

# AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 21 marzo 2023

Aggiornamento della Nota AIFA 39 di cui alla determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021. (Determina n. DG/104/2023). (23A01960)

(GU n.74 del 28-3-2023)

## IL SOSTITUTO DEL DIRETTORE GENERALE

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 20 gennaio 2023, con il quale la dott.ssa Anna Rosa Marra, a decorrere dal 25 gennaio 2023, e' stata nominata sostituto del direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco, nelle more dell'attuazione delle disposizioni di cui all'art. 3 del decreto-legge n. 169 del 2022, convertito, con modificazioni, dalla legge n. 196 del 2022;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF»), pubblicata nel Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana del 4 novembre 2004, Serie generale, n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 7 del 10 gennaio 2007,

Supplemento ordinario n. 6;

Vista la determina AIFA n. 390/2021 del 6 aprile 2021 di «Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA n. 458/2020», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 87 del 12 aprile 2021;

Vista la determina AIFA n. 430/2021 del 16 aprile 2021 di «Rettifica dell'allegato alla determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA n. 458/2020», pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 100 del 27 aprile 2021;

Considerato il parere reso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella sua seduta del 6-8 giugno 2022, con cui si e' ritenuto di aggiornare il testo della Nota AIFA 39 con l'inserimento del principio attivo somatrogon;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determina AIFA n. 430/2021 del 16 aprile 2021, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 39;

Determina:

Art. 1

Aggiornamento Nota 39

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 39, annesso alla determina AIFA n. 430/2021 del 16 aprile 2021, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana, Serie generale, n. 100 del 27 aprile 2021.

Art. 2

Disposizioni finali

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana.

Roma, 21 marzo 2023

Il sostituto del direttore generale: Marra

Allegato

NOTA AIFA 39

Ormone della crescita e analoghi (Somatropina, Somatrogon)

La prescrizione di ormone della crescita e analoghi a carico del Servizio sanitario nazionale (SSN), su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, universita', aziende ospedaliere, aziende sanitarie, IRCCS, individuati dalle regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano, e' limitata alle condizioni sotto indicate in base all'eta' del soggetto in trattamento.

Si sottolinea a tal proposito che la suddivisione in fasce d'eta' sotto riportata fa riferimento all'eta' del soggetto al momento della prescrizione e non al momento della prima diagnosi.

NB. Si richiama al rispetto di quanto riportato nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) delle diverse specialita' medicinali, laddove questo preveda indicazioni e/o raccomandazioni piu' restrittive rispetto a quelle riportate nella presente Nota.  
Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)

Se durante una crisi ipoglicemica l'ormone della crescita (GH) sierico <5 ng/mL e se e' presente almeno un altro deficit ipofisario e/o le classiche anomalie morfologiche RMN (ectopia della neuroipofisi, ipoplasia della adenoipofisi con anomalie del peduncolo). In tali casi non e' necessario praticare i test farmacologici.

A partire dal secondo mese fino a 2 anni di vita

Se la RMN ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo e/o della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita (perdita di almeno 0,5 SDS di lunghezza) valutato per almeno 6 mesi e/o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia. In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.

Età evolutiva

Nelle seguenti condizioni:

1) Bassa statura da deficit di GH (GHD), definita dai seguenti parametri:

I. Parametri clinico - auxologici:

a) statura  $\leq -3$  DS;

oppure

b) statura  $\leq -2$  DS e velocità di crescita/anno  $\leq -1,0$  DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno per l'età nei bambini di età superiore a due anni;

oppure

c) statura  $\leq -1,5$  DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno  $\leq -2$  DS o  $\leq -1,5$  DS dopo 2 anni consecutivi;

oppure

d) velocità di crescita/anno  $\leq -2$  DS o  $\leq -1,5$  DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita;

oppure

e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico.

associati a:

II. Parametri di laboratorio:

Risposta di GH  $< 8$   $\mu\text{g/L}$  a due diversi test farmacologici eseguiti in giorni differenti.

Uno dei due test può essere GHRH+arginina ed in tal caso per GHD si intende una risposta di GH  $< 20$   $\mu\text{g/L}$ .

Nota: nei pazienti con diagnosi di deficit di GH effettuata prima del 2014 (nota 39 in cui il cut-off per il GHD era picco di GH  $< 10$  ng/mL) non è necessario ripetere i test da stimolo per la conferma diagnostica.

2) Deficit staturale in pazienti con sindrome di Turner dimostrata citogeneticamente;

3) Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;

4) Soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, dimostrata geneticamente, con normale funzionalità respiratoria e non affetti da: obesità severa (definita con BMI  $> 95^{\circ}$  centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante poligrafia o polisonnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva;

5) Deficit staturale in soggetti con alterata funzione del gene SHOX, dimostrata geneticamente;

6) Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA-Small for Gestational Age), diagnosticati sulla base dei seguenti criteri:

Peso alla nascita nei nati singoli  $\leq -2$  DS ( $< 3^{\circ}$  centile) per l'età gestazionale, secondo le tavole di Bertino;

e/o

Lunghezza alla nascita  $\leq -2$  DS secondo le tavole di Bertino;

associate a:

Età  $\geq 4$  anni, al momento della proposta di terapia con ormone della crescita e analoghi;

Statura  $\leq -2,5$  DS e velocità di crescita  $< 50^{\circ}$  centile;

7) Soggetti affetti dalla sindrome di Noonan, dimostrata geneticamente, con statura  $\leq -2,5$  DS.

Età di transizione

Si definisce «età di transizione» quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni. Durante tale età:

a) la terapia con ormone della crescita e analoghi può essere proseguita senza successive rivalutazioni nei soggetti con:

1) deficit di GH causato da mutazione genetica documentata;

2) panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente 3 o più

deficit ipofisari congeniti o acquisiti.

b) tutti gli altri soggetti con GHD devono essere rivalutati (re-testing) dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH e la terapia puo' essere proseguita se:

1) deficit di GH confermato con  $GH < 6 \mu\text{g/L}$  dopo ipoglicemia insulinica (ITT);

2) deficit di GH confermato con  $GH < 19 \mu\text{g/L}$  dopo GHRH+arginina.

c) nei soggetti con Sindrome di Prader-Willi la terapia puo' essere proseguita se presentano:

panipopituitarismo congenito o acquisito organico;

oppure

tre deficit ante-ipofisari associati;

oppure

se dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con GH si ottiene una risposta di  $GH < 6 \text{ ng/ml}$  dopo un test dell'ipoglicemia insulinica (ITT). Se controindicato l'ITT, effettuare una valutazione del BMI ed eseguire un test di stimolo combinato con GHRH + arginina e riprendere la terapia con GH se:

BMI < 25: picco di  $GH < 11,5 \text{ ng/ml}$

BMI 25-30: picco di  $GH < 8 \text{ ng/ml}$

BMI > 30: picco di  $GH < 4,1 \text{ ng/ml}$

Al raggiungimento della statura definitiva non e' piu' indicata la terapia con rGH nelle seguenti patologie:

Sindrome di Turner;

Insufficienza renale cronica;

Soggetti nati piccoli per eta' gestazionale (SGA);

Soggetti con alterata funzione del gene SHOX;

Soggetti con sindrome di Noonan accertata geneticamente

Eta' adulta

La terapia con rGH in eta' adulta e' indicata nei casi di:

1) Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);

2) 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;

3) Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata.

I test diagnostici da utilizzare e i livelli di GH che indicano un deficit dipendono dal BMI e dall'eta', per cui:

in pazienti obesi ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ): utilizzare GHRH+arginina; GH deficit se il picco di  $GH < 4 \mu\text{g/L}$ ;

in pazienti con  $BMI < 29,9 \text{ kg/m}^2$  e con eta' > 25 anni: GH deficit se con il test dell'ipoglicemia insulinica (ITT)  $GH < 3 \mu\text{g/L}$  oppure con il test GHRH+arginina  $GH < 9 \mu\text{g/L}$ .

NB. Somatrogon e' indicato per il trattamento di bambini e adolescenti a partire dai 3 anni di eta' con disturbi della crescita da insufficiente secrezione dell'ormone della crescita.

Somatrogon non e' indicato per il trattamento a lungo termine di pazienti pediatrici con scarso accrescimento dovuto a sindrome di Prader-Willi geneticamente confermata, a meno che non abbiano ricevuto anche una diagnosi di GHD.

Descrizione completa della nota: Razionale

Commissioni regionali

In ogni regione sono costituite le Commissioni regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica relativa alla terapia con ormone della crescita e analoghi a livello regionale.

Le Commissioni svolgono attivita' valutativa, quale, ad esempio, individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione o monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento, e autorizzativa nei casi di richieste specifiche sottoposte dai centri clinici. Le Commissioni, previa valutazione di tutta la documentazione necessaria, possono autorizzare esclusivamente la rimborsabilita' della terapia con ormone della crescita e analoghi nei casi di indicazioni autorizzate (come da scheda tecnica del farmaco) ma non corrispondenti ai criteri previsti dalla Nota. A tal proposito, si consiglia di prendere visione dei documenti su tale tema elaborati

congiuntamente dalle società scientifiche, dall'AIFA e dall'Istituto superiore di sanità'.

Si ribadisce che l'uso di un farmaco a base di ormone della crescita e analoghi per una patologia non compresa nelle indicazioni autorizzate e' da ritenersi off-label ed e', pertanto, soggetto alla normativa vigente.

Eta' evolutiva

In soggetti di eta' inferiore a 8 anni nelle femmine e 9 anni nei maschi o di eta' maggiore purché impuberi (G1, B1, PH1 di Tanner) con statura < -3 DS oppure statura < -2,5 DS e velocità di crescita/anno < -1 DS rispetto alla norma per eta' e sesso, misurata con le stesse modalità a distanza di almeno 6 mesi e che pur non presentando una chiara riduzione dei livelli di GH ricadono in una condizione clinicamente riconducibile al deficit di GH, la terapia può essere rimborsata solo se autorizzata dalla Commissione regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita e analoghi.

Il dosaggio delle formulazioni a base di somatropina non dovrà superare 50µg/kg/die (raccomandazione EMA).

Nei soggetti in trattamento con Somatrogon si consiglia di monitorare i livelli di IGF-I ogni 3 mesi. Nei soggetti con deficit isolato di GH, senza anomalie neuro-radiologiche e in assenza di mutazioni genetiche, e' consigliabile effettuare il re-testing durante il periodo puberale, prima del raggiungimento della statura definitiva.

Nella sindrome di Turner, nei pazienti con IRC, e nei bambini SGA, SHOXD e sindrome di Noonan, la terapia deve essere sospesa al raggiungimento della statura finale.

Eta' di transizione

Nei pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata e in quelli con ipopituitarismo comprendente 3 o più deficit ipofisari (considerando il deficit di FSH/LH come un unico difetto gonadotropinico) già accertati, la presenza del deficit di GH e' fortemente probabile e pertanto i test di stimolo potrebbero essere opzionali.

Eta' adulta

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un quadro clinico sindromico che comprende un peggioramento della qualità di vita misurato con test psicometrici validati, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme a un peggioramento del metabolismo lipidico, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari che precocemente possono portare a morte questi pazienti.

Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai casi nei quali vi sia un severo deficit di GH all'interno di un appropriato contesto clinico e dimostrato secondo i parametri sopra riportati.

Il test GHRH+arginina e il test ITT sono considerati parimenti test di prima scelta sulla base di estesi studi consegnati alla letteratura e riconosciuti a livello di Consensus Conference Internazionali. E' raccomandato che questi test siano usati con riferimento a limiti di normalità specifici per ognuno dei test (vedi sopra).

Nei pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata e in quelli con ipopituitarismo comprendente almeno 3 o più deficit ipofisari (considerando il deficit di FSH/LH come un unico difetto gonadotropinico) già accertati, la presenza del deficit di GH e' fortemente probabile e pertanto i test di stimolo potrebbero essere opzionali.

Il rigoroso rispetto di tali criteri clinici ed ormonali esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Sorveglianza

L'Istituto superiore di sanità' (ISS) e' incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato dell'ormone della crescita (Registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita-RNAOC), incluso nel decreto del Presidente del Consiglio dei ministri 3 marzo 2017-allegato B (G.U. 12 maggio 2017). L'attività del registro nazionale si svolge in

stretta collaborazione con le Commissioni regionali, nominate dalle singole regioni, che indicano i centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita e analoghi e supervisionano l'attività dei centri stessi. La registrazione delle prescrizioni nel registro dell'ISS, o in registri regionali (compreso quello delle malattie rare), che devono comunque prevedere la raccolta delle informazioni richieste dalla Nota 39 e l'integrazione nel database nazionale del RNAOC, è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto superiore di sanità provvederà a redigere un rapporto e a inviarlo all'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) e alla conferenza degli assessori alla sanità delle regioni e province autonome.

#### Attività sportiva

Per chiunque pratici attività sportiva organizzata sotto l'egida della Federazione internazionale competente e/o del CONI e/o del Comitato italiano paralimpico (CIP), anche se il trattamento che effettua è contemplato dalla Nota 39, è comunque necessario ottenere l'adesione ai fini terapeutici nel rispetto della normativa antidoping.

#### Bibliografia

Aimaretti G, Corneli G, Razzore P, Bellone S, Baffoni C, Arvat E, Camanni F, Ghigo E. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone + arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 May; 83(5):1615-8.

Colao A, Di Somma C, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Aimaretti G, Lombardi G. A reappraisal of diagnosing GH deficiency in adults: role of gender, age, waist circumference, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4414-22.

Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15: 252-58.

Biller BM, Samuels MH, Zagar A, Cook DM, Arafah BM, Bonert V, Stavrou S, Kleinberg DL, Chipman JJ, Hartman ML. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May; 87(5):2067-79.

Bertino et al. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared With Other European Studies *J. Pediatr Gastroenterol Nutrition.* 2010; 51: 353-61.

Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26: 54-63.

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

Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 3990-93.

Cook D, Yuen K, Biller BMK, Kemp SF, Vance ML. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. *End Pract* 2009; 15: 1.

Corneli G, Di Somma C, Baldelli R, Rovere S, Gasco V, Croce CG, Grottoli S, Maccario M, Colao A, Lombardi G, Ghigo E, Camanni F, Aimaretti G. The cut-off limits of the GH response to GH releasing hormone-arginine test related to body mass index. *Eur J Endocrinol.* 2005 Aug;153(2):257-64.

Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):701-8.

Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone *Ped Research.* 2005;57: 216-22.

Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet.*

2004;363:1977-87.

Deal CL, Tony M, Hbybye C, Allen DB, Tauber M, Christiansen JS; 2011 Growth Hormone in Prader-Willi Syndrome Clinical Care Guidelines Workshop Participants. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;98(6):E1072-87. doi: 10.1210/jc.2012-3888. Epub 2013 Mar 29. Review.

Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Review. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Feb;18(1):1-16. Epub 2007 Sep 4.

Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, Allen DB, Cohen LE, Quintos JB, Rossi WC, Feudtner C, and Murado MH on behalf of the Drug and Therapeutics and Ethics Committees of the Pediatric Endocrine Society. Guidelines for Growth Hormone and IGF-I Treatment in Children and Adolescents: Growth Hormone Deficiency, Idiopathic Short Stature, and Primary IGF-I Deficiency. *Horm Res Paediatr.* 2016;86:361-397.

Guzzetti C, Ibba A, Pilia S, Beltrami N, Di Iorgi N, Rollo A, Fratangeli N, Radetti G, Zucchini S, Maghnie M, Cappa M, Loche S. Cut-off limits of the peak GH response to stimulation tests for the diagnosis of GH deficiency in children and adolescents: study in patients with organic GHD. *Eur J Endocrinol.* 2016, 175: 41-47.

Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 157: 695, 2007.

Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhase J, Pauli S, Wildhardt G, Maysche 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. doi: 10.1038/bjc.2015.75. Epub 2015 Mar 5.

Loche S, Di Iorgi N, Patti G, Noli S, Giaccardi M, Olivieri I, Ibba A, Maghnie M. Growth Hormone Deficiency in the Transition Age. *Endocr Dev.* 2018; 33:46-56. doi: 10.1159/000487525. Epub 2018 Jun 8.

Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamuspituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest.* 2004; 27: 496-509.

Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology,* 2005; 152:589-96.

Marostica E, Grugni G, De Nicolao G, Marazzi N, Crino' A, Cappa M, Sartorio A. The GHRH + arginine stimulated pituitary GH secretion in children and adults with Prader-Willi syndrome shows age- and BMI-dependent and genotype-related differences. *Growth Horm IGF Res.* 2013 Dec;23(6):261-6. doi:10.1016/j.ghir.2013.09.004.

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 96:1587, 2011.

Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1587-609. doi: 10.1210/jc.2011-0179.

Rosilio M et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End.* 2005; 152:835-43.

Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood

and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. Growth Horm IGF Res. 2002;12: 323-41.

Villani A, Greer MC, Kalish JM, Nakagawara A, Nathanson KL, Pajtler KW, Pfister SM, Walsh MF, Wasserman JD, Zelle K, Kratz CP. Recommendations for Cancer Surveillance in Individuals with RASopathies and Other Rare Genetic Conditions with Increased Cancer Risk. Clin Cancer Res. 2017 Jun 15;23(12):e83-e90. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0631.

Wit JM et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res. 18:89-110, 2008.