggetto in trattamento, compilando la "scheda paziente" e registrandone i dati anagrafici se si tratta di un nuovo paziente, oppure apre una nuova "scheda visita" e inserisce i dati clinici aggiornati se si tratta di follow-up di un paziente già precedentemente registrato.

Affinché una scheda visita possa essere conteggiata e considerata effettivamente tra le segnalazioni di terapia nel database del registro RNAOC, è necessario che questa venga "spedita" al momento della sua conclusione e la sua "spedizione" è possibile solo se vengono compilati tutti i campi "obbligatori", resi tali dal sistema in base ai criteri della Nota AIFA 39 ai fini della rimborsabilità e della valutazione dell'appropriatezza prescrittiva.

La "spedizione" della visita rappresenta, quindi, sia un controllo della sua completezza che la sua validazione da parte del clinico. Per questo, le elaborazioni dei dati vengono eseguite dal gruppo RNAOC dell'ISS solo sulle schede visita che siano state spedite.

La piattaforma web è provvista di sistemi di controllo sia in corso di inserimento e/o di salvataggio dei dati inseriti, sia in fase di analisi successiva sul database vero e proprio. I controlli attivi sulla scheda online sono legati a campi e schede obbligatori, quali "Anagrafica", "Residenza", "Diagnosi" e "Terapia". Inoltre, sono attivi controlli su alcuni campi che ne

verificano il formato, range, ecc. Sul database vengono eseguite verifiche successive, utilizzando *query* di controllo, elaborate sulla base degli errori più comuni riscontrati, a cui segue la richiesta di verifica e correzione da parte del supervisore della UO. L'elaborazione dei dati richiede, quindi, una continua verifica della scheda web e una efficiente interazione tra il RNAOC, i Centri clinici e il referente/Commissione Regionale. Due casi rendono possibile spedire anche visite senza aver compilato la scheda "Terapia": i casi in cui viene chiesta la valutazione della Commissione Regionale per il GH e quelli che segnalano la fine o la sospensione del trattamento.

Diagnosi

Le diagnosi relative alle segnalazioni pervenute sino al 31 dicembre 2020 sono state analizzate in relazione alle fasce d'età, al genere e a quanto previsto dalla Nota 39.

I soggetti segnalati alla piattaforma sono in totale 8271, 4807 maschi e 3464 femmine. Per 16 segnalazioni (10 F e 6 M) manca l'informazione relativa alla diagnosi (indicati come *No info*) (Tabella 1).

Secondo quanto emerge dai dati inseriti nel database del registro, l'84,26% delle segnalazioni raccolte ricade nella fascia dell'età evolutiva, considerando il totale delle segnalazioni per le quali la diagnosi è indicata (Tabella 1). Come già osservato negli anni precedenti, la maggioranza dei soggetti trattati corrisponde a pazienti in età evolutiva di genere maschile.

Il totale dei pazienti trattati in età pediatrica, includendo, cioè, i soggetti nei primi 2 anni di vita e in età evolutiva, corrisponde all'84,86% e, se includiamo anche i soggetti con diagnosi in età di transizione, prevalentemente soggetti pediatrici, la percentuale sale al 87,05%.

Tabella 1. Segnalazioni suddivise per fasce d'età e genere

Fasce d'età	F	M	Totale
Primi due anni di vita	24	25	49
Età evolutiva	2901	4055	6956
Età di transizione	83	98	181
Età adulta	446	623	1069
<i>No info</i>	10	6	16
Totale	3464	4807	8271

La sottoscheda obbligatoria "Diagnosi" consente di selezionare l'informazione relativa alle diagnosi in base a quanto previsto dalla Nota AIFA 39 in corrispondenza con la versione della Nota stessa al momento della diagnosi. Considerando, quindi, gli aggiornamenti della Nota dal 2004 in poi, le diagnosi sono state riunite in gruppi omogenei, includendo tutte le diagnosi previste fino all'aggiornamento del 2020 (Tabella 2).

La bassa statura da deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency*, GHD) in età evolutiva rappresenta la maggior parte delle diagnosi segnalate nella piattaforma del RNAOC, costituendo il 69,15% delle diagnosi totali registrate, con una prevalenza dei soggetti di genere maschile.

Nell'età di transizione le diagnosi più frequenti sono state il panipopituitarismo, che include la sindrome di Prader-Willi, e il GHD diagnosticato come risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina. Nell'età di transizione non si osservano differenze di genere tranne una prevalenza del genere maschile nel caso di GHD con GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina.

Tabella 2. Diagnosi secondo Nota AIFA 39 suddivise per genere, segnalate alla piattaforma web RNAOC fino a dicembre 2020

Fascia d'età	Diagnosi secondo NOTA AIFA 39	F	M	Totale
Primi due anni di vita	Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)		1	1
	decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	22	22	44
Età evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	2168	3540	5708
	PWS geneticamente dimostrata	60	56	116
	SGA	250	262	512
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	15	36	51
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	280		280
	Alterata funzione del gene SHOX	48	50	98
Età di transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	17	12	29
	Panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	33	31	64
	Risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica -ITT	7	10	17
	Risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	24	41	65
Età adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	169	243	412
	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	272	373	645
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	2	2	4
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	2	2	4
	Età Evolutiva	80	111	191
	Età di Transizione	2	4	6
	Età Adulta	3	5	8
No info		10	6	16
Totale		3464	4807	8271

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

Le diagnosi di GHD in età adulta corrispondono al 12,85% del totale (n. 1061 su 8255) e al 12,95% con i “fuori nota” (n.1069 su 8255) e sono prevalentemente legate a ipopituitarismo non chirurgico.

I soggetti adulti trattati per il deficit di GH non dovuto a ipofisectomia rappresentano circa 1/10 dei soggetti con GHD delle altre tre fasce d'età (età evolutiva, primi due anni di vita ed età di transizione) e questo dato non è in linea con i dati di letteratura che mostrano che circa 1/3 dei GHD dell'età pediatrica permangono nell'età adulta (i cosiddetti *child-onset*), mentre i GHD acquisiti in età adulta sono classificati come *adult-onset* (8, 9). La nostra ipotesi è che i dati relativi al trattamento con somatropina negli adulti risentano di una ridotta segnalazione di prescrizioni da parte delle UO oppure a un mancato accreditamento delle UO stesse. I dati mancanti (*No info* n. 16) restano numericamente identici alla elaborazione degli anni precedenti, confermando che

si tratta di pazienti “storici”, soggetti per i quali la normativa dell’epoca non prevedeva le diagnosi attuali, per cui non sono stati inseriti in queste elaborazioni.

Abbiamo analizzato anche l’andamento delle prescrizioni di terapia per fasce d’età registrato negli ultimi 6 anni, dal 2015 al 2020, periodo durante il quale il numero di segnalazioni ha un andamento costante.

Le prescrizioni per ciascuna fascia d’età si mantengono costanti nei sei anni considerati e le prescrizioni per le diagnosi dell’età evolutiva si confermano rappresentare la percentuale maggiore in ogni anno, con un andamento in lieve crescita. Nello stesso periodo le prescrizioni per le diagnosi dell’età adulta mostrano un trend in lieve diminuzione (Figura 1).

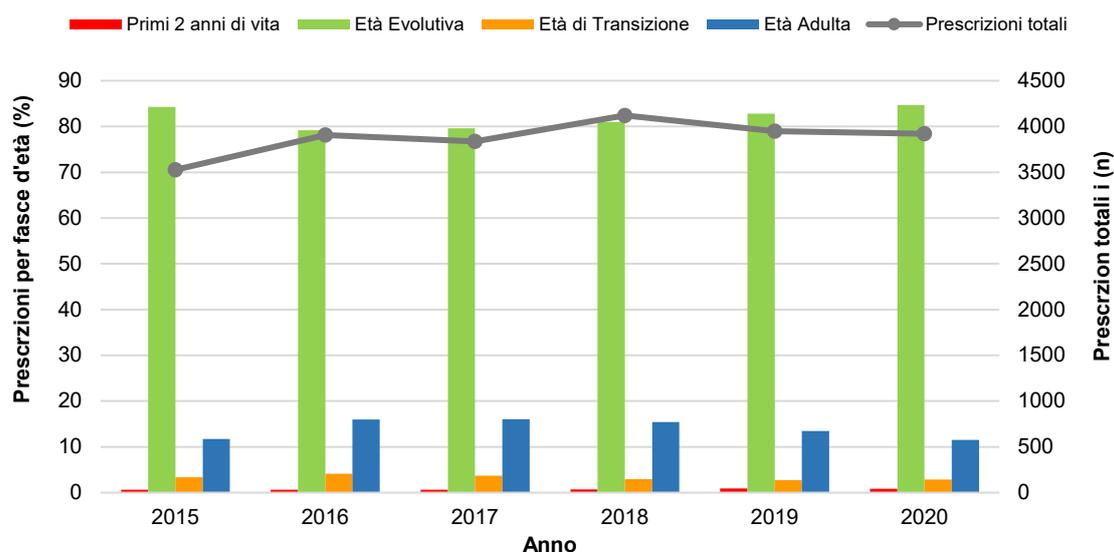


Figura 1. Prescrizioni di terapia con somatropina per fasce d’età negli anni 2015-2020 (la linea rappresenta il totale delle prescrizioni di terapia con somatropina)

Terapia

Le segnalazioni di terapia con somatropina provenienti dalle Regioni dei Centri prescrittori/Unità Operative (UO) sono state elaborate in termini di prescrizioni registrate alla prima visita e nelle visite successive di follow-up. A dicembre 2020, risultavano 8066 prescrizioni totali inserite alla prima visita e 26249 visite di follow-up (Tabella 3).

Le informazioni relative alle terapie prescritte sono state raccolte mediante la sottoscheda (obbligatoria) “Terapia” e analizzate sulla base delle specialità medicinali contenenti somatropina presenti nella lista dei farmaci di fascia A dell’AIFA, con riferimento al nome commerciale dei farmaci per ditta produttrice, indipendentemente dalla confezione e dalla posologia prescritte. Ricordiamo, a tal proposito, che per ogni visita possono essere presenti più prescrizioni, laddove il clinico ritenga di dover utilizzare più di un farmaco o confezioni diverse dello stesso.

Per ciascuna Regione è riportata la percentuale con cui ogni specialità medicinale viene prescritta, in occasione della prima visita del paziente (Tabella 4) e delle visite successive di follow-up (Tabella 5). Per ogni Regione è inoltre evidenziata la specialità medicinale che risulta prescritta più di frequente (in grassetto).

Tabella 3. Numero totale di prescrizioni delle specialità medicinali a base di somatropina alla 1ª visita e nei follow-up, suddivise per Regione della UO

Regione	Prescrizioni alla 1ª visita (n.)	Prescrizioni alle visite di follow-up (n.)
Abruzzo	709	2398
Basilicata	60	82
Calabria	136	57
Campania RNAOC	2	0
Emilia-Romagna	1390	3873
Friuli Venezia Giulia	194	490
Lazio RNAOC	72	203
Liguria	176	92
Lombardia	404	1177
Marche	863	4001
Molise	121	547
Puglia	2247	8175
Sardegna	207	862
Sicilia	986	2541
Toscana	58	114
Trentino-Alto Adige	178	84
Umbria	263	1553
Totale	8066	26249

In grigio le Regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti residenti in altre Regioni in cura presso i loro centri

Tabella 4. Frequenza (%) delle prescrizioni di somatropina alla 1ª visita distinte per specialità medicinali e per Regione della UO

Regione	Genotropin	Humatrope	Norditropin	Nutropinaq	Omnitrope	Saizen	Zomacton	Altro farmaco GH
Abruzzo	17,49	10,72	10,86	10,72	6,35	25,25	18,48	0,14
Basilicata	8,33	1,67	35,00	5,00	3,33	28,33	18,33	0,00
Calabria	11,76	21,32	20,59	4,41	0,74	22,06	19,12	0,00
Campania RNAOC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00
Emilia-R.	6,98	18,99	2,37	18,06	46,12	3,24	4,24	0,00
Friuli V.G.	12,37	10,31	13,92	7,22	29,38	14,95	11,86	0,00
Lazio RNAOC	22,22	9,72	18,06	5,56	2,78	40,28	1,39	0,00
Liguria	36,36	16,48	1,70	27,27	9,66	8,52	0,00	0,00
Lombardia	22,03	35,15	7,92	4,70	10,64	9,16	10,40	0,00
Marche	13,67	14,02	12,63	10,31	11,70	26,54	11,12	0,00
Molise	29,75	20,66	7,44	11,57	9,09	13,22	8,26	0,00
Puglia	16,87	12,64	16,15	9,08	13,93	24,39	5,74	1,20
Sardegna	15,46	11,11	8,21	13,04	22,71	15,46	14,01	0,00
Sicilia	18,76	15,11	15,82	7,61	16,94	19,57	6,09	0,10
Toscana	18,97	15,52	32,76	15,52	10,34	3,45	3,45	0,00
Trentino- Alto Adige	13,48	19,66	15,17	9,55	21,91	16,29	3,93	0,00
Umbria	24,33	12,93	15,59	7,22	17,11	12,93	9,89	0,00
Totale	15,92	15,47	12,09	10,85	19,06	18,15	8,08	0,38

In grigio le Regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti residenti in altre Regioni in cura presso i loro centri e in grassetto la specialità medicinale prescritta più di frequente

Tabella 5. Frequenza (%) delle prescrizioni di somatropina alle visite di follow-up, distinte per specialità medicinale e per Regione della UO

Regione	Genotropin	Humatropo	Norditropin	Nutropinaq	Omni-tropo	Saizen	Zimoser	Zomacton	Altro farmaco GH
Abruzzo	21,48	9,72	9,63	12,47	4,67	23,56	0,00	18,47	0,00
Basilicata	4,88	1,22	53,66	1,22	3,66	18,29	0,00	17,07	0,00
Calabria	22,81	21,05	19,30	3,51	0,00	19,30	0,00	14,04	0,00
Emilia R.	7,98	17,66	2,84	15,39	46,79	4,78	0,00	4,52	0,05
Friuli-V.G.	7,55	5,71	19,80	11,22	23,88	17,35	0,00	14,49	0,00
Lazio									
RNAOC	21,67	12,32	10,34	0,00	1,97	50,74	0,00	1,97	0,99
Liguria	69,57	18,48	0,00	4,35	6,52	1,09	0,00	0,00	0,00
Lombardia	36,62	23,53	4,67	3,91	11,72	9,60	0,00	9,77	0,17
Marche	16,57	14,90	15,37	8,55	9,22	24,19	0,00	11,20	0,00
Molise	29,80	17,73	5,30	24,86	5,48	9,51	0,00	7,31	0,00
Puglia	23,22	10,20	14,37	4,94	15,18	24,15	0,00	7,30	0,64
Sardegna	19,03	10,44	11,83	14,39	17,63	9,16	0,00	17,52	0,00
Sicilia	26,72	17,36	14,21	8,30	12,59	15,35	0,00	5,47	0,00
Sardegna	19,03	10,44	11,83	14,39	17,63	9,16	0,00	17,52	0,00
Sicilia	26,72	17,36	14,21	8,30	12,59	15,35	0,00	5,47	0,00
Toscana	5,26	5,26	44,74	21,05	14,04	0,00	0,00	5,26	4,39
Trentino-Alto Adige	25,00	17,86	17,86	13,10	9,52	16,67	0,00	0,00	0,00
Umbria	38,38	15,33	13,72	4,57	13,91	7,28	0,06	6,76	0,00
Totale	21,36	13,69	11,92	8,86	17,31	17,78	0,00	8,82	0,24

In grigio le Regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti residenti in altre Regioni in cura presso i loro centri e in grassetto la specialità medicinale prescritta più di frequente

La voce “Altro farmaco GH” presente nelle tabelle è un’opzione che il sistema fornisce nel caso in cui il nome del farmaco prescritto non sia presente nell’elenco dei farmaci perché non più disponibile in commercio o non più rimborsabile, ad esempio nel caso di pazienti cosiddetti “storici”.

Va sottolineato che non tutte le Regioni aderiscono alla piattaforma web o vi aderiscono in maniera parziale (es. Lazio e Campania inseriscono solo pazienti residenti in altre Regioni) per cui sono presenti informazioni parziali nei dati analizzati. Inoltre, sono presenti prescrizioni di soggetti residenti in Regioni che non aderiscono alla piattaforma web ma seguiti presso UO di Regioni accreditate alla piattaforma stessa, da cui le differenze tra le due analisi.

Nel valutare i dati relativi alle prescrizioni di terapia, è importante tenere presente che la prescrizione di una data specialità medicinale a base somatropina piuttosto che di un’altra è condizionata da numerosi fattori di natura sia clinica che di gestione: per ciascun paziente, infatti, si devono considerare da un lato gli aspetti legati alla posologia, alla tipologia di confezione disponibile, al profilo di efficacia/sicurezza del dato farmaco e alla continuità terapeutica, dall’altro esercitano un certo peso le disposizioni regionali in merito all’acquisto e alla distribuzione dei farmaci stabilite dalla Regione. In tal senso, è interessante osservare che la prescrizione del farmaco biosimilare (OMNITROPE®) è presente nel 19,06% delle prescrizioni dei soggetti neotrattati.

L’andamento nel tempo della prescrizione del biosimilare nei soggetti *naive* mostra un progressivo aumento del suo utilizzo dal 2012 (Figura 2) e ciò potrebbe essere legato al primo *position paper* dell’AIFA e a una maggiore promozione in tal senso da parte delle politiche di approvvigionamento regionali. Nel 2020, in particolare, si osserva un +11,19% di prescrizioni alla prima visita rispetto all’anno precedente. Nei follow-up le prescrizioni di biosimilare sono presenti nel 17,31% delle visite, con solo il 1,59% di prescrizioni che “shiftano” da altre specialità.

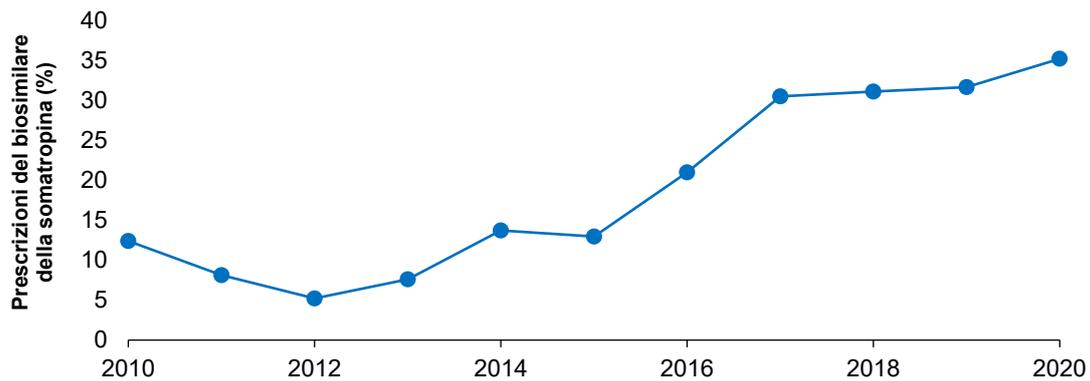


Figura 2. Trend di utilizzo del biosimilare della somatropina alla 1ª visita

La posologia giornaliera (mg/die) e, laddove presente, la dose (mg/kg/die) di somatropina prescritta sono state analizzate in base alle diagnosi definite dalla Nota AIFA 39 (Tabelle 6 e 7).

Tabella 6. Posologia in mg/die della terapia con rGH in relazione alla diagnosi secondo Nota AIFA 39, come segnalata alla piattaforma web RNAOC

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	Posologia (mg/die)			Frequenza mediana	Visite (n.)
		mediana	5°	95°		
Primi 2 anni di vita	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	0,66	0,17	1,71	7	237
	Bassa statura da deficit di GH	1,00	0,43	1,71	6	23542
Età evolutiva	Sindrome di Turner geneticamente determinata	1,03	0,34	2,10	6	1419
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	0,80	0,33	1,89	6	172
	PWS geneticamente dimostrata	0,51	0,17	1,37	6	609
	Alterata funzione del gene SHOX	0,99	0,43	1,71	7	349
	SGA	0,69	0,34	1,37	6	2049
	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	1,03	0,44	1,71	6	86
Età di transizione	Panipituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	0,60	0,17	1,40	7	304
	Risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	0,69	0,30	1,39	6	95
	Risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	0,34	0,13	1,29	7	373
Età adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	0,23	0,10	0,69	7	1838
	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	0,29	0,10	0,80	7	2469
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	0,71	0,34	1,00	5	11
	Primi 2 anni di vita	0,36	0,20	0,86	6	32
Fuori Nota 39	Età evolutiva	0,80	0,39	1,46	7	716
	Età di transizione	0,65	0,34	1,80	6	14
	Età adulta	0,26	0,14	1,00	6	42
Totale					34357	

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

Tabella 7. Dose in mg/kg/die della terapia con rGH in relazione alla diagnosi secondo Nota AIFA 39, come segnalata alla piattaforma web RNAOC

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	Dose (mg/kg/die)			Visite (n.)
		mediana	5°	95°	
Primi 2 anni di vita	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	0,0279	0,0143	0,038	148
	Bassa statura da deficit di GH	0,0299	0,0200	0,0385	16901
Età evolutiva	Sindrome di Turner geneticamente determinata	0,0386	0,0161	0,0500	1069
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	0,0357	0,0222	0,0500	76
	PWS geneticamente dimostrata	0,0229	0,0114	0,0357	492
	Alterata funzione del gene SHOX	0,0370	0,0248	0,0463	260
	SGA	0,0320	0,0226	0,0416	1588
	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	0,0318	0,0300	0,0454	6
Età di transizione	Panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	0,0121	0,0023	0,0300	149
	Risposta di GH <6µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	0,0130	0,0038	0,0240	60
	Risposta di GH <19µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	0,0079	0,0027	0,0300	200
	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	0,0035	0,0012	0,0144	560
Età adulta	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	0,0044	0,0015	0,0221	681
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	0,0150	0,0143	0,0150	3
	Primi 2 anni di vita	0,0357	0,0300	0,0357	14
Fuori Nota 39	Età evolutiva	0,0300	0,0212	0,0384	519
	Età di transizione	0,0250	0,0050	0,0300	14
	Età adulta	0,0200	0,0020	0,0336	9
Totale				22749	

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

La posologia prescritta (mg/die) in relazione alla diagnosi è stata elaborata su 34357 visite totali in cui la prescrizione era presente e valida, cioè in cui sono stati esclusi tutti valori inferiori a 0,1 e superiori a 3 (Tabella 6). In seguito all'osservazione della relativa frequenza di tali errori di compilazione, in piattaforma è stato inserito un corrispondente controllo che non consente l'inserimento di valori esterni a tale range.

La posologia giornaliera delle prescrizioni per le età pediatriche mostra una distribuzione di valori piuttosto ampia in ragione della variabilità di peso ed età dei pazienti di queste fasce d'età.

Abbiamo, quindi, analizzato il campo Dose che fornisce informazioni più precise riguardo l'utilizzo di somatropina in relazione sia all'età del soggetto in trattamento che alla diagnosi. La Tabella 7 riporta la mediana della dose prescritta in mg/kg/die in base alle diagnosi della Nota AIFA 39. Nei casi in cui era riportata la dose a settimana, la dose/kg/die è stata ricavata in base alla frequenza indicata.

Si tratta di un campo non obbligatorio e, in quanto tale, risultava compilato solo in parte delle schede, cioè in 22749 visite in totale. L'informazione circa la dose è tuttavia molto utile perché da un lato consente di valutare l'adesione dei clinici alle linee guida e alle raccomandazioni

relative al trattamento con somatropina in relazione alla diagnosi, dall'altro permette al RNAOC di effettuare un controllo di qualità sugli errori di compilazione.

Anche per il campo "Dose" nel database sono presenti dati non utilizzabili ai fini di analisi corrette: abbiamo, quindi, escluso tutti i valori inferiori a 0,001 e superiori a 0,1.

Criticità

Le criticità maggiori relative alla raccolta delle informazioni cliniche riguardano gli aspetti legati alla correttezza e alla completezza dei dati inseriti.

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

I controlli che vengono effettuati sul database in fase di validazione, successivamente all'inserimento dei dati, hanno permesso di evidenziare gli errori più comuni presenti nelle diverse schede.

Scheda "Visita"

Per quanto riguarda in generale la scheda "Visita", sono state evidenziate diverse tipologie di errore, tra cui, ad esempio, i casi di schede visita per un dato paziente, aperte con la medesima data. In molti casi si tratta di nuove visite che vengono inserite per correggere dati errati della visita precedente. In questo modo, però, vengono registrate nel database entrambe le visite con i conseguenti errori in fase di analisi dovuti alla duplicazione. In altri casi, si tratta invece di visite aggiunte in un secondo momento con errori relativi alla data effettiva. In tutti questi casi, il gruppo di lavoro RNAOC dell'Istituto Superiore di Sanità deve intervenire chiedendo al clinico di correggere o chiarire ed eventualmente eliminare i doppioni.

Un'altra criticità riguarda la spedizione della visita: si verifica frequentemente la mancata spedizione a completamento della visita stessa oppure, spesso, la spedizione solo al momento dell'apertura della visita successiva, in genere a distanza di 6 mesi dalla precedente. Ciò impedisce l'acquisizione delle informazioni in tempo reale o comunque in tempo utile per la elaborazione dei dati del registro, sia a livello nazionale sia a livello locale, da parte delle Regioni.

Sottoscheda "Diagnosi"

I controlli sui dati inseriti hanno evidenziato lacune rilevanti nella sottoscheda "Diagnosi".

La più frequente riguarda l'incongruenza tra l'età del paziente al momento della visita e la diagnosi registrata. Si ricorda, infatti, che la diagnosi per cui la Nota 39 ammette la rimborsabilità della terapia con somatropina è correlata alla fascia d'età attuale del soggetto e non a diagnosi pregresse. In base alle nostre analisi, infatti, supponiamo che alcune diagnosi dell'adulto siano state registrate erroneamente come diagnosi dell'età evolutiva in quanto fanno riferimento alla diagnosi per la quale il paziente è entrato in terapia e non a quella legata alla sua età effettiva.

La piattaforma consente di inserire anche una data diagnosi antecedente applicando la Nota 39 temporalmente corrispondente, nel caso in cui si voglia inserire uno storico. Nel caso in cui la fascia d'età sia cambiata nel frattempo, è importante inserire la diagnosi effettivamente corrispondente all'età del soggetto. Solo in questo caso, infatti, si rispetteranno i criteri di rimborsabilità previsti dall'AIFA.

Quindi se il paziente cambia fascia d'età ma viene seguito dalla stessa UO è necessario aggiornare la diagnosi, aggiungendola con la data corrispondente alla fascia d'età. Se il paziente proviene da un'altra UO e si vuole mantenere traccia dello storico, è possibile inserire una prima visita con la data antecedente corrispondente alla diagnosi iniziale e inserire le visite successive con la diagnosi congrua per l'età.

Sottoscheda “Terapia”

Nella sottoscheda “Terapia” numerosi errori riguardano soprattutto i campi “Dose”, ovvero la quantità per chilo del farmaco (in mg/kg/die o mg/kg/settimana), e “Posologia”, cioè la quantità di farmaco che il medico prescrive di somministrare giornalmente (mg /die). Oltre alla probabile confusione tra i due campi, come già accennato, sono presenti numerosi casi di quantità prescritta non compatibile con la reale posologia del farmaco stesso.

Per quanto detto circa gli errori rilevati e per l'importanza del tipo di informazioni ai fini degli obiettivi del registro, nella scheda “Terapia” è stato aggiunto un controllo nel campo Posologia con l'accettazione di valori compresi tra 0,1 e 3 ed è stato reso obbligatorio il campo “Peso”.

Un altro errore rilevato riguarda l'utilizzo di “Aggiungi terapia” presente nella sottoscheda “Terapia” per aggiungere terapia prescritte in realtà in visite successive. L'opzione “aggiungi terapia” è stata prevista per le situazioni in cui la prescrizione prevede due quantitativi diversi di farmaco e non deve essere utilizzata per terapie di visite successive. Abbiamo, quindi, aggiunto un controllo per cui non è più possibile avere più di 2 sottoschede terapia per ciascuna visita.

Fine della terapia

La piattaforma prevede due modalità di gestione di un fine terapia: per una sospensione temporanea deve essere utilizzata la sottoscheda “Sospensione trattamento” che è presente in ogni scheda visita e che consente di spedire la visita stessa anche in assenza della scheda terapia. Questa opzione consente di continuare a valutare il paziente anche senza terapia nei casi in cui si intenda verificare l'andamento della situazione.

Nel caso in cui il soggetto non viene più trattato presso l'UO, deve essere chiusa la cartella con la segnalazione della motivazione. In realtà, le cartelle chiuse non appaiono numericamente congrue, con la conseguenza di una errata valutazione del volume di pazienti attualmente in trattamento. Ricordiamo, quindi, che quando il paziente cessa la terapia, perché non è più necessario o perché non viene più seguito in quella UO, la cartella deve essere chiusa. In questo modo si può conoscere meglio il consumo reale di somatropina e si evita il problema di possibili sovrapposizioni nei casi di trasferimento del paziente da una UO a un'altra.

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

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

Conclusioni

Il database del RNAOC è in continua implementazione e i dati forniscono elaborazioni che vengono comunicate alle autorità competenti, agli utenti e alla comunità scientifica.

La diffusione dei dati avviene attraverso la pubblicazione del rapporto annuale nella serie *Rapporti ISTISAN* edita dall'Istituto Superiore di Sanità e con la newsletter quadrimestrale che il RNAOC invia agli accreditati al registro web (documenti disponibili nel sito del registro: <https://www.iss.it/rnaoc>).

In conclusione, il RNAOC è uno strumento a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale attraverso cui poter condurre una efficace attività di farmacovigilanza, diffusione e aggiornamento scientifico, mediante informazioni sempre più corrette e complete, attraverso la collaborazione di tutti i suoi utenti, nell'interesse *in primis* del paziente ma anche del medico stesso e del Sistema Sanitario nel suo insieme.

Bibliografia

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

NOTA 39: AGGIORNAMENTO 2020-2021 E SINDROME DI NOONAN

Marco Cappa (a), Stefano Cianfarani (b), Sandro Loche (c), Mohamad Maghnie (d), Laura Mazzanti (e), Flavia Pricci (f)

(a) *Unità Operativa Complessa di Endocrinologia, Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

(b) *Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Tor Vergata, Roma*

(c) *Struttura Semplice Dipartimentale di Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatali, Ospedale Pediatrico Microcitemico "A. Cao", Azienda Ospedaliera Brotzu, di Cagliari*

(d) *Clinica Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Ospedale, Genova*

(e) *Università degli Studi di Bologna, IRCCS S. Orsola, Bologna*

(f) *Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Le Note dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) definiscono le indicazioni terapeutiche per le quali un determinato farmaco è rimborsabile a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Le Note possono essere introdotte in tre casi:

- quando un farmaco è autorizzato per diverse indicazioni cliniche, di cui solo alcune per patologie rilevanti;
- quando il farmaco è finalizzato a prevenire un rischio che è significativo solo per uno o più gruppi di popolazione;
- quando il farmaco si presta non solo a usi di efficacia documentata ma anche a usi impropri.

In questi casi, attraverso le Note, l'AIFA individua, tra tutte le indicazioni per le quali il farmaco è autorizzato, quelle per cui l'SSN si fa carico di rimborsare la spesa in un'ottica di sanità pubblica, orientando in questo modo le scelte terapeutiche verso una migliore efficacia e una maggiore sicurezza d'uso.

Le Note AIFA rappresentano, quindi, lo strumento regolatorio volto a garantire un uso appropriato dei medicinali, indirizzando l'attività prescrittiva dei medici sulla base delle evidenze presenti in letteratura, senza tuttavia interferire con la libertà di prescrizione del medico (1).

Indicazioni e rimborsabilità dei farmaci

Per essere commercializzato in Italia, un medicinale deve aver ottenuto il rilascio dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) da parte dell'AIFA o della Commissione Europea. L'AIC viene rilasciata a seguito di una valutazione scientifica dei requisiti di qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale e stabilisce il nome del medicinale, la sua composizione, la descrizione del metodo di fabbricazione, le indicazioni terapeutiche, le controindicazioni e le reazioni avverse, la posologia, la forma farmaceutica, il modo e la via di somministrazione, le misure di precauzione e di sicurezza da adottare per la conservazione del medicinale e per la sua somministrazione ai pazienti, il riassunto delle caratteristiche del prodotto, un modello dell'imballaggio esterno, il foglio illustrativo, la valutazione dei rischi che il medicinale può comportare per l'ambiente.

L'articolo 3, comma 1, del DL 23/1998, meglio noto come Decreto Di Bella (2), stabilisce che il medico, nel prescrivere un farmaco, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio riferibile allo stesso medicinale.

Le deroghe previste al comma 2 riguardano i casi in cui il medico ritenga che, in base a dati documentabili, il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali per i quali sia già approvata quella indicazione terapeutica o quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale. In tal caso, infatti, il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, ovvero riconosciuta agli effetti dell'applicazione dell'art. 1, co. 4, del decreto legge 536/1996, convertito dalla legge 648/1996.

Il comma 4 precisa che il ricorso del medico alla facoltà prevista dal comma 2 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico dell'SSN solo nel caso si applichi la Legge 648/1996 e il comma 5 stabilisce che la violazione, da parte del medico, delle disposizioni dell'art.3 del DL 23/1998 è oggetto di procedimento disciplinare.

Nel dettaglio, la Legge 648/1996 (3-5) consente di erogare un farmaco a carico dell'SSN, previo parere della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA:

- quando non esiste un'alternativa terapeutica valida: nei casi di medicinali innovativi autorizzati in altri Stati ma non in Italia; medicinali non ancora autorizzati ma in corso di sperimentazione clinica; medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata. In tutti questi casi è necessaria l'esistenza di studi conclusi, almeno di fase II, che dimostrino un'efficacia adeguata con un profilo di rischio accettabile a supporto dell'indicazione richiesta.
- è previsto che l'autorizzazione si possa richiedere anche in presenza di una alternativa terapeutica valida (Art. 3 Legge 79/2014) nel caso di medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza (6).

I medicinali che acquisiscono parere favorevole dalla CTS vengono inseriti in un apposito elenco in seguito a pubblicazione in Gazzetta Ufficiale del relativo provvedimento dell'AIFA e possono essere prescritti a totale carico dell'SSN per tutti i soggetti che sul territorio nazionale sono affetti dalla patologia individuata nel provvedimento. I medicinali restano iscritti nell'elenco fino al permanere delle esigenze che ne hanno determinato l'inserimento e, comunque, fino a nuovo provvedimento dell'AIFA.

La richiesta all'AIFA può essere presentata da Associazioni dei malati, Società scientifiche, Aziende Sanitarie/ospedaliere, Università, clinici o su indicazione della CTS di AIFA.

Nel caso di parere favorevole della CTS e del CdA dell'AIFA, il medicinale viene inserito nell'elenco, istituito ai sensi della Legge n. 648/96, tramite provvedimento pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale Italiana – Serie Generale*.

I medicinali inseriti in elenco vengono monitorati secondo la cadenza e le indicazioni allegate al provvedimento e le condizioni generali per la prescrizione prevedono:

- a) consenso informato scritto del paziente dal quale risulti che lo stesso è consapevole della incompletezza dei dati relativi alla sicurezza ed efficacia del medicinale per l'indicazione terapeutica proposta.
- b) piano terapeutico e prescrizione da parte di strutture specializzate ospedaliere o universitarie o di istituti di ricovero e cura a carattere scientifico.

- c) dispensazione tramite il servizio farmaceutico delle strutture prescrittrici, ove possibile, oppure del servizio farmaceutico dell'azienda sanitaria locale di residenza del paziente.

Indicazioni e rimborsabilità della somatropina

I medicinali a base di somatropina (rGH) sono indicati nel trattamento di una serie di condizioni associate a disturbi della crescita e/o a deficit di ormone somatotropo, che colpiscono sia i bambini che gli adulti, e il loro uso è sottoposto a limitazioni di rimborsabilità da parte dell'SSN sulla base della Nota 39 dell'AIFA, che indica le diagnosi e i criteri per i quali è prevista l'erogazione del farmaco a carico dell'SSN.

La Nota 39 prevede, inoltre, che le Commissioni Regionali per il GH possano autorizzare la rimborsabilità della terapia con somatropina in seguito a specifiche richieste per diagnosi non previste nella nota stessa purché incluse nelle indicazioni del farmaco. Nel caso di prescrizioni *off-label*, invece, deve essere seguita la normativa corrispondente.

Riguardo le indicazioni terapeutiche autorizzate, è importante sottolineare che le specialità farmaceutiche a base di somatropina attualmente in commercio in Italia sono 7, con 26 confezioni rimborsabili, tutte autorizzate per le condizioni di deficit di ormone della crescita (*Growth Hormone Deficiency*: GHD) ma con differenze riguardo le indicazioni per altre patologie (Tabella 1).

Tabella 1. Indicazioni terapeutiche approvate dall'AIFA al 15/3/2021 per le specialità medicinali a base di somatropina

Specialità medicinale	Ditta	Bambini						Adulti		
		GHD	Sindrome di Turner	IRC	SGA	PWS	SHOXD	SN	CO- Adult GHD	AO- Adult GHD
Genotropin	Pfizer Italia srl	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓
Humatrope	Eli Lilly Italia SpA	✓	✓	✓	✓		✓		✓	✓
Norditropin	Novo Nordisk A/S	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓
Nutropinaq	Ipsen Pharma	✓	✓	✓					✓	✓
Omnitrope	Sandoz GMBH (Novartis)	✓	✓	✓	✓	✓			✓	✓
Saizen	Merck Serono SpA	✓	✓	✓	✓				✓	✓
Zomacton	Ferring SpA	✓	✓							

GHD: Growth Hormone Deficiency (GH Deficit); **IRC:** Insufficienza Renale Cronica;
SGA: Small for Gestational Age (bambini piccoli per età gestazionale); **PWS:** Prader-Willi Syndrome (Sindrome di Prader Willy); **SHOXD:** SHOX Deficiency (Deficit gene SHOX); **SN:** Sindrome di Noonan **CO-Adult GHD:** childhood-onset adult Growth Hormone Deficiency (deficit congenito di ormone della crescita/GH nell'adulto); **AO-Adult GHD:** adult-onset adult Growth Hormone Deficiency (deficit acquisito di ormone della crescita/GH nell'adulto)

Riguardo la rimborsabilità, la Nota 39 è stata aggiornata nel 2020 (7) e le novità più rilevanti sono state:

- introduzione di una nuova fascia d'età (periodo neonatale) e delle relative condizioni per la prescrizione a carico dell'SSN;
- riformulazione in modo più efficace delle condizioni relative alla prescrizione in età di transizione;
- precisazione su ruolo e attività di competenza delle Commissioni Regionali;
- precisazioni sull'uso *off-label* del farmaco e sulla sua regolamentazione.

Nel 2021 è stato pubblicato un nuovo aggiornamento (8) in cui alle diagnosi dell'età evolutiva per cui è prevista la rimborsabilità della somatropina da parte dell'SSN è stata aggiunta la diagnosi di Sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura $\leq -2,5$ DS (Deviazione Standard).

Sindrome di Noonan

La Sindrome di Noonan (SN) è una condizione genetica descritta per la prima volta nel 1963 (9). Fa parte delle sindromi neurocardiofaciocutanee (NCFC) conosciute come RASopatie, determinate da disordini del segnale RAS-MAPK, che è coinvolto in numerosi processi di crescita e sviluppo di organi e sistemi. La SN è la condizione più frequente e la sua incidenza è stimata tra 1:1000 e 1:2500 individui, senza distinzioni di genere e gruppo etnico.

Le principali caratteristiche della SN comprendono:

- riduzione post-natale della crescita, bassa statura post-natale, ritardato delta di incremento staturale puberale;
- dismorfismi facciali tipici (ipertelorismo, epicanto, ptosi);
- orecchie a basso impianto;
- pterigio del collo, collo corto e largo;
- deformità del torace (*pectus carinatum*, *pectus excavatum*);
- difetti cardiaci congeniti e cardiomiopatia ipertrofica;
- scoliosi;
- altri segni quali: deficit intellettivo variabile, difetti coagulativi, anomalie ectodermiche, criptorchidismo, displasia linfatica.

La SN si trasmette come carattere autosomico dominante con alcune eccezioni e i recenti studi di genetica molecolare hanno messo in evidenza la sua eterogeneità clinica e molecolare.

I geni causativi della condizione sono numerosi e quelli ad oggi noti sono: *PTPN11*, *SOS1*, *SOS2*, *KRAS*, *NRAS*, *RAF1*, *BRAF*, *MAP2K1*, *MEK1*, *SPRED2*, *RIT1*, *LZTR1*, *MRAS*, *RRAS2*. Le mutazioni missenso nel gene *PTPN11* appresentano circa il 50% dei casi. Tutti i geni mutati sono effettori della proteina kinasi "RAS kinasi attivata da mitogeni" (MAPK), che modula la trasduzione di segnali che controllano morfologia, organogenesi, sinapsi e risposta agli stimoli di crescita (10-11).

La bassa statura è, quindi, uno dei segni clinici principali della SN ed è presente nel 50-70% dei soggetti. Nella maggior parte dei casi i soggetti con SN presentano alla nascita lunghezza e peso normali. Nei primi anni di vita il ritardo di crescita è determinato da problemi di tipo nutrizionale, che peraltro si risolvono nei primi 18 mesi di vita. Nel corso dell'infanzia, il 50-70% dei soggetti manifesta ritardo della crescita che coinvolge altezza, peso, maturazione ossea e ritardo di pubertà con un ridotto delta di incremento staturale. Un'altra caratteristica dei pazienti con SN è la loro capacità di una crescita di recupero spontanea nella tarda adolescenza. Mentre, infatti, l'83% dei pazienti con SN ha una bassa statura in epoca prepuberale, circa il 60% dei maschi e il 50 % delle femmine raggiunge una statura da adulto superiore alle -2 DS (12), con differenze in relazione al gene causativo. Diversi studi hanno, infatti, evidenziato una correlazione tra bassa statura nella SN e le mutazioni in *PTPN11*, *RAF1*, *KRAS*, *SOS1* e *SHOC2*, una minore lunghezza alla nascita nei soggetti con una mutazione *SOS1*, e un pattern di accrescimento

postnatale meglio conservato nei soggetti con mutazione SOS1 and BRAF (13, 14) ma con dati non sempre coincidenti tra i vari studi probabilmente in relazione alla rarità della condizione (13).

La fisiopatologia della bassa statura nella SN non è completamente chiara.

Ci sono alcune prove che i difetti di crescita sono correlati all'insensibilità parziale al GH a livello post-recettore: in un modello murino di SN è stato dimostrato che le mutazioni che causano SN in PTPN11 inibiscono il rilascio di IGF-1 tramite l'attivazione di RAS/MAPK indotta da GH (15). Inoltre, l'inibizione di questa attivazione ha comportato un aumento dei livelli di IGF-1 *in vitro* e *in vivo* ed è stata associata a significativi miglioramenti della crescita nei topi SN (15).

Nei pazienti con SN non sono stati riportati dati molto convincenti ad oggi sul ruolo dell'asse GH-IGF-1: sono stati ipotizzati vari meccanismi tra cui GHD (16-18), disfunzione neurosecretoria (19-20) e resistenza al GH (21).

I livelli di IGF-1 sono stati spesso riscontrati ridotti nei pazienti con SN, con livelli spesso inferiori tra i pazienti con mutazione PTPN11 rispetto ai pazienti negativi a PTPN11 (21-23), suggerendo una correlazione con il gene coinvolto. Inoltre, è stato anche riportato che pazienti con mutazione PTPN11 presentano un minor incremento di IGF-1 durante 1 anno di terapia con rhGH rispetto ai soggetti negativi a PTPN11, con un significativo minor guadagno in altezza dopo 3 anni di terapia (22). È stata anche osservata una correlazione positiva tra la velocità di crescita dopo il primo anno di terapia con rGH e l'aumento del livello di IGF-1 (22).

A livello clinico esistono, quindi, soggetti con SN con ritardo di crescita e di maturazione ossea e deficit di GH (25-27) che rientrano già nell'indicazione rimborsata "Deficit staturale dovuto a carenza di ormone della crescita". Restano soggetti con SN e deficit staturale che non rientravano in tale indicazione.

Negli ultimi anni sono stati condotti trial clinici multicentrici in soggetti con SN e bassa statura senza GHD paragonando dosi differenti. L'incremento staturale è risultato significativamente maggiore nel gruppo trattato con dosi più elevate, non sono stati riportati eventi avversi gravi durante il trattamento e non si è osservato un incremento dei livelli di IGF-1 al di sopra delle 2 DS (28). Questi risultati sono stati confermati da studi successivi che, seppure in un numero molto limitato di pazienti, riportano dati di statura finale all'interno del normale intervallo di riferimento nazionale (> 2 DS) (29). Non è da sottovalutare il fatto che la qualità della maggior parte dei trial terapeutici con GH in questa condizione non soddisfa i criteri di alta qualità secondo la *Endocrine Society* (30).

Considerazioni sulla Sindrome di Noonan

I dati della letteratura mettono in evidenza che le RASopatie presentano una predisposizione allo sviluppo di neoplasia con un aumento del rischio di 10,5 volte di tutti i tumori infantili combinati – rapporto di incidenza standardizzato (*Standardized Incidence Ratio*, SIR): 10,5; intervallo di confidenza al 95%: IC95% 5,4-18,3 – e che il SIR per neoplasia infantile nei pazienti con SN è 8,1. I tumori specifici includono la leucemia mielomonocitica giovanile, i tumori cerebrali, la leucemia linfoblastica acuta, il rhabdomyosarcoma e il neuroblastoma (31).

Con poche eccezioni, i pazienti con SN hanno un rischio di cancro leggermente aumentato che giustifica una maggiore consapevolezza e una pronta valutazione quando siano presenti sintomi clinici sospetti. Dato che il rischio di neoplasia infantile è inferiore al 5%, la sorveglianza di routine probabilmente non è giustificata mentre la sorveglianza può essere giustificata per altre complicanze non neoplastiche (es. difetti cardiaci, vascolari, disturbi endocrini). Le poche raccomandazioni suggeriscono di prendere in considerazione controlli clinici regolari ogni 3-6 mesi con valutazione della dimensione della milza e un esame emocromocitometrico dal momento della diagnosi e proseguendo fino all'età di 5 anni. Sino a questa età è indicata una

ecografia dell'addome annuale. Non ci sono dati che indichino che questa strategia porti a un vantaggio in termini di sopravvivenza ma il decorso a volte più aggressivo del disordine mieloproliferativo può giustificare questa raccomandazione in pazienti selezionati.

Il problema della sicurezza della terapia con GH nei bambini con una patologia genetica che ha maggior predisposizione oncologica è stato valutato da esperti del *Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee* e le conclusioni sono state che la SN si associa ad un aumentato rischio tumorale indipendentemente dalla terapia con GH e che non ci sono dati sufficienti per asserire che il trattamento con GH possa determinare un incremento di questo rischio (32).

Tuttavia, visto il rischio potenziale, il monitoraggio dei livelli circolanti di IGF-1 che devono essere mantenuti entro il range di normalità, è particolarmente indicato nella gestione della terapia con GH in questi pazienti.

Recentemente è stata suggerita una possibile relazione tra SN e tumori glio-neuronal, in particolare il DNET (*Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor*) tumore raro nella popolazione infantile (33-35), per cui, anche se sono necessari ulteriori studi per valutarne con precisione l'incidenza e l'eventuale necessità di una maggiore sorveglianza nei bambini con SN, riteniamo che vada discussa l'inclusione sistematica della RMN cerebrale prima di avviare il trattamento con GH per conoscere la situazione basale.

Sindromi Noonan-correlate e Noonan-like/Sindrome di Mazzanti

La SN rientra nel gruppo più vasto delle RASopatie che include malattie dello sviluppo causate da mutazioni in geni che codificano per proteine coinvolte nella via di trasduzione del segnale RAS-MAP kinasi (10).

La bassa statura è il carattere più costante delle RASopatie e si manifesta in età pediatrica determinando una bassa statura definitiva.

Le sindromi che rientrano in questo gruppo di malattie, oltre alla SN, sono la Sindrome Cardio-Facio-Cutanea (CFC) da mutazione di *BRAF* (75-80% dei casi), *MAP2K1* e *MAP2K2* (10-15%) e *KRAS* (<5%), la Sindrome di Costello da mutazioni attivanti in *HRAS* nell'80-90% dei casi, la SN con Lentiggini Multiple (precedentemente denominata sindrome LEOPARD) da mutazioni *loss-of-function* o dominanti negative in *PTPN11* nel 65-80% dei pazienti, la Sindrome di Mazzanti (Sindrome Noonan-like con *loose anagen hair*, LAH) da mutazione di *SHOC2*, la Sindrome di Legius (*SPRED1*) e la Neurofibromatosi di tipo 1.

Riguardo il ritardo di crescita, tra le RASopatie sono presenti alcune differenze: la CFC presenta ritardo di crescita in epoca post-natale (78%); la Sindrome di Costello presenta una statura di circa -4 DS rispetto la popolazione generale (SF 138 cm) e il rischio di cardiomiopatia ipertrofica e di sviluppo neoplastico pongono interrogativi sulla possibilità di effettuare terapia con GH; nella SN con Lentiggini Multiple il ritardo di crescita post-natale è presente in meno del 50%; nella Sindrome di Legius la bassa statura riportata dallo 0% al 35% dei casi. Nella Sindrome Noonan-like/LAH la bassa statura (<-3 DS vs. PG) è associata a GHD nel 70-80% dei casi (13, 36-39).

La crescita e i livelli di GH/IGF-1 sembrano confermare una disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi, anche se la natura della interconnessione funzionale tra *SHOC2* e il segnale GH/IGF-1 rimane da chiarire.

Questi soggetti si giovano del trattamento con GH avendo una statura particolarmente bassa, anche se non mostrano la caratteristica crescita di recupero del deficit isolato di GH. Il dosaggio

di GH utilizzato è stato di 35 mg/kg/die e la dose è stata aggiustata sulla base dei livelli di IGF-1 ogni 6 mesi. La buona risposta alla terapia è dimostrata dall'incremento dell'IGF-1 e della statura maggiore rispetto ai soggetti con mutazione *PTPN11* (36).

Alla luce della Nota 39 aggiornata nel 2020 si potrebbe, quindi, prevedere per i pazienti con mutazione *SHOC2* la terapia con GH senza valutare la secrezione di GH e iniziando con le dosi più basse, incrementando quindi il dosaggio se necessario tenendo attentamente monitorati i livelli di IGF1.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. *Note AIFA*. Roma: AIFA; Disponibile all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/web/guest/note-aifa>; ultima visita 20/12/2021.
2. Italia. Disposizioni urgenti in materia di sperimentazioni cliniche in campo oncologico e altre misure in materia sanitaria. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 105 del 8 maggio 1998
3. Italia. Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996. Decreto-Legge n. 536 del 21 ottobre 1996. *Gazzetta Ufficiale* n. 248 del 22 ottobre 1996
4. Italia. Legge n. 648 del 23 dicembre 1996. Conversione in legge del decreto-legge n. 536 del 21 ottobre 1996, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996. *Gazzetta Ufficiale* n. 300 del 23 dicembre 1996
5. Italia. Ripubblicazione del testo del decreto-legge n. 536 del 21 ottobre 1996, convertito, senza modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 64, recante: "Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996". *Gazzetta Ufficiale* n. 11 del 15 gennaio 1997
6. Italia. Legge 16 maggio 2014, n. 79. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 marzo 2014, n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale. *Gazzetta Ufficiale* n. 115 del 20 maggio 2014
7. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina AIFA n. 458 del 16 aprile 2020. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 117 del 8 maggio 2020
8. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina AIFA del 6 aprile 2021 in *Gazzetta Ufficiale* n. 87 del 12 aprile 2021 e successiva rettifica in *Gazzetta Ufficiale* n. 100 del 27 aprile 2021
9. Noonan JA. Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1968;116:373-80.
10. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001;29(4):465-8.
11. Motta M, Fasano G, Gredy S, Brinkmann J, Bonnard AA, Simsek-Kiper PO, Gulec EY, Essaddam L, Utine GE, Guarnetti Prandi I, Venditti M, Pantaleoni F, Radio FC, Ciolfi A, Petrini S, Consoli F, Vignal C, Hepbasli D, Ullrich M, de Boer E, Vissers LELM, Gritli S, Rossi C, De Luca A, Ben Becher S, Gelb BD, Dallapiccola B, Lauri A, Chillemi G, Schuh K, Cavé H, Zenker M, Tartaglia M. *Am J Hum Genet*. 2021 Oct 1:S0002-9297(21)00343-8. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.09.007.
12. Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD: Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 2003;123:68-71.
13. Cessans C, Ehlinger V, Arnaud C, Yart A, Capri Y, Barat P, et al. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(5):641-50.;

14. Malaquias AC, Brasil AS, Pereira AC, Arnhold IJ, Mendonca BB, Bertola DR, et al. Growth standards of patients with Noonan and Noonan-like syndromes with mutations in the RAS/MAPK pathway. *Am J Med Genet A*. 2012;158a(11):2700-6.
15. Serra-Nédélec ADR, Edouard T, Tréguer K, Tajan M, Araki T, Dance M, et al. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants inhibit insulin-like growth factor 1 release via growth hormone-induced ERK hyperactivation, which contributes to short stature. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(11):4257-62.
16. Cotterill AM, McKenna WJ, Brady AF, Sharland M, Elswawi M, Yamada M, et al. The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(6):2291-7;
17. Romano AA, Blethen SL, Noto RA. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr*. 1996;128(5):S18-S21.
18. Gualtieri A, Kyprianou N, Gregory LC, Vignola ML, Nicholson JG, Tan R, et al. Activating mutations in BRAF disrupt the hypothalamo-pituitary axis leading to hypopituitarism in mice and humans. *Nat Commun*. 2021;12(1):2028),
19. Ahmed ML, Foot ABM, Edge JA, Lamkin VA, Savage MO, Dunger DB. Noonan's syndrome: abnormalities of the growth hormone/IGF-I axis and the response to treatment with human biosynthetic growth hormone. *Acta Paediatrica*. 1991;80(4):446-50;
20. Tanaka K, Sato A, Naito T, Kuramochi K, Itabashi H, Takemura Y. Noonan syndrome presenting growth hormone neurosecretory dysfunction. *Intern Med*. 1992;31(7):908-11.
21. Binder G, Neuer K, Ranke M, Wittekindt N. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5377-81.
22. Ferreira LV, Souza SAL, Arnhold IJP, Mendonca BB, Jorge AAL. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5156-60.;
23. Limal J-M, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):300-06.
24. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, Noonan J. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010 Oct;126(4):746-59.
25. Go Hun Seo, MD, Han-Wook Yoo Growth hormone therapy in patients with Noonan syndrome. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*. 2018;23(4): 176-181.
26. Noordam C, van der Burgt I, Sweep CG, Delemarre-van de Waal HA, Sengers RC, Otten BJ. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Jan;54(1):53-9.
27. Noonan JA, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: a review of the evidence. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):157-66
28. Ozono K, Ogata T, Horikawa R, Matsubara Y, Ogawa Y, Nishijima K, Yokoya S, Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2018 Feb 26;65(2):159-174.
29. Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, Endo T, Ozono K. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2020 Aug 28;67(8):803-818.

30. Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S. The impact of growth hormone therapy on adult height in noonan syndrome: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(3):167-76
31. Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhasse J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schlüter G, Gencik M, Überlacker B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer.* 2015 Apr 14;112(8):1392-7
32. Raman S, Grimberg A, Waguespack S, Miller B, Sklar C, Meacham L, Patterson B. Risk of neoplasia in pediatric patients receiving growth hormone therapy--a report from the Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun;100(6):2192-203
33. McWilliams GD, SantaCruz K, Hart B, Clericuzio C. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy. *Am J Med Genet A.* 2016 Jan;170A(1):195-201.
34. Siegfried A, Cances C, Denuelle M, Loukh N, Tauber M, Cavé H, Delisle MB. Noonan syndrome, PTPN11 mutations, and brain tumors. A clinical report and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2017 Apr;173(4):1061-1065.
35. Bangalore Krishna K, Pagan P, Escobar O, Popovic J. Occurrence of cranial neoplasms in pediatric patients with noonan syndrome receiving growth hormone: is screening with brain MRI prior to initiation of growth hormone indicated? *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):423-426.
36. Mazzanti L, Cacciari E, Cicognani A, Bergamaschi R, Scarano E, Forabosco A. Noonan-like syndrome with loose anagen hair: a new syndrome? *Am J Med Genet A.* 2003 Apr 30;118A(3):279-86.
37. Cordeddu V, Di Schiavi E, Pennacchio LA, Ma'ayan A, Sarkozy A, Fodale V, Cecchetti S, Cardinale A, Martin J, Schackwitz W, Lipzen A, Zampino G, Mazzanti L, Digilio MC, Martinelli S, Flex E, Lepri F, Bartholdi D, Kutsche K, Ferrero GB, Anichini C, Selicorni A, Rossi C, Tenconi R, Zenker M, Merlo D, Dallapiccola B, Iyengar R, Bazzicalupo P, Gelb BD, Tartaglia M. Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nat Genet.* 2009 Sep;41(9):1022-6.
38. Mazzanti L, Tamburrino F, Scarano E, Perri A, Vestrucci B, Guidetti M, Rossi C, Tartaglia M. GH Therapy and first final height data in Noonan-like syndrome with loose anagen hair (Mazzanti syndrome). *Am J Med Genet A.* 2013 Nov;161A(11):2756-61.;
39. Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, Scarano E, Perri A, Montanari F, Fantini MP, Pession A, Tartaglia M, Mazzanti L. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: Patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A.* 2015 Nov;167A(11):2786-94.].

SECONDA PARTE
Commissioni Regionali per il GH

SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON SOMATROPINA ALLA PIATTAFORMA WEB DEL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA DALLE UNITÀ OPERATIVE REGIONALI

Daniela Rotondi, Flavia Pricci

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

A introduzione dei contributi delle Commissioni Regionali per il GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o somatropina) pubblichiamo le segnalazioni di prescrizione di terapia con somatropina su base regionale, sia in base alla Regione di residenza dei soggetti in trattamento che in base alle Regioni delle Unità Operative (UO) accreditate al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC).

La Tabella 1 riporta il numero di soggetti e visite correttamente spediti alla piattaforma RNAOC web fino a dicembre 2020 in base alla Regione di residenza dei pazienti. Il numero totale è comprensivo anche delle schede prive di informazioni sulla residenza, per le quali si attendono le integrazioni da parte delle UO. Sono, inoltre, conteggiati i soggetti di Regioni che non afferiscono alla piattaforma RNAOC in quanto inseriti da UO di altre Regioni che, a loro volta, aderiscono alla piattaforma web.

Tabella 1. Soggetti trattati e visite segnalati alla piattaforma RNAOC web fino a dicembre 2020, suddivisi in base alla Regione di residenza

Regione di residenza	Soggetti (n.)	Visite (n.)
Abruzzo	582	2803
Basilicata	57	256
Calabria	244	786
Campania RNAOC	39	181
Emilia-Romagna	1274	4827
Friuli Venezia Giulia	153	504
Lazio RNAOC	111	402
Liguria	167	279
Lombardia	384	1424
Marche	886	5031
Molise	150	597
Piemonte	12	17
Puglia	2261	10436
Sardegna	199	1020
Sicilia	923	3153
Toscana	85	305
Trentino-Alto Adige	180	239
Umbria	247	1715
Veneto	71	322
<i>noinfo</i>	246	1222
Totale	8271	35519

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

La Tabella 2 riporta il dettaglio del numero di soggetti e visite segnalati alla piattaforma RNAOC web fino a dicembre 2020 dai Centri / Unità Operative suddivisi per Regione.

Le UO rappresentano le unità cliniche di visita dei pazienti e fanno riferimento alla struttura di appartenenza, per cui, per ogni struttura, possono essere presenti più UO. I Centri e le UO preceduti da xxx sono le strutture disabilite su richiesta delle Regioni; i Centri preceduti da ISS sono riferiti a inserimenti da parte dell'amministratore del sistema.

Tabella 2. Soggetti trattati e visite segnalati alla piattaforma RNAOC web fino a dicembre 2020 dai Centri / Unità Operative (UO) suddivisi in base alla Regione della struttura

Regione / Centro / Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
Abruzzo	720	3152
ASL Teramo-PO di Atri	105	796
UOC di Pediatria e Neonatologia-CRRANP	97	787
UOD di Endocrinologia	8	9
PO di Chieti	320	1136
Clinica Pediatrica	320	1136
PO di L'Aquila	192	626
Centro delle basse stature endocrine e da sindromi rare	192	626
PO di Pescara	15	62
Amb di Auxo ed Endocr-Pediatria Medica	15	62
PO di Teramo	8	34
UOC di Pediatria	8	34
xxxPO di Avezzano	80	498
xxxCentro Auxoendocrinologia	80	498
Basilicata	60	145
AS Potenza-Lagonegro	7	54
UO Pediatria	7	54
AS Potenza-Maratea	1	1
UO Endocrinologia	1	1
AS Potenza-Poliamb Madre Teresa di Calcutta	52	90
Amb Endocrinologia Diabetologia	52	90
Calabria	138	193
AO Pugliese - Ciaccio	68	97
UO Pediatria	68	97
AOU Mater Domini	12	32
UO di Pediatria	12	32
PO Corigliano-Rossano	7	7
SOC Pediatria e ASS Neonatale	7	7
PO di Crotone ASP KR	11	17
UOC di Pediatria	11	17
PO SS Annunziata	2	2
xxxStSD Diab e Endocr	2	2
Spoke Castrovillari ASP CS	32	32
UOC di Pediatria	32	32
Spoke Cetraro-Paola ASP CS	6	6
UO Pediatria	6	6
Campania	2	4
ISS - Univ Federico II (NA) - Dip Pediatria-Imm Ped	2	4
Univ Federico II(NA)-Dip Ped-Imm Ped	2	4
Emilia-Romagna	1406	5348
AOSP Ferrara-Arcispedale S Anna	87	174
UO di Endocrinologia	50	68
UO di Pediatria	37	106

Regione / Centro / Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
AOSP Modena - Ospedale Civile Baggiovara	8	11
UO di Endocrinologia	8	11
AOSP Modena-Policlinico	323	1878
UO di Pediatria	323	1878
AOSP Parma	55	255
UO Clinica Pediatrica-Centro Auxologico	55	255
AOU di Bologna-Pol S.Orsola-Malpighi	423	1097
UO di Endocrinologia	2	7
UO Pediatria	421	1090
AUSL Cesena-Osp Bufalini	27	63
UO di Pediatria	27	63
AUSL Forlì-PO Forlì Morgagni-Pierantoni	44	179
UO di Pediatria	43	178
UOC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche	1	1
AUSL Imola-Osp S Maria della Scaletta	58	315
UO di Pediatria	58	315
AUSL Piacenza-PO Guglielmo da Saliceto	10	10
UO di Pediatria	7	6
UOS Endocrinologia e malattie metaboliche	3	4
AUSL Ravenna-PO Lugo	5	6
StSD di Endocrinologia-Dip Medicina Interna 1	5	6
AUSL Ravenna-PO Ravenna	47	62
UOA di Pediatria	47	62
AUSL Reggio-Emilia-Arcispedale S.Maria Nuova	214	948
UO di Pediatria	214	948
AUSL Rimini-Osp degli Infermi	104	348
UO di Pediatria	104	348
ISS - AOSP Parma	1	2
AOSP(PR)-UO Clin Ped	1	2
Friuli Venezia Giulia	198	708
Azienda Sanitaria Universitaria integrata di Trieste	2	2
III Medica - S. Endocrinologia	2	2
Azienda Sanitaria Universitaria integrata di Udine	45	149
SOC Clinica Pediatrica	24	123
SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo	21	26
IRCCS Burlo Garofolo	151	557
SOC Clinica Pediatrica	151	557
Lazio	90	299
AO San camillo-Forlanini	2	4
Amb di Endocrinologia	2	4
ISS - AO San Camillo – Forlanini	3	5
Amb di Endocrinologia	3	5
Osp Belcolle di Viterbo	6	25
UOC di Pediatria-Serv Endocrinologia pediatrica	6	25
Osp Ped Bambino Gesù	40	98
UO Endocrinologia	29	83
xxxUOS di Patologie Endocrine Autoimmuni	2	4
xxxUOS EndoMol	9	11
Osp S Eugenio	1	1
UOC di Pediatria	1	1
Pol Agostino Gemelli	27	134
UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo	27	134
Pol Umberto I	1	1
Clin Ped-Endocr Ped	1	1

Regione / Centro / Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
Univ Tor Vergata (RM)	7	25
Dip di Medicina-UIO di Endocrinologia	4	16
UOSD di pediatria e gastroenterologia pediatrica	3	9
xxxPol Umberto I - Dip Scienze Ginecologiche Perinat Puericultura	3	6
xxxServ Adolescentologia - OGP04A	3	6
Liguria	179	279
IRCCS AOU San Martino - IST	154	169
DIMI - UIO Endocrinologia	154	169
ISS - Istituto G.Gaslini di Genova	1	2
Clin Pediatrica	1	2
Istituto G.Gaslini di Genova-CR Mal Endocrino Metaboliche	4	10
Centro Reg di Endocrinologia Pediatrica	4	10
Osp Galliera di Genova	20	98
SS Endocrinologia	20	98
Lombardia	429	1572
ASST degli Spedali Civili di Brescia-Spedali Civili Brescia	35	64
UOS di Auxoendocrinologia	35	64
ASST di Mantova -Osp Carlo Poma Mantova	8	8
StC di Pediatria	8	8
ASST di Monza- Osp San Gerardo	2	2
UIO di Medicina 1	2	2
ASST Fatebenefratelli Sacco - Osp Luigi Sacco-Università di Milano	8	11
Clin Pediatrica	8	11
ASST Sette Laghi - Osp di Circolo e Fondazione Macchi	136	757
UOS di Endocrinologia Diabetologia e Pediatria D'urgenza	136	757
Fond Ca'Granda Osp Magg Pol	4	6
UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche	4	6
Fond Ist Nazionale Tumori	1	1
UIO Pediatria Oncologica	1	1
ISS - AO di Circolo e Fond Macchi	3	4
UOC di Pediatria	3	4
ISS - AO Spedali Civili di Brescia-Clin Ped	1	2
UOS di Auxoendocrinologia	1	2
ISS - S. Raffaele (MI)	7	9
UIO di Pediatria	7	9
ISS -Fond Pol San Matteo	1	2
StS di Endocrinologia Pediatrica-Dip materno infantile	1	2
Ist Auxologico Italiano	90	382
Centro Disordini della Crescita	49	208
Medicina Generale-Ind Endocrinologia Metabolismo	41	174
Osp San Raffaele	133	324
UIO Medicina Generale - USS Endocrinologia	133	324
Marche	876	5069
ASUR Marche Area Vasta 2-Jesi	68	497
UIO di Pediatria e Neonatologia	68	497
ASUR Marche Area Vasta 2-Senigallia	167	1108
UIO di Pediatria Dip Materno-Infantile	156	1083
xxxUOC di Medicina Interna	11	25
ASUR Marche Area Vasta 3-Civitanova	100	419
UOC di Pediatria	100	419
ASUR Marche Area Vasta 3-Macerata	47	358
UIO di Pediatria e Neonatologia	47	358
ASUR Marche Area Vasta 4-Fermo	88	568
UOC di Diabetologia e Nutrizione Clinica	3	18
UOC di Pediatria	85	550

Regione / Centro / Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
ASUR Marche Area Vasta 5-Ascoli Piceno	37	176
UOC di Pediatria	37	176
Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord - Pesaro	65	412
SSD Endocrinologia e Diabetologia	3	31
UOC di Pediatria	62	381
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona	304	1531
Clin di Endocrinologia	136	473
Coordinamento interdipartimentale Malattie Rare	64	327
SOD di Diabetologia Pediatrica	34	232
SOD di Pediatria	70	499
Molise	122	633
IRCCS NEUROMED	25	214
Ambulatorio di endocrinologia	25	214
PO Cardarelli	97	419
Ambulatorio Endocrinologia Pediatrica	97	419
Puglia	2344	11161
AOU Pol di Bari	589	4092
UOC di Pediatria B Trambusti	589	4092
AOU Pol di Bari-Stab Giov XXIII-Fed Vecchio	78	299
Malattie Endocrine, del Ricambio e Nutrizione	78	299
AOU Pol di Bari-Stab Giov XXIII-Mal Met e Gen	503	986
Malattie Endocrine, del Ricambio e Nutrizi	503	986
AOU-Ospedali Riuniti di Foggia	260	747
Malattie Endocrine, del Ricambio e Nutrizi	77	473
UO di Pediatria	183	274
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza	134	777
Malattie Endocrine, del Ricambio e Nutrizi	26	40
UO di Pediatria	108	737
Osp Card. G.Panico	88	483
UO di Pediatria	88	483
Osp F. Miulli- Acquaviva delle Fonti	15	21
Malattie Endocrine, del Ricambio e Nutrizi	15	21
Osp Perrino	135	647
Malattie Endocrine, del Ricambio e Nutrizi	11	13
UO di Pediatria	124	634
Osp S Cuore di Gesù	140	934
UO di Pediatria	140	934
Osp SS Annunziata	15	96
Malattie Endocrine, del Ricambio e Nutrizi	15	96
Osp Vito Fazzi	56	486
Malattie Endocrine, del Ricambio e Nutrizi	33	290
UO di Pediatria	23	196
P.O. Cerignola	42	43
Pediatria spec. mediche (MCV-Cerignola)	42	43
PO di Casarano	201	1234
Malattie Endocrine, del Ricambio e Nutrizi	12	83
UOC di Pediatria	189	1151
PO Francavilla Fontana	27	80
UO Pediatria	27	80
PO T Masselli-Mascia	50	167
UO di Pediatria	50	167
PTA di Conversano	11	69
Malattie Endocrine, del Ricambio e Nutrizi	11	69

Regione / Centro / Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
Sardegna	209	1107
AO Brotzu - PO Microcitemico	115	540
Servizio di Endocrinologia Ped - 1	4	18
Servizio di Endocrinologia Ped - 2	46	267
Servizio di Endocrinologia Ped - 3	65	255
AOU di Cagliari-Pol Uni Monserrato	8	16
UO Endocrinologia e Diabetologia	8	16
AOU di Sassari	86	551
Serv di Diagnosi e Cura di Endocrinologia	86	551
Sicilia	993	3579
AO Cannizzaro (CT)	14	34
Serv Diabetologia	14	34
AO Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello	266	665
UO di Endocrinologia	266	665
AOU Pol G Martino	378	2274
UOC Clin Pediatrica - Dip Scien Pediatr Med Chir	221	1244
UOC di Endocrinologia	157	1030
AOU Policlinico V Emanuele	65	90
UO di Clin Ped	65	90
ARNAS Garibaldi-Nesima	112	174
UO di Endocrinologia	112	174
IRCCS Oasi Maria SS	85	145
UO di Pediatria e Genetica Medica	85	145
Osp G Di Cristina	54	69
UO di Clin Ped	54	69
xxxAOU Pol Paolo Giaccone	19	128
xxxUOC Endocrinologia Mal Metaboliche	19	128
Toscana	58	174
AOU di Siena	46	103
UOC Endocrinologia 1 età adulta	46	103
USL 6 LIVORNO	9	41
XXXUO Pediatria	9	41
XXXASL 9-PO di Misericordia	3	30
XXXUOC di Ped e Neonat	3	30
Trentino-Alto Adige	178	233
Osp Reg di Bolzano	133	186
UO Pediatria	133	186
Osp S Chiara di Trento	45	47
UO di Pediatria	45	47
Umbria	269	1863
AO di Perugia	183	1519
StC Clin Ped	112	739
StC Med Int e Sc Endocr Metab	71	780
AO di Terni	41	290
UO di Pediatria	41	290
AUSL Umbria 1	10	19
UO di Pediatria Area Nord	10	19
AUSL Umbria 2	35	35
Dip Materno-Infantile - Serv Endocrin Ped - Osp Foligno	35	35
Totale	8271	35519

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

REGIONE BASILICATA

Maria Rosalia Puzo

Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata, Potenza

Nell'anno 2020 la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (*Growth Hormone* o GH) della Regione Basilicata, istituita con DGR n. 2297/2009 (1), ha continuato l'attività con i componenti nominati con DD n. 701/2017 (2).

Attività valutativa

Nell'anno 2020 il Centro Regionale di Farmacovigilanza, nell'ambito delle proprie competenze istituzionali, ha monitorato la prevalenza di trattamento con GH, il consumo e la spesa delle specialità medicinali.

I pazienti trattati con GH sono stati 159 di cui 122 pazienti in età evolutiva (0 – 18 anni) e 37 pazienti in età adulta (> 18 anni) (Tabella 1). In Tabella 2 sono riportati i pazienti trattati con GH divisi per genere.

Tabella 1. Soggetti in trattamento con GH in Regione Basilicata. Anno 2020

Fasce di età	Pazienti (n.)	Popolazione residente	Prevalenza*1000 abitanti
Età evolutiva (0-18 anni)	122	86.883	1,4
Adulto (> 18 anni)	37	470.051	0,07

Tabella 2. Soggetti in trattamento con GH divisi per genere in Regione Basilicata. Anno 2020

Fasce di età	Pazienti (n.)	Maschi (n.)	Femmine (n.)
Età evolutiva (0-18 anni)	115	65	57
Adulto (> 18 anni)	38	21	16

I pazienti nuovi trattati (6 mesi antecedenti la prima confezione senza alcuna prescrizione con minimo 2 confezioni ricevute) in Regione Basilicata risultano essere 22 (Tabella 3).

Tabella 3. Soggetti nuovi trattati con GH divisi per genere in Regione Basilicata. Anno 2020

Fasce di età	Pazienti (n.)	Maschi (n.)	Femmine (n.)
Età evolutiva (0-18 anni)	19	6	13
Adulto (> 18 anni)	4	2	2

La spesa per la terapia con GH è stata di €1.577.625,59; DDD (*Defined Daily Dose*) totali: 58611,90.

Attività autorizzativa

In accordo con quanto stabilito dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (3), anche nel 2020 la Commissione Regionale per il GH effettua un monitoraggio dell'attività dei Centri prescrittori, valutando l'appropriatezza prescrittiva con particolare attenzione agli eventuali eventi avversi.

Bibliografia

1. Regione Basilicata. Dipartimento salute, sicurezza e solidarietà sociale, servizi alla persona e alla comunità. Deliberazione di Giunta Regionale 2297 del 29 dicembre 2009. Istituzione Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo, ai sensi della Nota AIFA 39 - Determina AIFA del 4 gennaio 2007.
2. Regione Basilicata. Dipartimento politiche della persona - Ufficio prestazioni assistenziali e farmaceutico. Determinazione Dirigenziale 13AQ.2017/D.00701 del 23/11/2017. Oggetto: Delibera della Giunta della Regione Basilicata 2297 del 29/12/2009 - nomina della Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone somatotropo.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.

PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO

Silvia Longhi (a), Sarah Rabbiosi (a), Katia Sangermano (b)

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

(b) *Direzione Sanitaria del Comprensorio Sanitario di Bolzano, Bolzano*

La Commissione Provinciale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone* o ormone della crescita) è stata istituita dalla provincia autonoma di Bolzano con DGP n. 1183/2007 (1) e con delibera del Direttore Generale n. 59 del 4/2/2020 è stata rinnovata e, pertanto, da tale data risulta così composta:

- Dott.ssa Silvia Longhi, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale provinciale di Bolzano;
- Dott.ssa Sarah Rabbiosi, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale provinciale di Bolzano;
- Dott.ssa Katia Sangermano, farmacista presso la Direzione Sanitaria del Comprensorio Sanitario di Bolzano.

Attività valutativa

Nel corso del 2020, dall'incrocio dei dati di prescrizione con quello di tutti i piani terapeutici pervenuti risulta che sono in trattamento con GH 118 soggetti: di questi circa il 21% risiede in provincia di Trento. Tutti i pazienti sono seguiti presso l'endocrinologia e l'endocrinologia pediatrica dell'Ospedale di Bolzano, unico Centro accreditato a livello provinciale per la prescrizione di GH.

Attività autorizzativa

Nel 2020, la Commissione GH si è riunita per via telematica in dicembre 2020 per discutere la richiesta di autorizzazione al trattamento con ormone della crescita *off-label*, vale a dire non compresi nelle indicazioni del farmaco oppure fuori Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (2). Tale richiesta è stata accolta.

Bibliografia

1. Provincia Autonoma di Bolzano. Deliberazione della Giunta Provinciale 1183 del 10 aprile 2007. Impiego *off-label* di medicinali.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.

REGIONE CALABRIA

Giacomo Brancati, Simona Angela Mirarchi, Rita Francesca Scarpelli
 Settore 3 Assistenza Farmaceutica, Assistenza Integrativa e Protesica, Farmacie Convenzionate,
 Educazione all'uso consapevole del Farmaco, Dipartimento Tutela della Salute, Servizi Sociali e Socio
 Sanitari, Regione Calabria, Catanzaro

Considerata la riorganizzazione della rete ospedaliera, nonché, la necessità di uniformare l'assistenza sanitaria a livello regionale, di aumentare il livello di appropriatezza e razionalizzare la spesa farmaceutica, la Regione Calabria con DCA n. 164/2018 (1) ha provveduto all'individuazione dei Centri autorizzati alla diagnosi e al rilascio di piano terapeutico e dei Centri autorizzati alla prescrizione di specifici principi attivi. Nel corso del 2020 è stata effettuata una ricognizione dei Centri prescrittori dell'ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH), chiedendo alle Direzioni delle Aziende del Servizio Sanitario Regionale (SSR) di confermare la presenza all'interno delle proprie strutture di un Centro autorizzato alla prescrizione dell'ormone somatotropo (secondo quanto stabilito con DCA n. 164/2018 e ss.mm.), certificando la rispondenza del Centro ai requisiti stabiliti nel DCA n. 164/2017 (2) e indicando le referenze dei clinici operanti all'interno dei suddetti Centri. Al contempo è stata avviata la procedura per il rinnovo della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH di cui al DD n. 7752/2006 (3).

L'iter si è concluso con la costituzione della nuova Commissione GH nei primi mesi del 2021.

Con nota n. 427568 del 29/12/2020, nell'obiettivo di implementare il Registro Nazionale degli Assuntori Ormone della Crescita (RNAOC), si è stabilito che al momento della redazione del piano terapeutico, il prescrittore inserisca, in alto a sinistra, pena l'invalidazione del piano, il numero di registrazione del paziente nel RNAOC. Al riguardo i centri prescrittori manifestano difficoltà soprattutto nella registrazione dei pazienti già in terapia.

In Tabella 1 sono riportati i Centri prescrittori dell'ormone somatotropo individuati con DCA n. 164/2018 (2) e successivi aggiornamenti.

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

Università/Ospedale	Centro/UO	Città
AO "Annunziata"	UOC Pediatria	Cosenza
PO Cetraro-Paola	UOC Pediatria	Cosenza
PO	SOC Pediatria	Castrovillari
PO	SOC Pediatria e ASS Neonatale	Corigliano-Rossano
PO	UOC Pediatria	Crotone
AO "Pugliese-Ciaccio"	SOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche e della Nutrizione	Catanzaro
	Auxoendocrinologia SOC Pediatria	Catanzaro
AOU "Mater Domini"	UOC Pediatria	Catanzaro
	UOC Endocrinologia	Catanzaro
PO	UOC Pediatria	Lamezia Terme
Grande Ospedale Metropolitano "Bianchi Melacrino Morelli"	UOC Pediatria	Reggio Calabria
	UOC Diabetologia ed Endocrinologia	Reggio Calabria
PO	SOC Pediatria e Neonatologia	Locri

AO. Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **PO:** Presidio Ospedaliero **SOC:** Struttura Operativa Complessa; **UOC:** Unità Operativa Complessa.

Attività valutativa

Dall'analisi dei dati presenti nel RNAOC, nel 2020 sono state formulate 14 diagnosi da parte dei Centri prescrittori regionali (Tabella 2).

Tabella 2. Diagnosi formulate nel 2020 dai Centri prescrittori della Regione Calabria

Università/Ospedale	Centro/UO	Diagnosi	Pazienti (n.)
AO AO "Pugliese-Ciaccio", Catanzaro	UO Pediatria	c) Età evolutiva	1
		8) Diagnosi fuori Nota 39	
		c) Età evolutiva	5
		1) Bassa statura da deficit di GH	
AOU Mater Domini, Catanzaro	UO Pediatria	c) Età evolutiva	5
		1) Bassa statura da deficit di GH	
		c) Età evolutiva	2
1) Bassa statura da deficit di GH			
PO Corigliano-Rossano	SOC Pediatria e ASS Neonatale	c) Età evolutiva	1
		1) Bassa statura da deficit di GH	

AO: Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **ASS:** Azienda per l'Assistenza Sanitaria; **PO:** Presidio Ospedaliero; **SOC:** Struttura Operativa Complessa; **UO:** Unità Operativa.

La registrazione sul RNAOC è nettamente inferiore rispetto ai pazienti che sul territorio regionale ricevono specialità medicinali a base di ormone somatotropo, come si evince considerando i dati della Distribuzione per Conto derivanti dalla lettura delle ricette del SSR spedite nelle farmacie private convenzionate presenti sul territorio, nel corso del 2020.

In Tabella 3 sono riportati i pazienti trattati con GH da gennaio a dicembre 2020, utilizzando i dati provenienti dalla piattaforma informatica WebDPC.

Tabella 3. Pazienti trattati con GH nella Regione Calabria (gennaio-dicembre 2020) (dati WebDPC)

Azienda Sanitaria Provinciale	Pazienti (n.)
Cosenza	448
Crotone	73
Catanzaro	138
Vibo Valentia	58
Reggio Calabria	123
Totale	840
Regione Calabria	835

Attività autorizzativa

Le richieste di autorizzazione al trattamento con l'ormone somatotropo fuori indicazione, sono presentate alla Commissione Regionale dai Centri prescrittori tramite un modulo predisposto dalla stessa Commissione, la quale, esamina i valori auxologici, la clinica e il ragionevole beneficio connesso alla terapia con GH ed esprime il proprio parere. Inoltre, dopo eventuale autorizzazione, al fine di poter valutare la prosecuzione della cura, i Centri prescrittori, a cadenza semestrale, sono tenuti a inviare alla Commissione una relazione clinica di follow-up, documentando i risultati ottenuti con la terapia.

La Commissione Regionale nel 2020, in modalità online a causa delle limitazioni imposte dall'emergenza sanitaria legata alla pandemia da SARS-CoV-2, ha espresso parere favorevole su un caso clinico per un trattamento *off-label* e ha valutato positivamente la prosecuzione di cura per tre pazienti a seguito dell'esame dei dati di follow-up inviati dai Centri prescrittori con cadenza semestrale.

Bibliografia

1. Regione Calabria. Decreto del Commissario ad acta 64 del 6 agosto 2018. Revisione DCA 127/2015 - P.O. 2013-2015 - PROGRAMMA 17.4.2 – Revisione Centri autorizzati alla diagnosi e al rilascio di Piano terapeutico e dei centri autorizzati alla prescrizione di specifici principi attivi. Piano Operativo 2016-2018 - Piano 2.4.1.3, azione n. 1.
2. Regione Calabria. Decreto del Commissario ad acta 164 del 13 dicembre 2017. Approvazione dei Requisiti Minimi per l'Individuazione dei Centri Prescrittori dell'Ormone Somatotropo. *Bollettino Ufficiale della Regione Calabria* 128 del 19 dicembre 2017.
3. Regione Calabria. Decreto n. 7752 del 21 giugno 2006. Nota AIFA 39 - Istituzione Commissione Regionale e Registro Ormone Somatotropo. *Bollettino Ufficiale della Regione Calabria* 15- Parte I e II - del 16 agosto 2006. Supplemento straordinario 1 del 22 agosto 2006.

REGIONE CAMPANIA

Rosamaria Iommelli (a), Mariangela Mercaldo (b), Annalisa Di Giorgio (b), Ugo Trama (a)

(a) *Unità Operativa Dipartimentale 06 Politica del farmaco e dispositivi, Direzione Generale Tutela della salute, Regione Campania, Napoli*

(b) *Azienda Sanitaria Locale di Caserta, Portale SANIA.R.P., Regione Campania, Caserta*

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH) è stata istituita con DGRC n. 393/2017 (1). Con tale DGRC è stato demandato al Presidente della Giunta Regionale la nomina dei componenti della Commissione GH, previa istruttoria da parte della Direzione Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale. I componenti della Commissione sono stati, quindi, nominati con Decreto del Presidente della Regione n. 47/2019 (2) e risultano invariati nel 2020.

Attività valutativa

Nel corso del 2020, l'attività della Commissione si è concentrata in particolar modo su:

- ricognizione, in collaborazione con i gestori della piattaforma informatica regionale SANIARP (SANItà a centralità dell'Assistito e della Risposta Prescrittiva), di tutti i Centri prescrittori della Regione e monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone GH;
- coordinamento dei Centri prescrittori mediante la predisposizione di note di indirizzo;
- valutazione circa la possibile adesione dei Centri prescrittori della Regione Campania al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita.

Nel 2020 i Centri prescrittori risultano invariati rispetto all'anno precedente (Tabella 1).

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

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

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

A fine anno 2020, i pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di GH sono complessivamente 1582, di cui il 60% di genere maschile e il 40% di genere femminile. Si conferma, anche per l'anno 2020, un analogo andamento prescrittivo del GH in funzione dell'età, interessando soggetti pediatrici (fascia 3-16 anni) nel 72,9% dei casi. Il numero complessivo di prescrizioni di GH per l'anno 2020 è 3790 (di cui il 15% relative al medicinale Omnitrope, il 21% relative al medicinale Genotropin e il 64% relativo a tutte le altre somatropine). Nell'anno 2020 la spesa complessiva per somatropina è risultata pari a 8065 milioni di euro. Il 10.8% della spesa è relativa al biosimilare Omnitrope.

Attività autorizzativa

Le richieste di autorizzazione al trattamento con l'ormone somatotropo sono presentate alla Commissione Regionale dai Centri prescrittori tramite il format predisposto dalla stessa Commissione, la quale, esaminati i valori auxologici, la clinica e il beneficio connesso alla terapia con GH, esprime il proprio parere. Da sottolineare che nel format predisposto dalla Commissione, nella sezione dedicata alla prescrizione, è necessario indicare la motivazione di eventuali condizioni cliniche, esigenze particolari di somministrazione o di conservazione del farmaco che impediscono l'uso del biosimilare o del farmaco a costo/terapia più basso secondo quanto previsto dalla normativa regionale vigente (DCA n.66/2016 e s.m.i.) (3). La valutazione delle istanze avviene tramite scambio di e-mail tra i componenti della Commissione, garantendo in tal modo un tempestivo rilascio del parere. Nel corso dell'anno 2020 risultano pervenute n. 4 richieste specifiche da parte di Centri clinici, per le quali la Commissione ha espresso parere positivo.

Bibliografia

1. Regione Campania. Delibera della Giunta della Regione Campania 393 del 4 luglio 2017. Commissione regionale di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo o GH (Growth Hormone). *Bollettino Ufficiale della Regione Campania* 55 del 10 luglio 2017.
2. Regione Campania. Decreto Presidenziale 47 del 28 marzo 2019. Costituzione Commissione regionale di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo o GH (growth hormone) in esecuzione alla DGRC 393 del 4 luglio 2017.
3. Regione Campania. Decreto del Commissario ad Acta 66 del 8 luglio 2016. Misure di incentivazione dei farmaci a brevetto scaduto e dei biosimilari. Monitoraggio delle prescrizioni attraverso la piattaforma Sani.ARP. *Bollettino Ufficiale Regionale Regione Campania* 46 del 11 luglio 2016.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Ilaria Mazzetti, Anna Maria Marata

Servizio Assistenza Territoriale, Regione Emilia-Romagna, Bologna

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH), tenuto conto della situazione di emergenza sanitaria dovuta all'epidemia da SARS-CoV-2, è stata prorogata per tutto il 2020 (1,2) e ha proseguito il suo mandato riunendosi tre volte, di cui due in modalità di videoconferenza. La composizione della Commissione è rimasta, pertanto, invariata: sono nominati 12 professionisti afferenti alle Aziende Sanitarie della Regione (specialisti in pediatria, specialisti in endocrinologia, farmacisti) oltre a 3 membri afferenti all'area farmaco del Servizio Assistenza Territoriale della Regione Emilia-Romagna, rappresentati dal Coordinatore della Commissione Regionale del Farmaco, 1 funzionario regionale e 1 farmacista. Fra i professionisti delle Aziende sanitarie sono decaduti due componenti supplenti a seguito del rientro di due componenti titolari.

Attività valutativa

L'ultimo aggiornamento dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH è riportato nella Determinazione n. 10325/2018 (3): sono individuati 26 Centri prescrittori, di cui 12 pediatrici e 14 di endocrinologia dell'adulto.

I dati di consumo e spesa per GH rilevati nei flussi amministrativi regionali si sono mantenuti sostanzialmente in linea con quanto già osservato nel precedente anno. Nel 2020 è stato erogato il farmaco a 1.297 pazienti residenti, di cui 1.037 pazienti in età evolutiva (0-17 anni) e 260 pazienti in età adulta. Rispetto al 2019, la prevalenza di trattamento presenta un lieve incremento, pari a +2% nell'età evolutiva e una flessione del -2% nell'età adulta (Tabella 1).

Tabella 1. Soggetti in trattamento con GH in Regione Emilia-Romagna. Anno 2020

Fasce di età	Pazienti (n.)	Popolazione residente	Prevalenza *1000 abitanti	Variazione vs. 2019 (%)
Età evolutiva (0-17 anni)	1.037	698.003	1,47	+2
Adulto (≥ 18 anni)	260	3.776.289	0,07	-2

La spesa per la terapia con GH si è assestata su un importo pari a 5 milioni di euro, con una flessione del 3%, a fronte di una sostanziale invarianza dei consumi e un lieve incremento del ricorso a prodotti con minor costo. L'uso del farmaco biosimilare ha, infatti, rappresentato il 49% dei consumi complessivi di GH registrati a livello regionale nel 2020, con un incremento di 1 punto percentuale rispetto all'anno precedente.

Con nota indirizzata ai Centri prescrittori regionali (4), la Commissione ha dato indicazioni per favorire l'uso del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) per la prescrizione di GH sia nell'ambito dell'età evolutiva che nell'adulto. In particolare, è stato richiesto che:

- a partire da febbraio 2020 tutti i nuovi pazienti arruolati alla terapia con GH siano inseriti nel RNAOC;
- siano compilati per ciascun paziente almeno i campi relativi al data set minimo definito dalla Commissione Regionale;
- per i pazienti già in trattamento con GH, l’inserimento nel RNAOC avvenga entro il primo semestre 2020;
- a partire dal 1° luglio 2020 i Centri prescrittori utilizzino solo il piano terapeutico generato dal RNAOC per tutti i pazienti in trattamento.

Si è potuto verificare che nel 2020 i pazienti con prescrizioni inserite nel RNAOC da parte dei Centri prescrittori regionali sono stati complessivamente 847, di cui 752 residenti, e con un incremento del 42% rispetto al 2019.

Attività autorizzativa

La Commissione Regionale ha proseguito l’attività di valutazione delle nuove richieste di trattamento con ormone della crescita nei bambini con bassa statura e normale secrezione di GH nonché del follow-up dei casi autorizzati, secondo le modalità già in essere e descritte nel Rapporto ISTISAN 20/31 (5). Nella Tabella 2 sono riportati alcuni dati di sintesi relativi all’attività autorizzativa svolta nel 2020.

Tabella 2. Attività autorizzativa svolta dalla Commissione Regionale GH della Regione Emilia-Romagna. Anno 2020

Nuovi casi valutati	n.	%
Casi presentati da Centri regionali	28	100
Casi presentati da Centri extraregionali	0	0
Pazienti Femmine	11	39
Pazienti Maschi	17	61
Diagnosi di bassa statura in assenza di deficit di GH	22	79
Diagnosi di bassa statura in assenza di deficit di GH in pazienti con sindrome/anomalia genetica	6	21
Pareri positivi espressi dalla Commissione*	16	57
Pareri negativi espressi dalla Commissione	12	43
Schede follow-up esaminate	42	-

* di cui 2 dopo aggiornamento della documentazione e ripresentazione della richiesta di trattamento

Bibliografia

1. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. Determinazione n. 6531 del 17 aprile 2020 “Conferma del mandato della Commissione regionale ormone della crescita fino al 30 giugno 2020”.
2. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. Determinazione n. 10741 del 24 giugno 2020 “Proroga della Commissione regionale ormone della crescita fino alla nomina della nuova Commissione e comunque non oltre il 31 dicembre 2020”.
3. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. Determinazione n. 10325 del 27 giugno 2018 “Aggiornamento dei centri regionali autorizzati alla prescrizione dei

farmaci con piano terapeutico in coerenza con le decisioni della Commissione Regionale del Farmaco a maggio 2018”.

4. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. Servizio Assistenza Territoriale - Area Governo del farmaco e dei Dispositivi Medici. Nota PG/2020/0039366 del 20/01/2020 “Impiego del Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita per la registrazione dei pazienti in terapia e la redazione del Piano Terapeutico”.
5. Mazzetti I, Silvani MC, Marata AM “Commissioni regionali per il GH - Regione Emilia-Romagna” 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 (2019)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/31). p. 73-5.

REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA

Gianluca Tornese (a), Chiara Roni (b), Erica Zimarelli (b)

(a) *Struttura Semplice di Endocrinologia, diabetologia e altre malattie del metabolismo, Struttura Complessa Universitaria di Clinica Pediatrica, IRCCS materno-infantile “Burlo Garofolo”, Trieste*

(b) *Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità, Servizio assistenza farmaceutica, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Trieste*

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell’appropriatezza del trattamento con l’ormone somatotropo (somatropina) del Friuli Venezia Giulia è stata rinnovata nell’agosto 2018 ed è attualmente costituita da 8 componenti: 4 referenti di Centri pediatrici, 3 referenti di Centri di endocrinologia dell’adulto, 1 rappresentante della Regione (direttore del Servizio Assistenza Farmaceutica della Direzione Centrale salute, politiche sociali e disabilità) (1). La Commissione non si è riunita durante l’anno 2020.

Attività valutativa

Nel 2020 ci sono state 45 prescrizioni di nuovi piani terapeutici informatizzati a fronte di 47 nel 2019 e 35 nel 2018.

Complessivamente i piani terapeutici informatizzati per somatropina realizzati nel Friuli Venezia Giulia durante il 2020 sono 328 (di cui l’82% redatti dall’Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico pediatrico), a fronte di 268 nel 2019 e 154 nel 2018. L’aumento sembra legato al sempre maggiore utilizzo dei piani terapeutici informatizzati invece di quelli cartacei.

È in vigore la graduatoria della gara (accordo quadro) dell’Azienda Regionale per il Coordinamento della Salute del 2018 che prevede 3 specialità (biosimilare + altre 2 specialità) liberamente prescrivibili per i nuovi pazienti, mentre per le altre specialità la scelta deve essere motivata nel piano terapeutico, nel campo di testo a fianco alla diagnosi.

Nel 2020 si è osservato un aumento della spesa complessiva corrispondente all’aumento dei milligrammi utilizzati (15%), con un utilizzo complessivo del biosimilare invariato rispetto al 2019 (30%).

Attività autorizzativa

A causa delle restrizioni legate alla pandemia da SARS-CoV-2 non sono state effettuare riunioni in presenza. L’attività di conferma delle autorizzazioni pregresse (4 casi) è stata sottoposta all’esame della Commissione tramite e-mail e verrà successivamente formalizzata nel corso dei prossimi incontri della Commissione.

Bibliografia

1. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Direzione Centrale Salute, Politiche Sociali e Disabilità. Decreto 1149/SPS, 10/08/2018. Rinnovo della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell’appropriatezza del trattamento con l’ormone della crescita.

REGIONE LAZIO

Valeria Desiderio, Federica Valentino
Regione Lazio, Roma

Nel corso dell'anno 2020 la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH) istituita con determinazione n. B04195/2013 (1) e rinnovata con determinazione n. G04380/2019 (2) e successiva integrazione con determinazione n. G16745/2019 (3), ha svolto le attività previste dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (4) e precisamente:

- valutare l'appropriatezza prescrittiva nelle indicazioni previste dalla Nota AIFA 39 e autorizzare l'uso di GH nell'età evolutiva nei casi in cui, pur in assenza di deficit ormonali, ricorrano le caratteristiche cliniche-auxologiche del punto 1 della Nota stessa;
- valutare le caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento, la dose di ormone utilizzata, gli eventuali eventi avversi, le richieste di autorizzazione alla prescrizione, secondo Nota AIFA 39, attraverso la rete regionale che comprende tutti i Centri regionali specializzati e autorizzati alla prescrizione di GH e attraverso la piattaforma informatica WebCare che gestisce a livello regionale le prescrizioni online;
- valutare i contenuti del monitoraggio in modo da adeguarlo alla verifica dell'efficacia e sicurezza del trattamento e dell'attività dei Centri prescrittori in relazione a un'eventuale rivalutazione della rete dei Centri stessi;
- predisporre rapporti periodici riportanti il risultato delle analisi e le informazioni relative a specifiche autorizzazioni di prescrizione;
- partecipare all'implementazione del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita curato dall'Istituto Superiore di Sanità attraverso la migrazione dei dati regionali di prescrizione della piattaforma WebCare.

Attività valutativa

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 stessa, con particolare attenzione alle caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento, alla dose di ormone utilizzata, agli eventuali eventi avversi, procedendo eventualmente a una rivalutazione della rete dei Centri prescrittori.

Attualmente nella Regione Lazio sono presenti 9 Centri prescrittori:

- Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Ospedale Pediatrico Bambino Gesù;
- Azienda Ospedaliera Sant'Andrea;
- Azienda Ospedaliera San. Camillo Forlanini;
- Policlinico Universitario Umberto I;
- Policlinico Universitario Tor Vergata;
- IRCCS Fondazione Agostino Gemelli;
- IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO);
- Presidio Ospedaliero Azienda Sanitaria Locale (ASL) Roma 2 Ospedale Sant'Eugenio;
- Presidio Ospedaliero Belcolle, Viterbo.

A partire dal 2012 il monitoraggio delle prescrizioni viene effettuato attraverso la piattaforma informatica WebCare che permette la visualizzazione di tutti i piani terapeutici.

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

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

Dall'analisi delle prescrizioni riferite all'anno 2020 emergono i seguenti dati.

Sui piani terapeutici attivi nel 2020, il 9% sono prescrizioni effettuate da strutture extraregionali ad assistiti residenti nel Lazio. I maggiori Centri prescrittori fuori Regione, intesi come numero di pazienti seguiti, risultano essere l'Azienda Ospedaliera ASL 1 L'Aquila Clinica pediatrica (12%), l'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (9%), la Clinica pediatrica Ospedale policlinico Chieti (9%), seguiti dall'Istituto neurologico mediterraneo Neuromed (8%), dall'ASL 1 Avezzano Sulmona L'Aquila (7%) e dall'Istituto G. Gaslini Genova (7%).

I maggiori Centri prescrittori della Regione Lazio, intesi come numero di pazienti seguiti, risultano essere l'IRCCS Bambino Gesù (40%), il Policlinico Gemelli (15%), il Policlinico Umberto I (14,6%), seguiti dall'Ospedale Sant'Eugenio (10,4%) e dall'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini (4,7%) (Figura 1).

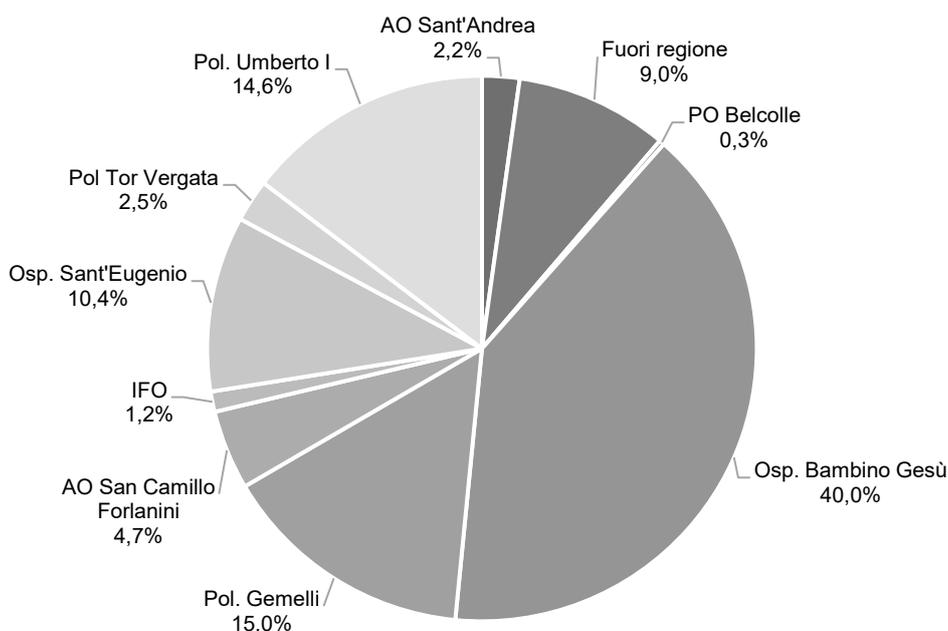


Figura 1. Percentuale di assistiti trattati nei diversi Centri prescrittori della Regione Lazio

I pazienti maggiormente rappresentati risultano compresi nella fascia di età 4-14 anni (46%) e la patologia più diffusa è il deficit da GH (48%) seguito dall'ipopituitarismo idiopatico (11%).

Nel deficit da GH risulta, inoltre, maggiormente prescritto il farmaco Humatrope (26%), seguito da Norditropin (25%), Nutropinaq (12%) e Omnitrope (12%) (Figura 2).

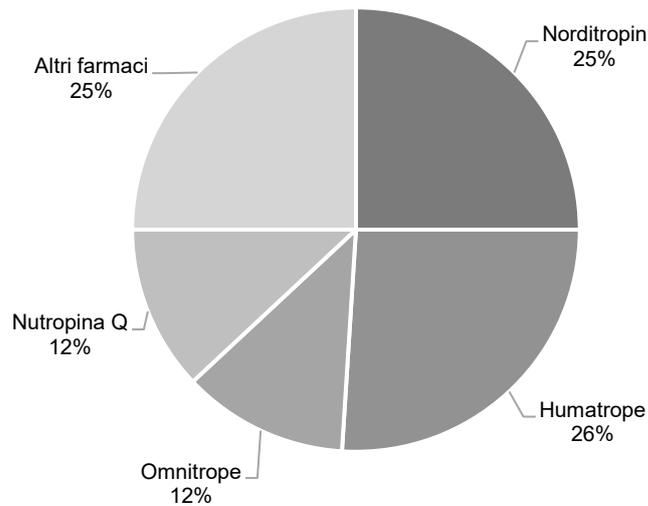


Figura 2. Farmaci maggiormente prescritti nel deficit da GH nella Regione Lazio

Nell'ipopituitarismo idiopatico il farmaco più prescritto risulta il Saizen (24%) seguito da Humatrope (18%), Norditropin (18%) e Omnitrope (15%) (Figura 3).

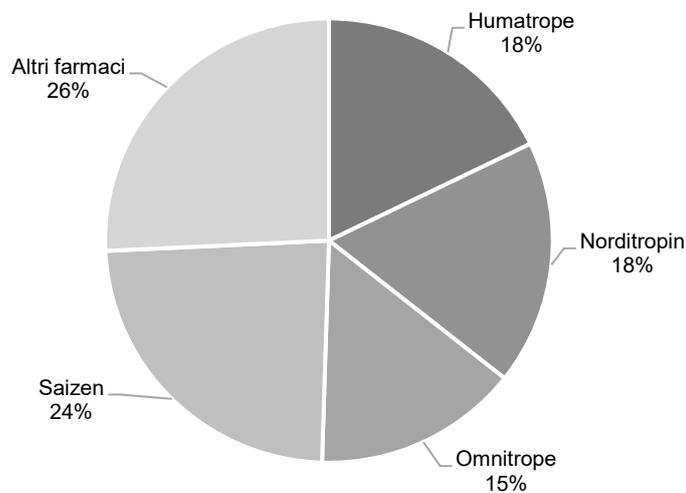


Figura 3. Farmaci maggiormente prescritti nell'ipopituitarismo idiopatico nella Regione Lazio

Nel 2020 si assiste a una leggera diminuzione dei consumi in termini di DDD (*Defined Daily Dose*) che passano da 386.714 nel 2019 a 350.076 nel 2020, con una conseguente diminuzione di spesa da € 5.182.840 nel 2019 a € 3.959.065 nel 2020, in linea con la riduzione del costo/DDD; quest'ultimo scende da € 13,40 nel 2019 a € 11,31 nel 2020 (fonte DWH: *Data Warehouse*) (Figura 4).

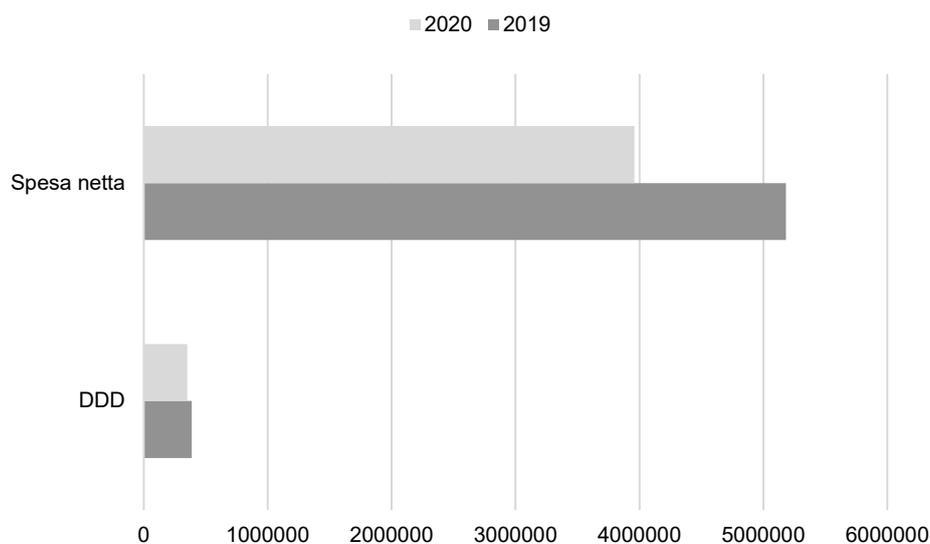


Figura 4. Confronto della spesa netta e dei consumi in termini di DDD tra il 2019 e il 2020 nella Regione Lazio

Attività autorizzativa

Anche nel corso dell'anno 2020 la Commissione Regionale per il GH 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.

La valutazione delle richieste di trattamento si svolge attraverso scambio di e-mail tra i componenti della Commissione, per ridurre i tempi di rilascio del parere.

Nel corso dell'anno 2020, risultano pervenute 5 richieste da parte dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH, per le quali la Commissione ha espresso parere positivo.

Bibliografia

1. Regione Lazio. Determinazione B04195 del 24 settembre 2013. Istituzione della commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo. Disposizioni inerenti la prescrizione e dispensazione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla Nota AIFA 39. Aggiornamento elenco centri autorizzati. *Bollettino Ufficiale Regione Lazio* 81 del 1° ottobre 2013.
2. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione 10 aprile 2019, G04380 Nomina della Commissione Regionale per 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. *Bollettino Ufficiale della Regione Lazio* 33 del 23 aprile 2019.

3. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione G16745 del 5 dicembre 2019. Modifica e integrazione della Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo - Determinazione G04380/2019.
4. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.

REGIONE LOMBARDIA

Alba Pilotta (a), Ida Fortino (b), Alberto Strada (b)

(a) Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali Civili di Brescia, Regione Lombardia, Brescia

(b) Struttura Farmaco e Dispositivi Medici, Direzione Generale Welfare, Regione Lombardia, Milano

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (somatotropina, ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH) si è insediata in data 25 novembre 2010, a seguito di istituzione con DDG Sanità Regione Lombardia n. 10319/2010 (1) e successivamente rinnovata annualmente.

Il Decreto n. 8415/2020 (2) ha individuato la composizione della Commissione e la carica della stessa sino al 13 luglio 2021.

I componenti della Commissione sono i seguenti:

- Dott.ssa Pilotta Alba, Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Spedali Civili di Brescia, presidente della Commissione;
- Dott.ssa Fortino Ida, Regione Lombardia;
- Dott. Baraldo Gedeone, ASST di Lecco;
- Dott. Giacomozzi Claudio, ASST di Mantova;
- Dott.ssa Giavoli Claudia, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico;
- Dott. Lania Andrea, IRCCS Humanitas di Rozzano;
- Dott.ssa Mameli Chiara, ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano;
- Dott.ssa Deiana Manuela, ASST Sette Laghi;
- Dott. Persani Luca, IRCCS Auxologico di Milano;
- Dott.ssa Pozzobon Gabriella, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.

Il Decreto 6978/2019 ha ristabilito che la Commissione Regionale GH ha le seguenti finalità:

- definizione delle modalità di autorizzazione per il trattamento con GH in soggetti in età evolutiva con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il background previsto nella Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (3) e con normale secrezione di GH;
- collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità in relazione alla sorveglianza epidemiologica mediante il Registro informatizzato dell'ormone della crescita;
- monitoraggio e sorveglianza epidemiologica dell'utilizzo della Somatotropina, mediante il Registro informatizzato dell'ormone della crescita;
- raccordo del Registro informatizzato dell'ormone della crescita con il registro delle malattie rare;
- predisposizione di nuove linee guida per il corretto utilizzo dell'ormone della crescita.

La Direzione Generale del Welfare di Regione Lombardia ha incaricato la Commissione di valutare le eventuali richieste di accreditamento per la prescrizione dell'ormone somatotropo (4). Sono stati, quindi, individuati criteri basati sulla numerosità della casistica, presenza di medici in formazione, adeguata strumentazione e organizzazione ambulatoriale che permettano uniformità nella decisione.

In seguito all'emergenza sanitaria legata alla pandemia da SARS-CoV-2, gli incontri della Commissione si svolgono da remoto, con invio ai componenti delle schede di richiesta di trattamento tramite e-mail almeno una settimana prima dell'incontro. I componenti della Commissione discutono e approvano/respingono, a maggioranza dei presenti, le richieste di

trattamento dopo discussione nell'incontro da remoto. La Commissione comunica a Regione i trattamenti da autorizzare con comunicazione da inviare alla struttura richiedente e all'Agenzia per la Tutela della Salute di residenza del paziente.

Nel 2020 sono pervenute all'attenzione della Commissione 18 richieste di trattamento e sono state autorizzate 10 terapie con l'ormone somatotropo (Tabella 1).

Tabella 1. Attività autorizzativa svolta dalla Commissione Regionale GH della Regione Lombardia. Anno 2020

Casi valutati	n.
Nuove richieste	18
Terapie approvate	10
Richieste respinte	8

Bibliografia

1. Regione Lombardia. Direzione Generale Sanità. Decreto 10319 del 13 ottobre 2010. Costituzione della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH).
2. Regione Lombardia. Direzione Generale Welfare. Decreto n. 8415 del 14 luglio 2019. Ricostituzione ed aggiornamento della commissione regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH).
3. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.
4. Weber G, Medaglia M, Strada A. Regione Lombardia. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2017)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. (Rapporti ISTISAN 18/13). p. 72-3.

REGIONE MARCHE

Luigi Patregnani (a), Andrea Marinozzi (a), Anna Maria Resta (b), Adriana Pompilio (c),
Enrica Fabbrizi (d), Cristina Angeletti (e), Valentino Cherubini (f), Giorgio Arnaldi (g),
Giulio Lucarelli (h)

(a) Assistenza Farmaceutica, Agenzia Sanitaria Regione Marche, Ancona

(b) Unità Operativa Farmacia Ospedaliera Fano-Pesaro, Azienda Sanitaria Unica Regionale Area Vasta 1, Fano

(c) Unità Operativa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona

(d) Unità Operativa Pediatria di Civitanova Marche, Azienda Sanitaria Unica Regionale Area Vasta 3, Civitanova Alta

(e) Unità Operativa Pediatria Ospedale di Senigallia, Azienda Sanitaria Unica Regionale Area Vasta 2, Ancona

(f) Unità Operativa Diabetologia Pediatrica, Salesi Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona

(g) Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona

(h) Unità Operativa Endocrinologia e Diabetologia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Pesaro

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo) della Regione Marche è stata aggiornata con il Decreto del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria (ARS) n. 87/2018 (1) e risulta composta da 3 Farmacisti (1 Regionale, 1 Territoriale, 1 Ospedaliero-Universitario), 5 Clinici Endocrinologi (3 Pediatrici Ospedaliero/Territoriali, 1 Pediatrico/Universitario e 1 Adulto/Universitario).

Nel biennio 2019-2020, la Commissione GH ha analizzato i casi clinici fuori Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (2) provenienti dai 15 centri di prescrizione che sono stati individuati idonei a livello Regionale, in particolare, 12 Centri (80%) per l'età evolutiva (3 Universitari, 1 Malattie Rare e 8 Ospedaliero/Territoriali) e 3 Centri (20%) per l'età adulta (1 Universitario e 2 Ospedale/Territorio). La Commissione GH ha effettuato 7 Riunioni, analizzando 41 schede di valutazione di cui 17 casi di follow-up (41%) e 24 nuovi casi (59%).

I pazienti analizzati erano 25, 10 femmine (40%) e 15 maschi (60%), con anno di nascita 2P (8%) 2013, 2P (8%) 2012, 1P (4%) 2011, 1P (4%) 2010, 1P (4%) 2009, 6P (24%) 2008, 5P (20%) 2007, 3P (12%) 2006 e 4P (16%) 2005 (Tabella 1).

Tutte le 41 schede analizzate erano casi clinici fuori Nota 39 in età evolutiva (100%) di cui: dei 17 casi di follow-up, si ha: 13 (31%) follow-up prorogati per ulteriori 6 mesi e 4 (10%) bloccati; infine dei 24 nuovi casi, si ha: 13 (31%) nuovi casi approvati per 6 mesi e 11 (28%) respinti.

Tra le criticità emerse ci sono la centralizzazione regionale del laboratorio di analisi per i dosaggi di GH e IGF1 (*insulin-like growth factor-1*) o la standardizzazione delle procedure analitiche e l'impiego di kit comuni. Infine c'è la necessità di uniformare il più possibile le procedure e i criteri dei pazienti fuori Nota 39 per rendere la valutazione degli stessi più eticamente uniforme possibile.

Se vogliamo fare un focus, solo nel 2020 abbiamo avuto 4 Riunioni in cui sono state analizzate 21 (51%) schede di valutazione di cui 11 (52%) casi di follow-up e 10 (48%) nuovi casi. I pazienti analizzati erano 17 divisi in 8 femmine (47%) e 9 maschi (53%) con anno di nascita 2P (12%)

2013, 2P (12%) 2012, 1P (6%) 2011, 1P (6%) 2009, 6P (34%) 2008, 1P (6%) 2007, 2P (12%) 2006 e 2P (12%) 2005 (Tabella 2).

Tabella 1. Pazienti analizzati divisi per anno di nascita nel periodo 2019-2020 nella Regione Marche

Anno di nascita	Pazienti (n.)	Pazienti (%)
2005	4	16
2006	3	12
2007	5	20
2008	6	24
2009	1	4
2010	1	4
2011	1	4
2012	2	8
2013	2	8
Totale	25	100

Tabella 2. Pazienti analizzati divisi per anno di nascita nell'anno 2020 nella Regione Marche

Anno di nascita	Pazienti (n.)	Pazienti (%)
2005	2	12
2006	2	12
2007	1	6
2008	6	34
2009	1	6
2010	0	0
2011	1	6
2012	2	12
2013	2	12
Totale	17	100

Tutte le 21 schede analizzate erano casi clinici fuori Nota 39 in età evolutiva (100%) di cui: come detto precedentemente 11 follow-up: 9 (43%) follow-up prorogati per ulteriori 6mesi e 2 (9%) bloccati. Infine dei 10 nuovi casi 6 (28%) nuovi casi approvati per 6 mesi e 4 (20%) respinti.

Bibliografia

1. Regione Marche. Agenzia Regionale Sanitaria. Decreto del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria ARS 87 del 21 dicembre 2018. Determina AIFA 29/07/2010 - Nota 39 – Istituzione della nuova Commissione Regionale dell'Ormone Somatotropo (GH).
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.

REGIONE MOLISE

Antonella Lavalle (a), Giuseppina Trofa (a), Mariateresa Sisto (b), Annamaria Macchiaroli (c), Stefania Falciglia (b), Antonio Melillo (b)

(a) Servizio Politica del Farmaco. Protesica. Integrativa. Cure all'estero. Indennizzi. Registro BLSA. Regione Molise, Campobasso

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

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

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone* o GH), costituita con DGR n. 448/2007 (1), ha proseguito nel corso degli anni 2016-2020 l'attività di monitoraggio delle prescrizioni di GH, nel territorio regionale, esercitando un controllo delle prescrizioni farmaceutiche e dei piani terapeutici attraverso il ricorso alla banca dati Farmastat. La Commissione GH è composta da rappresentanze della Direzione Generale per la Salute della Regione Molise, del Servizio Farmaceutico Territoriale ASReM (Azienda Sanitaria Regionale del Molise), delle Unità Operative di Pediatria e di Endocrinologia Pediatrica ASReM e della Cattedra di Endocrinologia dell'Università del Molise. La Commissione GH attualmente è in fase di ricostituzione.

Nel territorio regionale è presente un'unica ASReM e 3 strutture di farmaceutica territoriale, preposte all'accoglimento dei piani terapeutici provenienti dai diversi centri di prescrizione operanti sul territorio. I centri prescrittori sono 3, di cui due a Campobasso, presso l'Ospedale "Cardarelli" e presso il Poliambulatorio ASReM, mentre il terzo è collocato presso l'ambulatorio di endocrinologia dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Neuromed a Pozzilli (IS). Di questi Centri 1 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 piani terapeutici (PT) al fine della costituzione di una Banca Dati. Utilizzando tale sistema e paragonando i dati rilevati nell'anno precedente è stato possibile effettuare alcune osservazioni.

Sono stati confrontati i dati relativi agli anni 2012-2020.

Il numero degli assistiti seguiti nel primo semestre è stato di 110 (2012), 95 (2013), 115 (2014), 129 (2015), 134 (2016), 132 (2017), 121 (2018), 104 (2019), 105 (2020). Risulta evidente il recupero di pazienti rispetto all'anno 2013, caratterizzato da un netto calo dei PT; a seguire si registra un decremento nell'arco degli anni 2018-2020.

Non ci sono state variazioni per quanto riguarda la percentuale di soggetti in età evolutiva: 78 (2012), 98 (2013), 81 (2014), 84 (2015), 88 (2016), 86 (2017), 98 (2018), 96 (2019), 97 (2020); risulta modesta, quindi, la prescrizione per GH nell'adulto.

Il numero di PT redatti in Molise registra una tendenza di leggero decremento nel 2017 con 150 PT, nel 2018 con 140 PT, nel 2019 con 113 PT e nel 2020 con 78 PT; le quote percentuali sono rispettivamente di 41 (2012), 62 (2013), 72 (2014), 66 (2015), 67 (2016), 68 (2017), 68 (2018), 63 (2019) e 68 (2020) (% su totale) (Tabella 1).

Nell'anno 2020 la riduzione del numero di PT redatti è dovuta anche all'estensione di validità dei PT dell'Agenzia Italiana del Farmaco, nel contesto della gestione dell'emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2.

Tabella 1. Prescrizioni di terapia con GH nella Regione Molise

Prescrizioni	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Piani Terapeutici redatti in Molise	82	108	143	145	164	150	140	113	78
Piani Terapeutici redatti	200	175	199	219	245	220	207	178	114
% Molise/totale	41	62	72	66	67	68	68	63	68
N. assistiti I semestre	110	95	115	129	134	132	121	104	105

Fonte Dati: Portale Farmastat

La maggior parte dei PT redatti fuori Regione provengono dall'Abruzzo (39%); in quota progressivamente minore, da Lazio e Campania e, a seguire, Emilia-Romagna, Puglia e Toscana; nel 2019 la percentuale sul totale dei PT redatti dalla Regione Abruzzo sale al 65% mentre nel 2020 si registra una percentuale pari al 35%.

Le tre specialità farmaceutiche prescritte nell'anno 2020 in misura maggiore sono Saizen, Genotropin e Norditropin (Figura1).

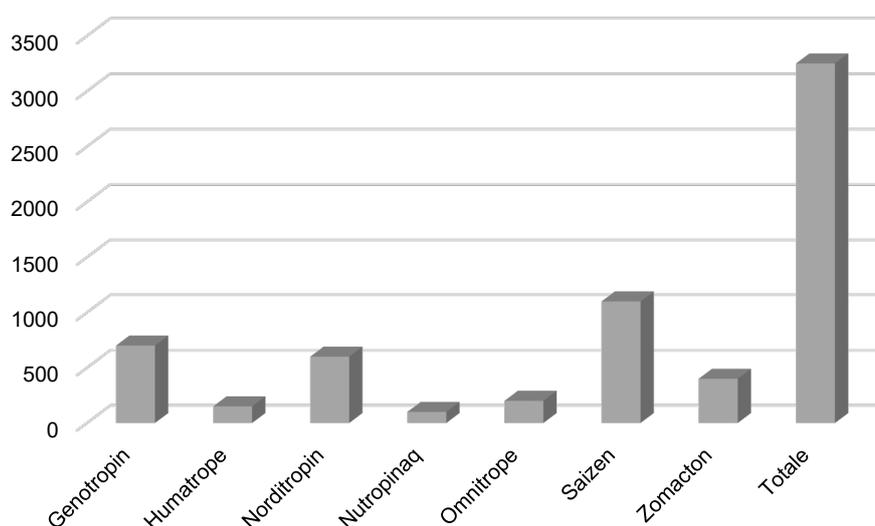


Figura 1. Specialità farmaceutiche prescritte nella Regione Molise

Bibliografia

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

REGIONE PIEMONTE

Giulia Papotti, Luca Carboni, Laura Poggi

Settore Assistenza Farmaceutica Integrativa e protesica- Assessorato alla Sanità - Regione Piemonte – Torino

Nella Regione Piemonte, la prima costituzione della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH), in conformità degli indirizzi ministeriali, è stata adottata con la determinazione n. 179 del 26 luglio 1999, nella quale sono stati individuati i compiti di sorveglianza epidemiologica e monitoraggio di appropriatezza dei trattamenti, nello specifico il compito di istituire un registro regionale dei soggetti affetti da deficit di GH o della sua attività biologica e il compito di verifica della conformità dei trattamenti effettuati dai Centri alle linee guide condivise dalle società scientifiche.

Nel corso dell'ultimo anno non sono state apportate variazioni ai Centri prescrittori autorizzati, pur avendo effettuato una verifica in merito all'attività dei Centri stessi, al fine di eventuali modifiche. In un futuro prossimo è presente la volontà di eliminare i Centri prescrittori che trattano pochi pazienti annualmente, dirottando verso Centri più grandi e con più esperienza sia per le nuove diagnosi sia per i trattamenti in corso.

Nel corso dell'anno 2018 la Commissione Regionale GH era in scadenza del proprio mandato, pertanto, con la DD n. 312/2018 (1) si è provveduto alla costituzione della nuova Commissione, la quale resta in carica per tre anni a decorrere dall'entrata in vigore del provvedimento; nella Determinazione citata sono state ribadite le modalità operative e le funzioni della Commissione stessa.

La Commissione attuale, in vigore fino a maggio 2021, è costituita dai seguenti membri: Prof. Franco Cavallo, Prof.ssa Lucia Ghizzoni, Dott.ssa Lucia De Sanctis, Dott.ssa Patrizia Matarazzo, Prof. Gianni Bona, Dott. Aldo Ravaglia, Dott.ssa Michelangela Pozzetto, Dott.ssa Daniela Dematteis.

Per quanto riguarda la Commissione Regionale GH si segnala, tuttavia, che nel mese di ottobre 2019 il Professor Cavallo ha rassegnato le dimissioni; rivestendo il Professore la qualifica di Presidente della Commissione, nel mese di febbraio 2020 si è proceduto all'individuazione del nuovo Presidente nella persona del Professore Gianni Bona.

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

In Regione Piemonte non è più in funzione il Registro di presa in carico dei pazienti e delle prescrizioni; come già riferito in passato, è da tempo in via di studio un nuovo sistema regionale informatizzato di sorveglianza e monitoraggio delle prescrizioni per i soggetti affetti da deficit dell'ormone della crescita, che tuttavia al momento non è ancora stato completato per molteplici criticità che via via si sono presentate, è di auspicio degli uffici e della Commissione che sia superata al più presto questa problematica. Nel corso del 2021 verrà nominata la nuova Commissione, in corrispondenza della scadenza della DD n. 312/2018, con la sostituzione dei membri andati in pensione. Nello stesso periodo verrà stipulata una convenzione per l'attivazione del nuovo registro.

Attività valutativa

Le attività valutative della Commissione GH sono:

- verificare il peso dell'attività dei vari Centri eventualmente per ridurre il numero di quelli autorizzati;
- conoscere i dati di attività dei Centri autorizzati alla prescrizione in collaborazione con il Settore regionale competente;
- autorizzare i casi al di fuori delle indicazioni della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (2), presentati dai Centri prescrittori.

al fine di conoscere i dati di attività dei Centri autorizzati alla prescrizione, il Settore regionale competente, in collaborazione con la Commissione, ha richiesto ai Centri prescrittori i dati sui trattamenti con l'ormone somatotropo, relativamente all'anno 2020.

I dati riferiti dai Centri prescrittori vengono riportati nella Tabella 1.

Tabella 1. Pazienti in carico della Regione Piemonte. Anno 2020

Centro prescrittore	Pazienti (n.)		
	<i>naive</i>	usciti	trattati
AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo (AL) (endocrinologia, pediatria)	12	6	117
Istituto Auxologico Italiano, Ospedale S. Giuseppe, Piancavallo (VB) (auxologia)	2	1	17
AO S. Croce e Carle (CN) (endocrinologia, pediatria)	3	4	32
AOU San Luigi Gonzaga Orbassano (TO) (SSD microcitemie)	6	2	79
AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO) (medicina interna, endocrinologia)	1	1	18
ASL di Asti – Ospedale C. Massaia di Asti (pediatria)	0	0	0
ASL di AL – Ospedale S. Giacomo di Novi Ligure (pediatria)	0	3	7
Città della Salute e della Scienza di Torino-OIRM (auxologia)	74	53	511
Città della Salute e della Scienza di Torino-OIRM (endocrinologia)	32	12	180
Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale S. Giovanni Battista (endocrinologia)	8	15	133
AOU Maggiore della Carità, Novara (endocrinologia, pediatria)	16	11	74
AO Ordine Mauriziano, Torino (pediatria, endocrinologia)	0	0	0
Totale	154	108	1168

Attività autorizzativa

Nel corso dell'anno 2020 la Commissione Regionale si è riunita cinque volte, sono stati presentati 52 casi al di fuori delle indicazioni della Nota AIFA 39, di questi sono stati autorizzati al trattamento con GH 30 casi, 22 casi non sono stati autorizzati (Tabella 2). I casi non autorizzati sono le rivalutazioni dei casi autorizzati gli anni precedenti per i quali la Commissione ha ritenuto opportuno interrompere il trattamento.

Tabella 2. Casi esaminati dalla Commissione GH della Regione Piemonte. Anno 2020.

Centri prescrittori	Casi					
	approvati (n.)		non approvati (n.)		presentati alla Commissione (n.)	
	M	F	M	F	M	F
AO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo (AL) (endocrinologia, pediatria)	0	0	0	2	0	2
Istituto Auxologico Italiano, Ospedale S. Giuseppe, Piancavallo (VB) (auxologia)	0	0	0	0	0	0
AO Santa Croce e Carle, CN (endocrinologia, pediatria)	0	1	0	0	0	1
AOU San Luigi Gonzaga Orbassano (TO) (SSD microcitemie)	0	0	0	0	0	0
AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO) (medicina interna, endocrinologia)	0	0	0	0	0	0
ASL di Asti – Ospedale C. Massaia di Asti (pediatria)	0	0	0	0	0	0
ASL di AL – Ospedale S. Giacomo di Novi Ligure (pediatria)	0	0	0	0	0	0
Città della Salute e della Scienza di Torino – OIRM (auxologia)	6	5	7	6	13	11
Città della Salute e della Scienza di Torino-OIRM (endocrinologia)	7	3	1	2	8	5
Città della Salute e della Scienza di Torino, Ospedale S. Giovanni Battista (endocrinologia)	1	0	0	0	1	0
AOU Maggiore della Carità, Novara (endocrinologia, pediatria)	1	3	2	2	3	5
AO Ordine Mauriziano, Torino (pediatria, endocrinologia)	0	0	0	0	0	0
Centri prescrittori Fuori Regione	2	1	0	0	2	1
Totale	17	13	10	12	27	25

Ulteriore attività della Commissione Regionale è la valutazione delle relazioni presentate dai Centri prescrittori in merito agli esiti del trattamento.

Infatti, il Settore regionale di riferimento ha provveduto a creare un database che tiene conto delle autorizzazioni concesse e dei tempi di trattamento autorizzati. Alla scadenza delle autorizzazioni viene richiesta una relazione al Centro prescrittore in merito agli esiti della cura.

Il Centro presenta la relazione, nell'ambito della quale può anche essere richiesta la prosecuzione del trattamento. La Commissione Regionale valuta attentamente tali relazioni e decide in merito.

Bibliografia

1. Regione Piemonte. Determinazione Dirigenziale n. 312 del 14 maggio 2018. Costituzione della Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica dei soggetti affetti da deficit di ormone somatotropo (GH). *Bollettino Ufficiale Regione Piemonte* n. 22 del 31/05/2018.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.

REGIONE PUGLIA

Paolo Stella, Maria Cristina Carbonara, Pietro Leoci, Benedetto Giovanni Pacifico, Vito Montanaro
*Dipartimento promozione della salute e del benessere animale, Sezione Risorse Strumentali e
Tecnologiche Sanitarie, Servizio Farmaci, Dispositivi Medici e Assistenza Integrativa, Regione Puglia,
Bari*

La Regione Puglia, con DGR n. 1056/2018 (1) ha provveduto sia alla nomina dei nuovi componenti della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (somatropina, ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH) (precedentemente istituita con DGR n. 2625/2009 (2) e n. 39/2010) che alla ridefinizione dell'assetto organizzativo della stessa. Sulle previsioni della citata DGR, con successiva DD n. 77/2019 (3) del Dipartimento per la Salute Regionale sono state definite le nuove modalità di funzionamento della Commissione Regionale GH, mentre con DGR n. 1681/2019 è stato ridefinito l'assetto organizzativo della segreteria della stessa.

Attività valutativa

Con Deliberazione n. 216/2014 (4), la Giunta Regionale, ai fini del contenimento della spesa farmaceutica regionale, ha disposto che per le categorie di farmaci biotecnologici a brevetto scaduto per le quali risultano disponibili in commercio i relativi farmaci biosimilari, ivi incluso il principio attivo somatropina, i medici prescrittori prediligano l'utilizzo della scelta terapeutica a minor costo.

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

Con Deliberazione n. 276/2019 (5), la Giunta ha definito linee di indirizzo per i medici specialisti operanti presso i centri autorizzati dalla Regione alla prescrizione di GH.

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

La stessa DGR n. 276/2019 (5) prevede altresì il potenziamento delle azioni di monitoraggio da parte degli enti pubblici del Sistema Sanitario Regionale, anche tramite l'utilizzo di reportistica specifica implementata nel sistema informativo regionale Edotto.

Con Determinazione Dirigenziale n. 213/2019 della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche regionale è stato aggiornato l'elenco dei Centri autorizzati alla prescrizione

dell'ormone GH, quantificabili in n. 21 Centri distribuiti su tutto il territorio regionale, rispetto ai quali n. 11 sono rappresentati dalle unità operative di pediatria.

Il 22 settembre 2020 il Soggetto Aggregatore regionale InnovaPuglia ha approvato gli atti di aggiudicazione di gara inerenti l'Appalto Specifico n. 10 farmaci biologici e biosimilari, finalizzato all'acquisizione, mediante accordo quadro del piano aziendale somatropina.

Al fine di dare chiara evidenza delle scelte terapeutiche a minor costo rivenienti dall'aggiudicazione di tale gara regionale e fornire ai medici specialisti prescrittori uno strumento finalizzato a migliorare l'appropriatezza prescrittiva, il sistema informativo regionale Edotto (attraverso cui vengono redatti i piani terapeutici in maniera informatizzata per la Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (6), è stato implementato con le informazioni inerenti i prezzi di aggiudicazione di gara dei singoli farmaci a base di somatropina.

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

Dall'analisi dei dati relativi alle prescrizioni informatizzate di somatropina riferibili all'anno 2020 è stato possibile rilevare che:

- i pazienti trattati con GH sono risultati pari a n. 1329 (Fig.1), di cui n. 938 (pari al 70,58% circa) in età pediatrica (0-14 anni) (Figura 1);
- nel corso del 2020, sono stati emessi in totale n. 3082 piani terapeutici relativi a trattamenti farmacologici a base di somatropina, di cui n. 2116 (pari al 69% circa) redatti in maniera informatizzata sul sistema informativo regionale Edotto e n. 966 (pari al 31% circa) redatti in maniera cartacea (Figura 2).

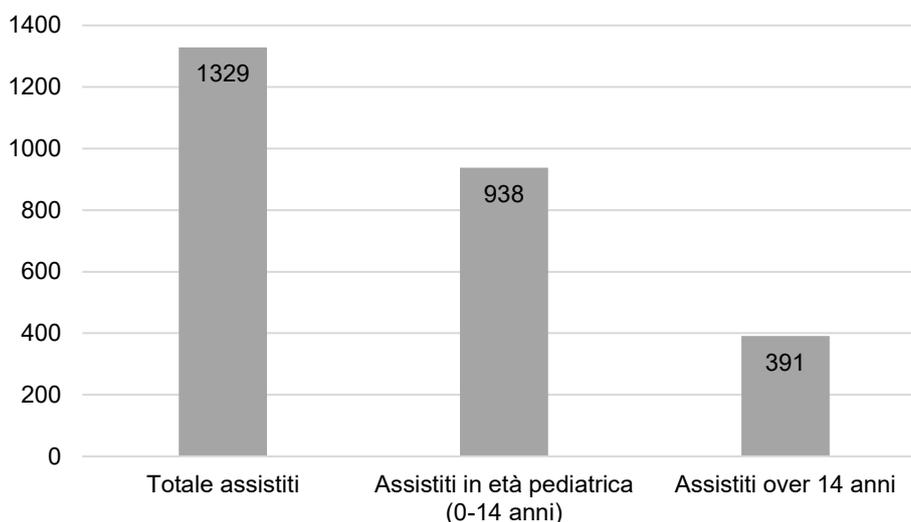


Figura 1. Numero di assistiti in trattamento con somatropina nel 2020 e distribuzione per età nella Regione Puglia

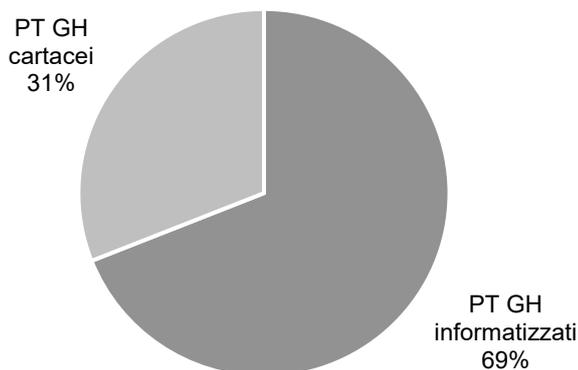


Figura 2. Grado di informatizzazione dei piani terapeutici GH nel 2020 nella Regione Puglia

- il raggiungimento di tale elevato grado di informatizzazione delle prescrizioni farmacologiche a base di GH nel corso del 2020, di concerto con l’aggiudicazione della gara centralizzata in accordo quadro sulla somatotropina da parte del Soggetto Aggregatore InnovaPuglia e l’implementazione, sul sistema informativo regionale Edotto, di specifici cruscotti dedicati al monitoraggio dell’appropriatezza prescrittiva, ha consentito il rafforzamento delle azioni di governo a livello regionale, portando a una riduzione della spesa farmaceutica relativa a tali medicinali, pari circa a 590.000 euro rispetto al 2019.

Il consolidamento di tali azioni virtuose, congiuntamente all’allineamento da parte dei medici prescrittori agli esiti delle nuove gare espletate da parte del soggetto Aggregatore InnovaPuglia, hanno consentito una ulteriore riqualificazione della spesa regionale per il GH e un incremento dell’appropriatezza prescrittiva, incentivando l’utilizzo dei farmaci a base di somatotropina a minor costo vincitori dell’Accordo Quadro regionale (passati dal 44% nel 2019 al 57% nel 2020), e una riduzione del ricorso ai farmaci a base del medesimo principio attivo a maggior costo (passati dal 56% nel 2019 al 43% nel 2020), non aggiudicati nella gara regionale (Figure 3 e 4).

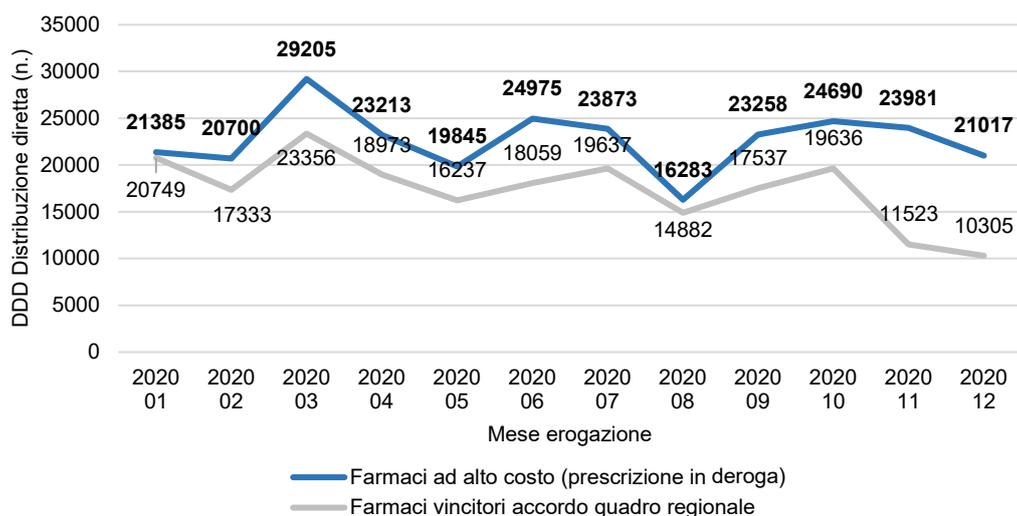


Figura 3. Totale somatotropina: andamento mensile DDD

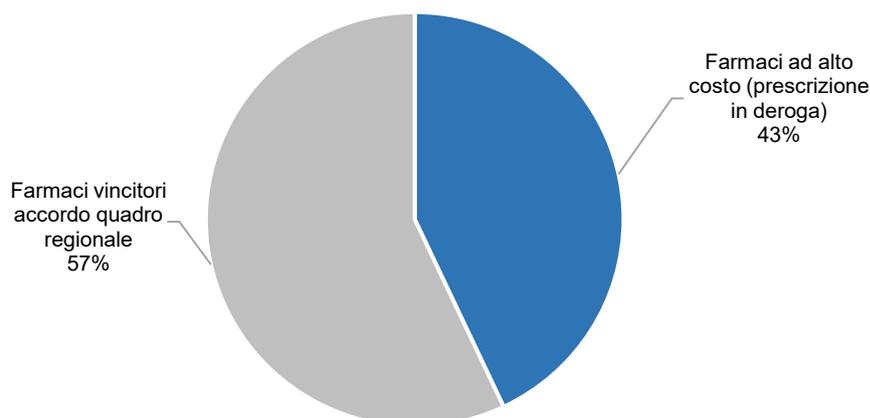


Figura 4. Totale somatotropina - DDD

Attività autorizzativa

Con DD n. 77/2019 (3) del Dipartimento per la Salute Regionale è stato adottato il Regolamento sulle nuove modalità di funzionamento della Commissione Regionale GH, con specifiche di dettaglio anche in merito all'espletamento alle attività autorizzativa sulle prescrizioni off-label di somatotropina, in linea con le previsioni di cui alla Nota AIFA 39.

Con riferimento a tale attività, si evidenzia che nel corso dell'anno 2020, risultano pervenute in totale, da parte dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH n. 2 richieste: per entrambe è stato espresso parere positivo al trattamento con GH, prescrivendo un successivo monitoraggio a 12 mesi.

Bibliografia

1. Regione Puglia. Delibera di Giunta Regionale 1056/2018. DGR 2625/2009 e 39/2010 – Definizione nuovo assetto organizzativo Commissione Regionale GH. Integrazione della DGR 984/2016 Commissione Tecnica Regionale farmaci. Nomina nuovi componenti. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* 88 del 3 luglio 2018.
2. Regione Puglia. DGR 2625 del 28 dicembre 2009. Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita GH e realizzazione registro regionale dell'ormone somatotropo. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* 15 del 25 gennaio 2010.
3. Regione Puglia. Dipartimento per la Salute Regionale. Determina Dirigenziale 77 del 06 maggio 2019. DGR 2625/2009 e s.m.i. e DGR 1056/2018. Approvazione delle modalità di funzionamento della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita GH.
4. Regione Puglia. Delibera di Giunta Regionale 216 del 26 febbraio 2014. Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva dei farmaci biotecnologici. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* 41 del 25 marzo 2014.

5. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale 276 del 15 febbraio 2019. Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva sui farmaci biotecnologici ad alto costo a base di Somatropina. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* 30 del 18 marzo 2019.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.

REGIONE SARDEGNA

Paolo Carta (a), Enrico Serra (b), Stefano Ledda (b), Donatella Garau (b)

(a) Azienda Ospedaliera Brotzu, Regione Sardegna, Cagliari

(b) Assessorato Igiene Sanità e Assistenza Sociale, Regione Sardegna, Cagliari

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone* o ormone somatotropo), prevista dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1), rispetto alla sua composizione originaria, riportata nella Determinazione n. 375/2008 (2), è stata modificata più volte secondo quanto riportato nelle Determinazioni n.185/2012 (3) e n. 228/2013 (4).

A seguito della revisione della Nota AIFA 39 (5), l'attività della Commissione si è notevolmente contratta.

I Centri regionali sono invariati rispetto all'anno precedente. Nella Tabella 1 sono riportati i Centri con i corrispettivi supervisori:

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

Azienda Sanitaria	Ospedale/ Struttura	Centro/VO	Clinico Supervisore
AOU di Sassari	Cliniche San Pietro	SC di Endocrinologia, Malattie della Nutrizione e del Ricambio	Mario Palermo
AOU di Sassari	Cliniche San Pietro	Ambulatorio di Endocrinologia della Clinica Medica	Alessandro Delitala
AOU di Cagliari	PO Casula	SC Endocrinologia	Andrea Loviselli
AO Brotzu	PO Cao	VO di Endocrinologia pediatrica	Sandro Loche-Lampis
ATS-ASSL di Cagliari	Citta della Salute	Servizio di Endocrinologia	Guido Almerighi

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

La Commissione Regionale GH prosegue la sua attività di monitoraggio dei consumi e dell'appropriatezza d'uso dei medicinali a base di somatotropina. A tal fine si è provveduto a valutare come varia la percentuale di utilizzo dei medicinali biosimilari rispetto ai medicinali *originator*.

Nell'ambito di tale analisi di confronto dei dati di spesa di somatotropina tra il 2018, 2019 e 2020 si osserva una tendenza alla prescrizione di somatotropina biosimilare rispetto alla *originator* (Figura 1). Il confronto mostra uno spostamento della spesa dall'*originator* al biosimilare con un incremento verso quest'ultimo del 163% e una corrispettiva riduzione della spesa per l'*originator* del 65%, confrontando il 2020 rispetto al 2018.

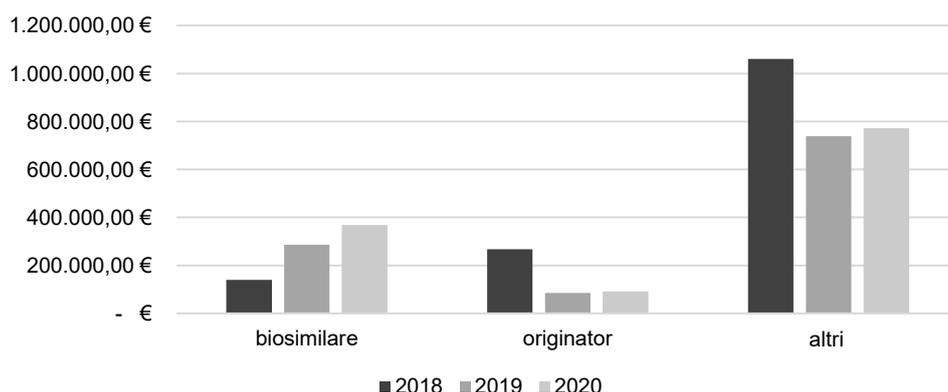


Figura 1. Confronto del dato di spesa per somatropina negli anni 2018-2019-2020

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 270 del 18 novembre 2010.
2. Regione Sardegna. Direzione Generale della Sanità. Servizio Assistenza Distrettuale e Ospedaliera e Osservatorio Epidemiologico Determinazione 375 del 11 giugno 2008. Costituzione della Commissione Regionale prevista dalla nota AIFA 39 "Ormone della crescita" (somatropina).
3. Regione Sardegna. Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale. Direzione Generale della Sanità. Determinazione 185 del 11 febbraio 2012. Revisione della Commissione Regionale prevista dalla nota AIFA 39 Ormone della Crescita/Somatotropina.
4. Regione Sardegna. Assessorato dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale. Direzione Generale della Sanità. Determinazione 228 del 21 marzo 2013. Revisione della Commissione Regionale prevista dalla nota AIFA 39 Ormone della Crescita "Somatotropina"
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 154 del 5 luglio 2014.

REGIONE SICILIA

Claudia Minore, Claudia La Cavera, Pasquale Cananzi
*Dipartimento Pianificazione Strategica, Assessorato Regionale della Salute della Regione Siciliana,
Palermo*

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH), istituita con DA n. 1532/2009 (1), è composta da un componente interno all'Assessorato Regionale della Salute che ricopre il ruolo di Presidente e da quattro componenti identificati tra i clinici che operano presso Aziende Sanitarie della Regione.

Il DA n. 42/2020 (2) ha modificato la composizione della Commissione Regionale.

Attività valutativa

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

Al fine di consentire la sorveglianza epidemiologica e lo stretto monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva delle terapie a base di GH, anche nell'anno 2020 è stata ribadito a tutti i prescrittori l'obbligo della registrazione dei pazienti nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita.

In Sicilia i medicinali a base di GH sono distribuiti tramite le farmacie territoriali delle Aziende Sanitarie Provinciali in forma diretta (4).

Attività autorizzativa

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

Come stabilito nel corso del 2016, la Commissione Regionale valuta, ed eventualmente autorizza, le sole prescrizioni di GH effettuate dai Centri autorizzati, per indicazioni al di fuori della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (5) e per eventuali ulteriori utilizzi che prevedano il parere della Commissione (6).

Nel corso dell'anno 2020 sono pervenute 2 istanze da sottoporre alla valutazione della Commissione, relative a richieste di proseguo di terapia con ormone della crescita per sindrome di Noonan.

Si segnala, infine, che, nel corso dell'anno 2020, sono stati approvati quattro nuovi modelli di piano terapeutico sulla base delle condizioni di rimborsabilità previste dalla Nota AIFA 39 di cui alla determina n. 458/2020 (7, 8).

Bibliografia

1. Regione Sicilia. Decreto assessoriale 1532 del 29 luglio 2009. Costituzione della commissione regionale dell'ormone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* 41 - Parte I - del 4 settembre 2009.
2. Regione Siciliana. Decreto assessoriale n. 42 del 28 gennaio 2020. Modifica della Commissione regionale dell'ormone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* 41 - Parte I n. 9 del 21 febbraio 2020.
3. Regione Sicilia. Decreto Dirigente Generale 588 del 13 aprile 2018. Aggiornamento dei Centri e dei Clinici abilitati alla prescrizione dei medicinali a base di ormone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana - Parte I* - 20 del 4 maggio 2018.
4. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale 1857 del 26 settembre 2017. Approvazione dell'Accordo per la Distribuzione Per Conto dei farmaci di cui al PHT. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana - Parte I* - 44 del 20 ottobre 2017.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.
6. Regione Sicilia. Assessorato della Salute. Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica. Servizio 7 Farmaceutica. Direttiva n. 56196 del 29 giugno 2016. Prescrizione dei medicinali a base di ormone somatotropo in condizioni non previste dalla Nota AIFA 39.
7. Regione Sicilia. Assessorato della Salute. Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica. Servizio 7 Farmaceutica. Centro Regionale di Farmaco e Vaccinovigilanza. Circolare n. 2 del 11 giugno 2020. Modifica piani terapeutici Nota AIFA 39 (Det. n. 458/2020).
8. Regione Sicilia. Assessorato della Salute. Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica. Servizio 7 Farmaceutica. Centro Regionale di Farmaco e Vaccinovigilanza. Determina 27221 del 15 giugno 2020. Circolare n. 2 del 11 giugno 2020 – precisazioni.

REGIONE TOSCANA

Claudio Marinai (a), Fabiola Del Santo (b), Rosetta Pansino (c)

(a) *Settore Politiche del Farmaco e Dispositivi, Direzione Sanità, Welfare e Coesione Sociale, Regione Toscana, Firenze*

(b) *Azienda Unità Sanitaria Locale Toscana Sud Est, Regione Toscana, Arezzo*

(c) *Settore Politiche del Farmaco e Dispositivi, Regione Toscana, Firenze*

La Regione Toscana con DGRT n. 1404/2017 (1) ha individuato i Centri Specialistici per la diagnosi, il rilascio del piano terapeutico e/o la prescrizione di medicinali a carico del Servizio Sanitario Regionale.

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH) prevista dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (2) nel corso del 2020 non è stata presente in quanto in attesa di nuova nomina della Commissione Terapeutica Regionale.

Attività autorizzativa

Nel corso del 2020 è stato chiesto un parere rilasciato dal Responsabile del Settore Politiche del Farmaco e Dispositivi relativo all'impiego dell'ormone della crescita. Le caratteristiche cliniche erano:

- familiarità per trattamento con GH;
- riduzione della velocità di crescita staturale a partire dai 6 anni (curva mantenuta fino ad allora era in accordo sostanzialmente con il range del bersaglio genitoriale), arrivando attualmente a valori di -2,99 DS con velocità di crescita di -2,13 DS/anno: questi parametri rientrano nei punti Ia (se si arrotondano le DS a -3), o Ib della bassa statura da deficit di GH (punto 1 della Nota 39, età evolutiva);
- risposta del GH deficitaria a un test e normale a un secondo test (il punto II - parametri di laboratorio prevede la risposta deficitaria a due test).

Il caso clinico è stato definito quale verosimile deficit di GH, parziale, rientrante nelle indicazioni autorizzate nella scheda tecnica del farmaco ma non esattamente corrispondenti ai criteri previsti nella Nota AIFA 39 ('in-label').

Bibliografia

1. Regione Toscana. Giunta Regionale - Settore Politiche del Farmaco, Innovazione e Appropriatezza. Delibera 1404 del 11/12/2017. Individuazione di Centri Specialistici per la diagnosi, il rilascio del piano terapeutico e/o la prescrizione di medicinali a carico del SS Regionale.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). Gazzetta Ufficiale - Serie Generale 117 del 8 maggio 2020

PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Riccardo Roni (a), Andrea Polverino (a), Vittoria Cauvin (b), Dario Livornese (c)

(a) Servizio Politiche del farmaco e Assistenza Farmaceutica dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

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

(c) Unità Operativa di Medicina interna del presidio ospedaliero Santa Chiara di Trento, Trento

La composizione della Commissione Provinciale preposta alla sorveglianza e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (somatropina, ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH), istituita dalla Provincia Autonoma (PA) di Trento con DGP n. 101/2014 (1) è stata modificata con delibera n. 764/2020, come di seguito:

- Dott. Riccardo Roni, direttore del Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica con funzioni di coordinatore;
- Dott.ssa Vittoria Cauvin, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Santa Chiara di Trento, per gli utilizzi di GH in ambito pediatrico;
- Dott. Dario Livornese, dirigente medico dell'Unità Operativa di Medicina interna del presidio ospedaliero Santa Chiara di Trento, per gli utilizzi di GH in ambito adulto
- Dott. Andrea Polverino, dirigente farmacista del Servizio Politiche del farmaco e assistenza Farmaceutica dell'Azienda provinciale per i servizi sanitari, per il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva, dei consumi e della spesa per GH, in qualità di componente.

Attività valutativa

La principale attività della Commissione Provinciale per il GH consiste nella valutazione della prescrizione dell'ormone della crescita ai cittadini della PA di Trento tramite i piani terapeutici pervenuti al Servizio sia dai Centri prescrittori provinciali che extraprovinciali.

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

Per il 2020 oltre ai dati epidemiologici sono stati rilevati i consumi dei farmaci acquistati in gara secondo le modalità dell'accordo quadro interregionale stipulato secondo art.1 comma 407 legge 232/2016.

In base ad esso le aziende sanitarie hanno la possibilità di proporre ai prescrittori, come vincitrice di gara, tre diverse specialità medicinali tra quelle partecipanti, anche se una sola di esse a prezzo più basso, al fine di ridurre gli switch terapeutici e di consentire l'utilizzo sia dei farmaci dichiarati offerenti, perché riservati alla prosecuzione delle terapie in atto, che di quelli non partecipanti all'accordo, quindi, fuori gara, per motivate ragioni cliniche.

Dalle elaborazioni epidemiologiche risulta che, nel 2020, sono stati trattati 124 pazienti vs. 126 del 2019.

Di questi 66 sono stati seguiti a Trento, 24 a Bolzano e i restanti in altri Centri regionali.

Il 41% dei pazienti è seguito in centri extra provinciali.

Tra le diagnosi più frequenti, come riportato nei piani terapeutici, si segnalano 87 casi di deficit di GH definiti da parametri clinici e di laboratorio, 9 di panipopituitarismo e di ipopituitarismo, 1 di sindrome di Turner, 4 di sindrome di Prader Willi, 1 di SGA (Small for Gestational Age).

Inoltre, 4 pazienti seguiti a Trento hanno portato a termine la terapia per raggiungimento della statura definitiva e 6 sono risultati nuovi trattati.

I consumi sono rappresentati per il 36% da biosimilari, 8% da originator (Genotropin®) e il restante 56% da tutti gli altri marchi di somatropina in commercio.

In relazione alle procedure di acquisto, utilizzando come unità di misura la DDD (*Defined Daily Dose*), i consumi delle varie specialità si sono distribuiti secondo le seguenti percentuali da confrontare rispetto ai valori del 2019 riportati tra parentesi: 52% vincitori (49%) di cui 35% al prezzo più basso (32%), 34% offerenti (46%) e 14% a non partecipanti (8%) alle procedure di acquisto (Figura 1).

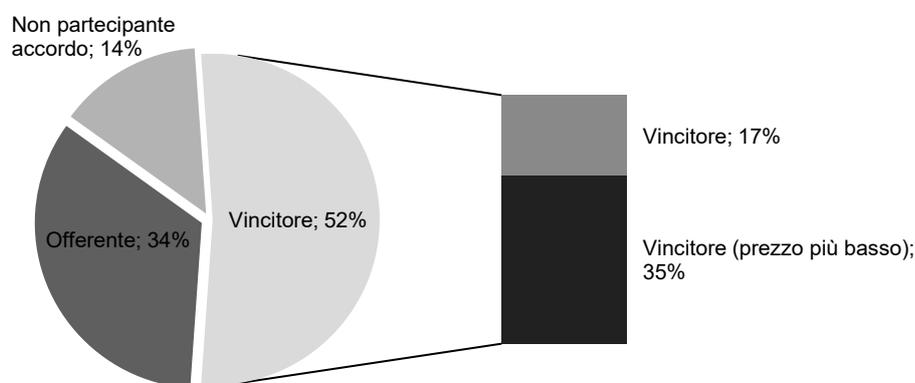


Figura 1. Distribuzione dei consumi di somatotropina in base alle procedure di acquisto

Rispetto al 2019 è aumentato il consumo dei farmaci vincitori e tra questi quello a prezzo più basso, mentre gli offerenti caratterizzati da un prezzo leggermente più alto sono diminuiti e sorprende come i non partecipanti siano aumentati significativamente.

I farmaci vincitori sono stati prescritti a 63 pazienti, gli offerenti a 34 e i non partecipanti a 17 di cui 9 seguiti a Trento, di questi 5, essendo agofobici non hanno alcuna specialità che possa rappresentare un'efficace alternativa terapeutica.

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 (DPC). Nel 2020 il 78% delle DDD è stato erogato tramite il canale della distribuzione per conto di APSS dalle farmacie pubbliche e private del territorio, mentre il restante 22% dalle Unità Operative di Farmacia degli Ospedali di Trento e di Rovereto.

Nel corso del 2020, in piena pandemia, APSS ha provveduto a dematerializzare il processo di prescrizione dei farmaci in DPC tra cui il rGH senza alcuna penalizzazione nella fase di approvvigionamento da parte degli utenti.

Attività autorizzativa

La Commissione ha valutato il caso di un paziente pediatrico di 12 anni di età con una statura < -3 DS, ipoplasia sellare e normale secrezione di GH e indagine in corso su funzionalità del gene SHOX (*Short Stature Homeobox*).

È stato, quindi, come da Nota AIFA vigente, autorizzato un trattamento annuale con il farmaco meno costoso a dosaggio compreso nei 50 mcg/kg/die.

Il prescrittore che ha segnalato e che seguirà il caso, invierà con cadenza quadrimestrale una breve relazione sull'efficacia della terapia e si è impegnato a fornire l'esito dell'esame genetico sulla funzionalità del gene SHOX, già richiesto al momento della riunione, in modo da completare il quadro clinico.

È stata, inoltre, sottoposto alla valutazione della Commissione il caso di un paziente di 3 anni di età prepubere, altezza a -3DS, velocità di crescita < 10° centile, test molecolare positivo per mutazione del gene FGFR3 con diagnosi genetica di ipochondroplasia.

In base ai dati di letteratura (3-7) e dal confronto interno la Commissione ha autorizzato il trattamento per 1 anno ed è in attesa di ricevere la relazione relativa all'efficacia del trattamento.

Bibliografia

1. Provincia Autonoma di Trento. Deliberazione della Giunta Provinciale 101 del 03 febbraio 2014. Istituzione della commissione provinciale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH ai sensi della Nota 39, 29 luglio 2010.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.
3. Lorget F, *et al.* Evaluation of the therapeutic potential of a CNP Analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet* 2012;91:1108-14.
4. Yamanaka Y, *et al.* Molecular basis for the treatment of achondroplasia. *Horm Res* 2003;60(Suppl 3):60-4.
5. Hertel T. Growth hormone treatment in skeletal dysplasias: the KIGS experience. In: Ranke MB, Price DA, Reiter EO (Ed.). *Growth Hormone Therapy in Pediatrics – 20 Years of KIGS*. Basel: Karger; 2007. p. 356-68.
6. Rothenbuhler A, Linglart A, Piquard C, Bougnères P. A pilot study of discontinuous, insulin-like growth factor 1-dosing growth hormone treatment in young children with FGFR3 N540K-mutated hypochondroplasia. *J Pediatr* 2012;160:849-53.
7. Pinto G, *et al.* Efficacy and safety of growth hormone treatment in children with hypochondroplasia: comparison with an historical cohort. *Horm Res Paediatr* 2014;82(6):355-63

REGIONE UMBRIA

Mariangela Rossi

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

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio del trattamento con ormone somatotropo (*Growth Hormone* o GH) è stata costituita con DD n. 10166/2009, integrata con atti successivi e nel corso del 2020 non ha modificato la sua composizione. Fanno parte della Commissione Regionale:

- il Dirigente del Servizio Regionale Programmazione socio-sanitaria dell'assistenza distrettuale, con funzioni di Coordinatore
- il Responsabile Regionale della Sezione Assistenza Farmaceutica, integrativa e protesica della Regione
- i medici specialisti appartenenti ai Centri prescrittori autorizzati dalla Regione (2 presso l'Azienda Ospedaliera di Perugia, 2 presso l'Azienda Ospedaliera di Terni, sia ambito pediatrico che dell'adulto, 1 presso le Strutture Complesse di Pediatria della Unità Sanitaria Locale Umbria 1, e 2 presso le Strutture Complesse di Pediatria della Unità Sanitaria Locale Umbria 2)
- 2 Rappresentanti della Pediatria di Libera Scelta (1 per Azienda Sanitaria Locale)

In Umbria sono autorizzati alla prescrizione di GH 7 Centri clinici: 2 Centri presso l'Azienda Ospedaliera di Perugia e 2 Centri presso l'Azienda Ospedaliera di Terni (sia ambito pediatrico che adulti); 1 Centro clinico presso le Strutture Complesse di Pediatria della USL Umbria 1 e 2 Centri presso le Strutture Complesse di Pediatria della USL Umbria 2.

Dal 2015, a seguito delle modifiche introdotte alla Nota AIFA 39 (1), la Commissione ha provveduto ad aggiornare il documento che regola la sua attività, con particolare riguardo a:

- modulistica per le richieste da inviare alla Commissione Regionale GH;
- criteri con cui la Commissione autorizza al trattamento con GH i "soggetti con bassa statura ma con normale secrezione di GH";
- modello di 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 (2).

Attività autorizzativa

Nell'anno 2020 la Commissione Regionale GH ha autorizzato la prosecuzione alla terapia per 3 casi precedentemente autorizzati. Nel caso di richieste di rinnovo di autorizzazioni già concesse, il parere viene reso tramite scambio di e-mail senza necessità di riunirsi in apposita riunione. In caso di pareri discordanti, la Commissione viene, comunque, riunita.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 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

Giulio Doveri (a), Jacopo Luboz (a), Claudio Perratone (b), Alessandra Caci (b)

(a) Azienda Unità Sanitaria Locale della Valle d'Aosta, Aosta

(b) Assessorato regionale sanità, salute e politiche sociali, Regione Autonoma Valle d'Aosta, Aosta

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

La struttura complessa "Medicina Interna" avente attività ambulatoriale specifica in Endocrinologia e la struttura complessa "Pediatria" sono state individuate quali centri prescrittori dell'ormone della crescita.

La prescrizione del GH avviene secondo le limitazioni cliniche previste dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (1), sulla base di un piano terapeutico redatto dalle suddette strutture complesse. Il piano terapeutico è generato mediante un software dedicato, accessibile anche alla struttura complessa "Farmacia", e stampato in duplice copia, di cui una per il medico di medicina generale.

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

L'atto di autorizzazione dei centri è il provvedimento dirigenziale n. 5350/2019 (2).

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Attualmente in Valle d'Aosta, l'ormone somatotropo viene distribuito in Distribuzione per Conto, sulla base di un accordo tra la Regione Autonoma Valle d'Aosta, Federfarma, Assofarm e Azienda USL della Valle d'Aosta (3).

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

Accordi per Distribuzione per Conto/Distribuzione Diretta dei farmaci di cui al Prontuario Ospedale - Territorio (PHT)

Per l'acquisto del farmaco, la struttura complessa "Farmacia" dell'Azienda USL fa riferimento alle procedure di gara espletate dalla Società di Committenza di Regione Piemonte.

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

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

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.
2. Regione Autonoma Valle d'Aosta. Assessorato sanità, salute e politiche sociali. Provvedimento dirigenziale 5350 del 17 settembre 2019 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 425 del 8 agosto 1996".
3. Regione Autonoma Valle d'Aosta. Deliberazione della Giunta Regionale 1679 del 28 dicembre 2018 "Recepimento dell'Accordo triennale per la distribuzione di medicinali in regime di distribuzione per conto tra la Regione autonoma Valle d'Aosta, Federfarma Valle d'Aosta, Assofarm Valle d'Aosta e l'Azienda USL Valle d'Aosta. *Bollettino Ufficiale della Regione Autonoma Valle d'Aosta* 4 del 22 gennaio 2019.

REGIONE VENETO

Cinzia Minichiello (a), Olivia Basadonna (b), Monica Mazzucato (a), Laura Visonà Dalla Pozza (a), Andrea Vianello (a), Ema Toto (a), Laura Guazzarotti (c), Nella Augusta Greggio (f), Roberto Castello (d), Susanna Zardo (e), Giovanna Scroccaro (b), Paola Facchin (a)
 (a) *Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Regione del Veneto, Padova*
 (b) *Direzione Farmaceutico-Protetica-Dispositivi Medici, Regione del Veneto, Venezia*
 (c) *Azienda Ospedale Università di Padova, Regione del Veneto, Padova*
 (d) *Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Regione del Veneto, Verona*
 (e) *Azienda ULSS 3 Serenissima, Regione del Veneto, Venezia*
 (f) *Esperto endocrinologo*

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso del trattamento con ormone somatotropo (somatotropina, *Growth Hormone* o GH) della Regione del Veneto, istituita con DGR n. 2170/2008 (1), nominata con validità triennale con Decreto n. 177/2008 (2), rinnovata e poi aggiornata nella sua composizione con i Decreti n. 60/2018 (3) e n. 14/2019 (4), svolge sostanzialmente due generi di azioni: da un lato la valutazione dei singoli casi per cui è richiesta l'autorizzazione all'uso del GH, quando non rientrano nelle condizioni previste dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (5), dall'altra la funzione di programmazione della rete di servizi esistenti per questi pazienti e di pianificazione degli strumenti e delle azioni idonee per facilitare i percorsi assistenziali, l'accesso al farmaco, il monitoraggio dei trattamenti in essere e la valutazione dei risultati.

Come prodotto e conseguenza di questa seconda area di azione, dal 2015 nella Regione del Veneto è attivo il sistema informativo denominato Registro GH, secondo quanto previsto dalla DGR n. 248/2014 (6). Lo sviluppo, la gestione e la manutenzione del Registro sono affidati al Coordinamento regionale per le malattie rare.

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

Di seguito verranno descritti, oltre al disegno e all'organizzazione, i dati raccolti dal sistema informativo per l'anno 2020.

Attività valutativa

Con DGR n. 1451/2018 (7), la Giunta Regionale ha provveduto al rinnovo dei Centri prescrittori di GH già autorizzati, rispettivamente, con le DGR n. 1121/2016 (8), n. 754/2015 (9) e n. 641/2013 (10), in adempimento a quanto previsto dalla Nota AIFA (5).

La revisione della lista dei Centri autorizzati alla prescrizione del GH nel 2018, ha tenuto conto dei criteri di accreditamento proposti nel Rapporto ISTISAN 17/9 (11).

La prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) da parte dei Centri autorizzati e l'erogazione mediante il canale della distribuzione diretta del GH, avvengono esclusivamente attraverso il sistema informativo - Registro regionale GH.

Si tratta di un registro *web-based* che collega tutti i professionisti della rete di assistenza regionale coinvolti nella presa in carico dei pazienti in trattamento con GH: i Centri abilitati alla prescrizione del farmaco, i reparti ospedalieri individuati per effettuare il follow-up dei pazienti, le farmacie ospedaliere e/o territoriali delle Aziende Unità Sanitarie Locali (ULSS) di residenza,

che devono erogare il farmaco, la Commissione Regionale che valuta e autorizza gli usi del farmaco sia extra-Nota AIFA 39 che off-label, secondo quanto stabilito dalla DGR n. 756/2015 (12).

L'intero percorso di prescrizione, eventuale autorizzazione, dispensazione e monitoraggio del GH viene gestito attraverso il sistema informativo che supporta e regola tutte le attività di selezione e diagnosi dei pazienti, definizione dei piani assistenziali e, quindi, delle prescrizioni, approvvigionamento e distribuzione del farmaco e del monitoraggio della sua efficacia e sicurezza.

Attraverso dei controlli a priori sui dati inseriti del paziente (diagnosi, età, parametri clinico-auxologici, di laboratorio) e su quelli di prescrizione, il sistema informativo distingue i pazienti ai quali verrà direttamente prescritto ed erogato il GH, a carico SSN, in modo conforme alle indicazioni della Nota AIFA 39 e alle indicazioni presenti nella Scheda Tecnica-Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del farmaco e quelli che, trovandosi in condizioni non corrispondenti ai criteri previsti dalla Nota o non autorizzate, devono essere valutati dalla Commissione Regionale.

Nello specifico, il sistema informativo ha al proprio interno degli algoritmi che verificano automaticamente la coerenza della diagnosi, dei parametri registrati e dei dosaggi inseriti con quanto definito dalla Nota AIFA 39 in funzione dell'età dei pazienti e della variabilità ammessa della condizione. Per i casi che rispondono a tutti i requisiti della Nota viene, in tempo reale, attivata la farmacia ospedaliera, che approvvigiona e distribuisce il farmaco prescritto. Nel caso uno o più parametri non corrispondano a quanto previsto dalla Nota il caso diventa, in tempo reale, oggetto della valutazione della Commissione Regionale e l'erogazione del farmaco dipende dall'esito di tale valutazione.

Il modulo del piano terapeutico consente di prescrivere, oltre al GH, anche gli altri trattamenti di cui necessitano i pazienti, in combinazione e/o in associazione con il trattamento sostitutivo.

Il piano terapeutico in linea è interamente visibile alle farmacie ospedaliere e/o territoriali delle Aziende ULSS, chiamate a registrare, nell'applicativo, i dati delle dispensazioni effettuate consentendo, nel contempo, un monitoraggio dei consumi e della spesa regionale per il farmaco.

Nell'anno 2020 i pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di GH attraverso il sistema informativo regionale sono 1107, di cui 162 sono soggetti completamente naïve al trattamento. Nell'anno 2020 si è osservato un lieve calo dei nuovi casi incidenti che fanno uso di GH rispetto all'anno precedente. Tale calo può essere conseguenza dell'emergenza epidemiologica da SARS-CoV-2, che ha contrassegnato il periodo in esame.

Nell'anno 2020, la prevalenza dei pazienti in Veneto in trattamento con GH si attesta intorno a 21 casi su 100.000 residenti.

La Figura 1 riporta la distribuzione percentuale dei pazienti in funzione della diagnosi, indipendentemente dal fatto che si tratti di una diagnosi di patologia rara, di cui all'Allegato 7 del DPCM 12/01/2017 (13), oppure di una diagnosi di patologia non rara. La Figura mette in rilievo, tra tutti gli usi di GH registrati, quelli più frequenti previsti dalla Nota AIFA 39.

Nell'anno 2020, il numero complessivo di piani terapeutici contenenti GH formulati nel sistema informativo per i pazienti di competenza della Regione del Veneto e/o seguiti da Centri prescrittori della Regione del Veneto è pari a 2009, di cui 1100 sono nuovi piani redatti nell'anno in esame.

Pertanto, a fronte di un lieve calo dei nuovi casi incidenti in terapia con GH, il numero complessivo di piani terapeutici effettuati tramite il Registro regionale rimane sostanzialmente analogo a quello dell'anno 2019, a conferma del fatto che, nonostante le difficoltà legate all'emergenza da SARS-CoV-2, si sono intraprese tutte le iniziative utili per la presa in carico dei pazienti già in terapia con il GH.

Come negli anni precedenti, anche per l'anno 2020, la prescrizione del GH in funzione dell'età del paziente evidenzia un andamento peculiare interessando, in netta prevalenza, i soggetti pediatrici (fino a 17 anni) nel 73,1% dei casi, considerando l'insieme di tutte le patologie.

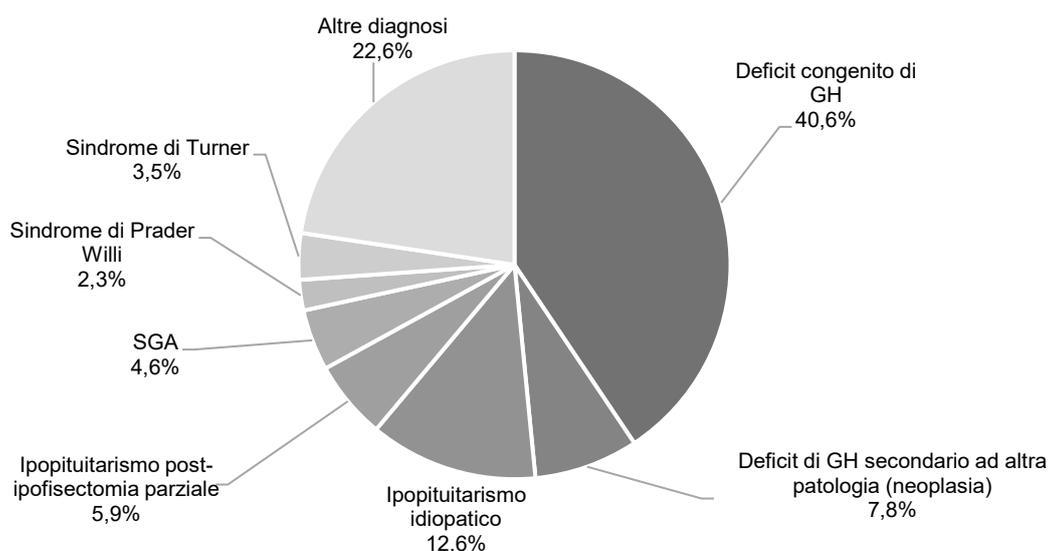


Figura 1. Distribuzione percentuale per diagnosi dei pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di GH attraverso il sistema informativo nell'anno 2020

Il 60,4% dei soggetti trattati con GH sono pazienti di sesso maschile.

Nell'anno 2020, la prescrizione del prodotto biosimilare nei piani terapeutici in linea rende conto del 26,8% del totale delle specialità prescritte a base di GH da parte dei Centri della Regione del Veneto, con un trend d'uso che è aumentato negli ultimi anni sia nell'ambito pediatrico che dell'adulto, in accordo con quanto raccomandato dalle linee di indirizzo, specificamente elaborate dalla Commissione Regionale GH, in applicazione al Decreto n. 112/2018, di recepimento dell'Allegato A (14).

Tra i nuovi pazienti entrati in terapia con GH nell'anno 2020, il 30,9% ha ricevuto la prima prescrizione a base di biosimilare.

Nell'anno 2020, la spesa per somatropina è risultata pari a 4,39 milioni di euro (+ 10,58 % rispetto al 2019) per un numero di confezioni pari a 23.222. La Figura 2 descrive l'andamento della spesa regionale per il GH nel periodo 2016-2020.

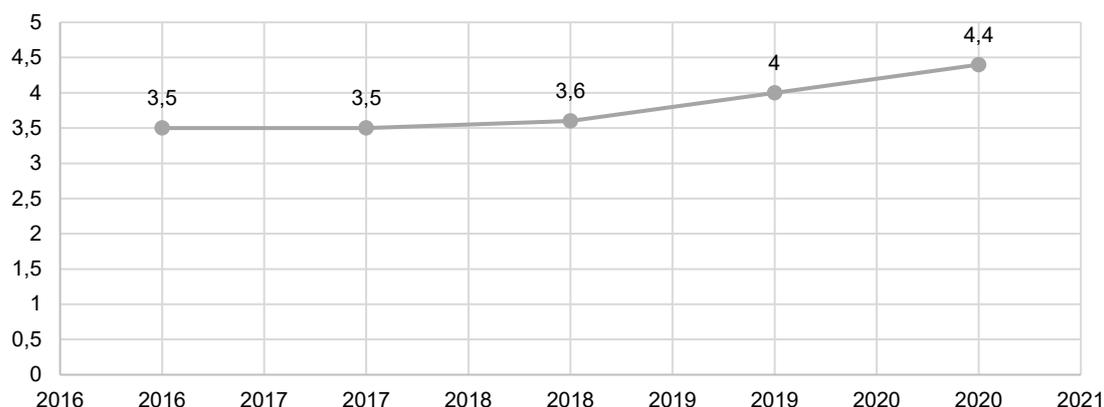


Figura 2. Trend di spesa per somatropina nella Regione del Veneto dal 2016 al 2020

Attività autorizzativa

Come descritto, la prescrizione, eventuale autorizzazione e dispensazione del GH per usi non ricompresi all'interno dei criteri definiti dalla Nota AIFA 39, oppure off-label, avvengono attraverso l'applicativo regionale informatizzato. Le richieste vengono valutate dalla Commissione Regionale direttamente tramite l'uso dell'applicativo. Esso consente ai membri della Commissione la visualizzazione diretta delle richieste di GH in attesa di valutazione, nonché di tutte le informazioni necessarie alla valutazione della richiesta (motivazioni, parametri, condizioni cliniche del paziente). Nel contempo, la Commissione dispone di un archivio delle richieste di autorizzazione e dei rispettivi pareri espressi, consultabile in linea in tempo reale.

Lo stato di valutazione, l'esito e le motivazioni a supporto della decisione possono essere visualizzati direttamente nell'applicativo dal medico prescrittore, così come dagli utenti abilitati del Distretto, della Farmacia ospedaliera e/o territoriale dell'Azienda ULSS di residenza dove avviene la distribuzione del farmaco. In questo modo, all'autorizzazione corrisponde in tempo reale, in caso di parere favorevole, la vista per le strutture deputate all'erogazione, riducendo per i pazienti i tempi per l'accesso al trattamento.

Nell'anno 2020, sono state valutate e autorizzate le richieste di trattamento con GH contenute nei piani terapeutici di 91 pazienti. Il dettaglio è riportato in Figura 3.

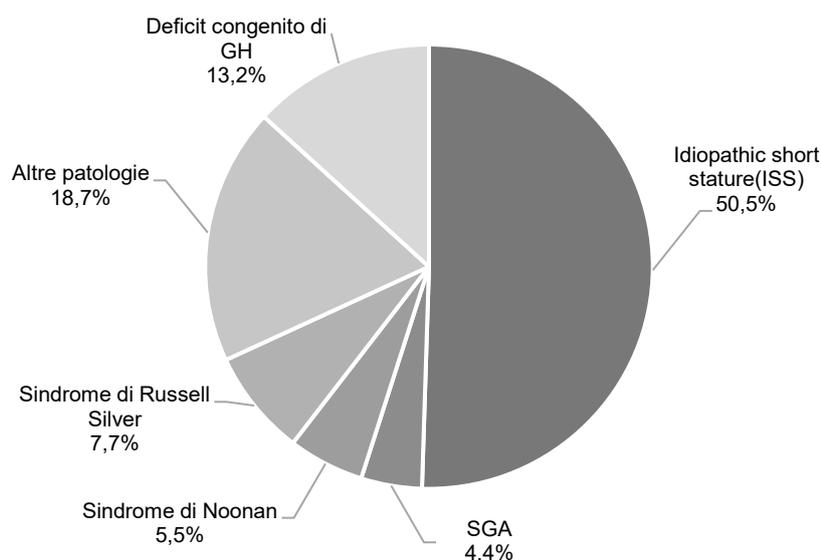


Figura 3. Distribuzione percentuale delle autorizzazioni al trattamento con GH rilasciate nella Regione del Veneto nell'anno 2020 in funzione della diagnosi del paziente

Come si può osservare, le autorizzazioni hanno riguardato sia usi di GH per pazienti con diagnosi comprese nella Nota AIFA 39 ma non corrispondenti ai criteri definiti dalla stessa Nota e/o per dosaggi non previsti in Scheda Tecnica-RCP, sia usi di GH per indicazioni terapeutiche *off-label*.

Bibliografia

1. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 2170 del 8 agosto 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* 77 del 16 settembre 2008.
2. Regione del Veneto. Decreto del Dirigente della Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari 177 del 23 dicembre 2008. Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita: nomina componenti. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 4 del 13 gennaio 2009.
3. Regione del Veneto. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale 60 del 19 aprile 2018. Commissione regionale per la sorveglianza e il monitoraggio dei trattamenti con ormone della crescita. Rinnovo. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 43 del 8 maggio 2018.
4. Regione del Veneto. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale 14 del 30 gennaio 2019. Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita. Sostituzione e integrazione della composizione. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 18 del 19 febbraio 2019.
5. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020.
6. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 248 del 11 marzo 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* 32 del 21 marzo 2014.
7. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 1451 del 8 ottobre 2018. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico: aggiornamento e ricognizione - anno 2018. *Bollettino Ufficiale del Veneto* 104 del 19 ottobre 2018.
8. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 1121 del 29 giugno 2016. DGR 754 del 14.5.2015. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico ed approvazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci con PT. Modifiche. *Bollettino Ufficiale del Veneto* 68 del 15 luglio 2016.
9. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 754 del 14 maggio 2015. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico e approvazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci con PT. *Bollettino Ufficiale del Veneto* 52 del 26 maggio 2015.
10. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 641 del 7 maggio 2013. Elenco dei Centri Prescrittori per l'impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione del Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo. *Bollettino Ufficiale del Veneto* 45 del 28 maggio 2013.
11. Pricci F, Panei P, Borraccino A, Cavallo F, Ravaglia A, Cappa M, Garofalo P, Aimaretti G, Colao A, Ghigo E, Lombardi G, Bona G, Buzi F, Loche S, Maghnie M, Mazzanti L, Bernasconi S, Boscherini B, Cianfarani S, Saggese G. A supporto delle Commissioni Regionali per il trattamento con ormone della crescita: i criteri regionali di accreditamento dei Centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita. Documento congiunto. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita* (2016). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/9). p. 34-41.
12. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 756 del 14 maggio 2015. Modalità di prescrizione, autorizzazione e dispensazione dell'ormone della crescita (GH) in caso di uso *off-label*. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 53 del 29 maggio 2015.

13. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 12 gennaio 2017, allegato 7. Elenco malattie rare esentate dalla partecipazione al costo. Supplemento ordinario n. 15 alla *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 65 del 18 marzo 2017.
14. Regione del Veneto. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale 112 del 13/09/2018. Medicinali Biosimilari. Aggiornamento a maggio 2018. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 99 del 2 ottobre 2018.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre 2021, 5° Suppl.*

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

Roma, gennaio 2022