



Rapporti

ISTISAN

12/24



III Convegno

Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia

Istituto Superiore di Sanità
Roma, 30 novembre 2011



ISSN 1123-3117

ATTI
A cura di
F. Pricci ed E. Agazio

www.iss.it

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

III Convegno

Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia

**Istituto Superiore di Sanità
Roma, 30 novembre 2011**

ATTI

A cura di
Flavia Pricci ed Elvira Agazio
Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze

ISSN 1123-3117
Rapporti ISTISAN
12/24

Istituto Superiore di Sanità

III Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti

A cura di Flavia Pricci ed Elvira Agazio
2012, viii, 132 p. Rapporti ISTISAN 12/24

L'Istituto Superiore di Sanità è incaricato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) della farmacosorveglianza nazionale relativa alle prescrizioni di ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH), attraverso un Registro Nazionale che raccoglie le segnalazioni di terapia. È stata, quindi, progettata una scheda web di segnalazione della prescrizione di terapia a base di GH che è alla base dell'informatizzazione del nuovo Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC). In occasione del III Convegno sono stati presentati lo stato di diffusione e attività del registro informatizzato, l'attuazione della Nota AIFA 39 a livello regionale e letture di aggiornamento sul tema del trattamento con l'ormone della crescita. L'RNAOC si propone come uno strumento unico e indispensabile per fornire informazioni clinico-epidemiologiche, farmacologiche ed economiche sulla terapia con GH a livello nazionale e locale, che possono contribuire a rispondere a numerosi interrogativi aperti su tale trattamento.

Parole chiave: Ormone della crescita; Registro Nazionale; Farmacovigilanza

Istituto Superiore di Sanità

3rd Meeting. Growth hormone treatment in Italy. Istituto Superiore di Sanità. Rome, November 30, 2011. Proceedings.

Edited by Flavia Pricci and Elvira Agazio
2012, viii, 132 p. Rapporti ISTISAN 12/24 (in Italian)

The Istituto Superiore di Sanità (National Institute of Health in Italy) is in charge of recording all the cases of subjects treated with growth hormone (GH) therapy in Italy, by a legal provision from Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), which defines precise features for prescribing GH-treatment. The Italiana National Registry of GH is recommended to be based on an electronic system, in order to allow its duty of pharmacoepidemiological survey. The aim of the III Meeting of the RNAOC was to update on the web-access status of the clinical and regional users; on the local adhesion to the AIFA provision; and to keep informed on the topic of GH treatment. The Italian Registry provides a unique and useful tool for pharmacoepidemiological survey, recording clinical data, and pharmaceutical expenditure about GH-therapy. Furthermore, the Registry represents an extraordinary resource for studying several aspects of this treatment, such as safety in a large population or efficacy in patient subpopulations.

Key words: Growth hormone; Italian National Registry; Pharmacoepidemiological survey

Si ringrazia Francesca Latini per la sua preziosa collaborazione nell'elaborazione del presente volume.

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 (Ed.). *III Convegno. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 30 novembre 2011. Atti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2012. (Rapporti ISTISAN 12/24).

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.



INDICE

Premessa

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

I SESSIONE. II Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita: primo anno del registro web

Scheda web di segnalazione: la versione 1.08 <i>Flavia Pricci, Cristina Fazzini, Paolo Roazzi, Enzo Gilardi, Elvira Agazio</i>	3
Aggiornamento sull'accreditamento dei Centri <i>Elvira Agazio, Daniela Rotondi, Cristina Fazzini, Enzo Gilardi, Flavia Pricci</i>	6
Elaborazione dei dati <i>Cristina Fazzini, Elvira Agazio, Enzo Gilardi, Flavia Pricci</i>	10

II SESSIONE. Il progetto SAGhE: *Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe*

Progetto SAGHE (<i>Safety and Appropriateness of Growth Hormone treatments in Europe</i>). Dati preliminari dello studio italiano <i>Stefano Cianfarani, Claudio Giacomozzi, Annalisa Deodati, Roberto Sorge, Elvira Agazio, Cristina Fazzini, Pietro Panei, Flavia Pricci</i>	15
Studi osservazionali nella sorveglianza post marketing dei farmaci a livello europeo <i>Giuseppe Traversa</i>	17

III SESSIONE. I biosimilari: opinioni a confronto

Biosimilari: aspetti regolatori <i>Lorenzo Montrasio</i>	23
L'impatto clinico della somatropina biosimilare <i>Annalisa Campomori, Maria Bellizzi, Vittoria Cauvin, Elisabetta Fonzi, Chiara Tibaldo, Margherita Boni, Roberta Ciaghi, Fabio Branz, Serena Demattè, Pierluigi Amadori, Annunziata Di Palma</i>	26

IV SESSIONE. Terapia con ormone della crescita e spesa farmaceutica

Appropriatezza prescrittiva e ormone somatotropo nella Regione Marche <i>Luigi Patregnani</i>	35
Terapia con ormone della crescita e spesa farmaceutica in Regione Lombardia <i>Gedeone Baraldo, Ida Fortino, Luca Merlino</i>	38

V SESSIONE. Le commissioni Regionali per il GH: modalità di valutazione dei casi di richiesta di autorizzazione al trattamento per diagnosi fuori Nota 39

REGIONE ABRUZZO: Le Commissioni Regionali per il GH: modalità di valutazione dei casi di richiesta di autorizzazione al trattamento per diagnosi fuori Nota 39 <i>Francesco Chiarelli, Angelika Mohn</i>	45
---	----

REGIONE BASILICATA: Istituzione e attività della Commissione per l'appropriatezza dell'uso dell'ormone somatotropo nella Regione Basilicata <i>Giuseppe Citro</i>	46
REGIONE CAMPANIA: Il Registro dei soggetti in terapia con l'ormone somatotropo in Regione Campania e determinazione della commissione <i>Laura Perrone</i>	48
REGIONE EMILIA-ROMAGNA: Commissione GH Regione Emilia-Romagna: valutazione delle richieste di autorizzazione al trattamento per diagnosi fuori Nota 39 <i>Luisa Martelli, Ilaria Mazzetti, Sergio Bernasconi, Alessandro Cicognani, Vincenzo De Sanctis, Mauro Pocecco</i>	50
REGIONE LIGURIA: Autorizzazione al trattamento con GH nei pazienti con diagnosi fuori Nota 39 <i>Renata Lorini, Mohamad Maghnie</i>	52
REGIONE LOMBARDIA: Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo <i>Gedeone Baraldo</i>	61
REGIONE MOLISE: Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica dell'ormone della crescita <i>Maurizio Gasperi</i>	77
REGIONE PIEMONTE: L'esperienza della Regione Piemonte: dieci anni di attività della Commissione Regionale GH <i>Aldo Ravaglia, Franco Cavallo, Giuseppe Migliaretti, Alberto Borraccino</i>	78
REGIONE PUGLIA: Commissione Regionale dell'ormone della crescita <i>Francesco Giorgino</i>	80
REGIONE SARDEGNA: Attività della Commissione per il monitoraggio dell'ormone della crescita della Regione Sardegna <i>Donatella Garau, Sandro Loche, Marcello Tidore</i>	82
REGIONE SICILIA: Commissione Regionale dell'ormone della crescita <i>Rosalia Traina</i>	84
REGIONE TOSCANA: Commissione Regionale dell'ormone della crescita <i>Giuseppe Saggese</i>	86
REGIONE UMBRIA: Commissione Regionale dell'ormone della crescita <i>Daniela Galeazzi</i>	88
REGIONE VENETO: Commissione Regionale dell'ormone della crescita <i>Nella Augusta Greggio</i>	91

Appendice

Manuale operativo della scheda di segnalazione: versione web 1.8.1	
<i>Flavia Pricci</i>	95
INFORMAZIONI GENERALI	99
Sicurezza dei dati	99
Gestione degli errori	100
PROFILI DI GESTIONE	101
Profilo "Supervisore"	101
Profilo "Utente"	103
Profilo "Esaminatore"	103
SCHEDA DI SEGNALAZIONE WEB	104
Procedure di autenticazione	104
Primo accesso al Registro	105
Elenco pazienti	106
SCHEDA "PAZIENTE"	108
SCHEDA "VISITA"	110
"Residenza"	112
"Anamnesi"	113
"Esame obiettivo"	115
"Esami"	117
"Diagnosi"	119
"Altri deficit ipofisari"	122
"Terapia"	123
"Patologie intercorrenti/eventi avversi"	126
"Sospensione trattamento"	128

PREMESSA

Flavia Pricci

Responsabile Scientifico del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita

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

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è stato istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità sulla base del parere espresso dal Consiglio Superiore di Sanità in data 26 gennaio 1989. L'operatività dell'RNAOC è regolata dal DM del 29 novembre 1993, (*Gazzetta ufficiale - Serie generale* n. 290 dell'11 dicembre 1993) (1) che ha introdotto disposizioni volte a regolare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, al fine di evitare che un uso incontrollato delle stesse possa determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse.

Queste disposizioni sono periodicamente aggiornate e attualmente è in vigore la regolamentazione prevista dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) attraverso le "Note per l'uso appropriato dei farmaci", che alla Nota 39 (*Gazzetta ufficiale - Supplemento ordinario* n. 7 del 10 Gennaio 2007) (2) ha stabilito le condizioni in cui è appropriata la prescrizione del GH.

La Nota 39 ha, inoltre, previsto che l'RNAOC fosse strutturato sotto forma di registro informatizzato, al fine di ottenere una raccolta dati adeguata alle funzioni di farmacovigilanza, in termini di monitoraggio del trattamento, valutazione dell'appropriatezza delle prescrizioni e verifica dell'efficacia e della sicurezza del medicinale in questione, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni.

Successive modifiche (*Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 238 del 13 ottobre 2009 e *Gazzetta Ufficiale - Supplemento ordinario*) (3, 4) hanno aggiornato alcune condizioni per il trattamento dei soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi e inserito nuove indicazioni diagnostiche. In particolare è stata prevista la possibilità di trattare soggetti in "età di transizione", cioè età compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni, e bambini "nati piccoli per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age*, SGA)". Con la Determinazione del 29 luglio 2010 (*Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270 del 18 novembre 2010) (5) è stata introdotta anche la possibilità di prescrivere terapia con GH in casi specifici propri dell'"età neonatale".

La rilevanza della disponibilità di un registro nazionale per questa terapia risiede nella necessità e utilità di esercitare, attraverso una banca dati completa e adeguata, una efficiente farmacovigilanza.

Infatti, come si evince dalla letteratura scientifica, lo studio del deficit di ormone somatotropo e del suo trattamento è reso difficile soprattutto dalla mancanza di basi dati, sia a livello internazionale che nazionale, sufficientemente complete, da cui trarre le informazioni utili e necessarie per valutare, in particolare, efficacia e sicurezza.

L'RNAOC, grazie alla copertura totale del territorio nazionale e al rapporto con i centri abilitati alla prescrizione di GH, può rappresentare lo strumento per un adeguato monitoraggio clinico-epidemiologico di questo trattamento e della relativa sorveglianza farmacologica, fornendo informazioni riguardo la valutazione dell'efficacia e dell'appropriatezza, oltre a raccogliere preziose indicazioni su eventuali effetti collaterali a lungo termine, tra cui l'insorgenza di tumori e l'aumentato rischio cardiovascolare che sono ancora oggetto di studi internazionali. Inoltre la centralizzazione della raccolta si propone di contrastare le procedure di abuso che potrebbero attuarsi attraverso prescrizioni multiple. L'abuso di questo tipo di terapia costituisce, infatti, un serio problema di salute pubblica, in quanto è attuato soprattutto nel doping sportivo, sia a livello agonistico che amatoriale, ed è di difficile individuazione mediante

le comuni analisi di laboratorio, costituendo, così, un serio pericolo per gli sportivi che ne fanno uso.

L'informatizzazione dell'RNAOC, attraverso la modalità di raccolta sistematica di dati inerenti a pazienti identificabili, rappresenta lo strumento indispensabile per ottenere una raccolta di dati utilizzabili per tali scopi, soprattutto tenendo conto della notevole eterogeneità delle diagnosi previste e dei pazienti sottoposti a tale terapia.

L'utilizzo di una scheda standardizzata consente, infatti, l'armonizzazione e il confronto fra diverse realtà, indipendentemente dalla struttura e dalla collocazione geografica, e garantisce l'immediata fruibilità dei dati inseriti, consentendo di seguire nel tempo una vasta ed eterogenea coorte di pazienti.

Tale scheda informatizzata è stata formulata dal gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità, costituito da Flavia Pricci, Elvira Agazio e Cristina Fazzini del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze e da Paolo Roazzi e Fabio Maccari del SIDBAE, Settore Informatico. L'elaborazione della scheda si è avvalsa della consulenza della Commissione Regionale GH del Piemonte, in particolare di Franco Cavallo, Alberto Borraccino e Aldo Ravaglia, e di un gruppo di esperti clinici, Giuseppe Saggese, Alessandro Cicognani, Sergio Bernasconi, Fabio Buzi, Gianni Bona, Ennio Martino, Gaetano Lombardi, Ezio Ghigo, Claudio Panunzi e Marco Cappa, individuati dalle società scientifiche che raccolgono i medici specialisti coinvolti in tale problematica. Questo *panel* ha compreso anche colleghi dell'ISS che collaborano con il Registro Nazionale, Pietro Panei e Marina Maggini, e un responsabile del settore di farmacovigilanza dell'AIFA, Francesca Renda. A tutti va il nostro sentito ringraziamento.

La costituzione di un database nazionale permette di gestire informazioni a diversi livelli, nazionale e locale.

L'Agenzia del Farmaco avrà a disposizione un rapporto annuale contenente l'elaborazione dei dati comunicati al registro nazionale, comprensivi di consumo dei farmaci e di eventuali segnalazioni di eventi avversi.

Le Regioni potranno disporre di uno strumento per la *governance* sanitaria del settore, che consentirà loro di verificare l'appropriatezza del trattamento e di controllare gli aspetti relativi alla spesa per l'assistenza farmaceutica. Infatti, l'accesso alla scheda web del referente regionale e della Commissione Regionale GH, ove istituita, permette loro la visualizzazione e la fruibilità immediata dei dati inseriti, consentendo, così, di attingere ad una base dati completa e corretta.

Anche le singole strutture cliniche potranno gestire i propri dati e gli accessi alle prescrizioni, disponendo, così, di un proprio strumento di controllo interno.

Su questi temi si è svolta la terza edizione del convegno nazionale dell'RNAOC, articolandosi in sessioni sul registro informatizzato, sui temi di sicurezza e spesa farmaceutica della terapia con GH e sullo stato di attuazione della Nota AIFA 39 a livello regionale, con particolare attenzione alle attività delle Commissioni Regionali GH.

Questo volume contiene i contributi inviati dai relatori al convegno stesso e ha lo scopo di veicolare le informazioni e gli aggiornamenti emersi nel corso dell'incontro a tutte le figure professionali che abbiano interesse a seguire questa tematica nei suoi vari aspetti, clinico-assistenziali o gestionali.

Bibliografia

1. Italia. Decreto Ministeriale 29 novembre 1993, Disposizioni volte a limitare l'impiego di specialità medicinali a base di ormone somatotropo. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 290 dell'11 dicembre 1993.
2. Italia. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento Ordinario* n. 7 del 10 gennaio 2007.

3. Italia. Determinazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco, 22 settembre 2009. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.
4. Italia. Determinazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco, 26 novembre 2009 - Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Supplemento ordinario* n. 229 del 9 dicembre 2009.
5. Italia. Determinazione dell’Agenzia Italiana del Farmaco , 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270 del 18 novembre 2010

I SESSIONE

**Il Registro Nazionale degli Assuntori
dell'Ormone della Crescita:
primo anno del registro web**

SCHEDA WEB DI SEGNALAZIONE: LA VERSIONE 1.08

Flavia Pricci (a), Cristina Fazzini (a), Paolo Roazzi (b), Enzo Gilardi (a), Elvira Agazio (a)

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

(b) *SIDBAE, Settore informatico, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Sin dalla sua istituzione, l'attività di registrazione delle segnalazioni di terapia con GH all'RNAOC avveniva attraverso l'invio di una scheda cartacea, predisposta e compilata dai singoli Centri prescrittori, contenente le informazioni relative alla terapia, con una notevole variabilità di contenuti in termini sia di dati anagrafici che clinici. Tutte le comunicazioni giunte al Registro Nazionale dalla fine degli anni '80 sono state, di recente, inserite in un sistema informatizzato e l'analisi di questi dati ha dimostrato, come atteso, un flusso discontinuo delle segnalazioni, sia nel corso degli anni che rispetto alle Regioni di provenienza delle segnalazioni, e l'assoluta incompletezza dei dati inviati, aspetti che rendono impossibile la farmacovigilanza su tale trattamento (1).

Si è, quindi, reso necessario modificare le procedure di segnalazione allo scopo di ottenere dati completi, sia in termini di copertura che di adeguatezza e, a tale scopo, è stata progettata, da parte del Gruppo di Lavoro RNAOC-ISS in collaborazione con un gruppo di esperti clinici e dell'AIFA, una scheda web di segnalazione, strutturata in accordo con quanto previsto dalle note AIFA.

La scheda web

L'applicativo web del registro informatizzato consente l'inserimento di dati anagrafici e clinici, relativi a soggetti in trattamento con ormone della crescita, da parte dei Centri Prescrittori individuati dalle Regioni di appartenenza.

L'informatizzazione di una modulistica, definita in base al dataset minimo necessario ad applicare la normativa sulla prescrizione della terapia con GH, permette di raccogliere dati standardizzati e, quindi, omogenei, e di produrre elaborazioni utilizzabili in termini di controllo e di analisi statistica descrittiva.

L'applicativo si basa essenzialmente sul riempimento di campi, il più possibile facilitato e guidato in modo da ridurre al minimo gli errori o le omissioni, sia attraverso menù a tendina, sia mediante controlli sul contenuto del campo immesso.

I dati così inseriti restano a disposizione dell'Unità Operativa e possono essere ulteriormente elaborati per la produzione di rapporti, sia da parte delle Regioni che da parte del Registro Nazionale, o per relazioni interne delle strutture cliniche.

Aspetti generali

La scheda web è lo strumento per segnalare le prescrizioni di terapia a base di ormone somatotropo all'RNAOC via web e prevede accessi riservati con diversi profili di autorizzazione e, quindi, di gestione delle informazioni e di inserimento dei dati (2).

È organizzata in due parti, una di gestione di Centri/Unità Operative e utenti e l'altra dedicata all'inserimento dei dati clinici relativi al trattamento con GH sostitutivo.

La gestione delle strutture si articola secondo la seguente procedura: in base alle comunicazioni delle Regioni, l'amministratore del registro web abilita il Centro e le, eventuali,

Unità Operative (UO) ad esso associate, insieme al Responsabile dell'UO stessa (Supervisore). Quest'ultimo ha la possibilità di fornire l'accesso agli utenti della propria UO che saranno autorizzati a inserire i dati clinici.

I pazienti inseriti da supervisori/utenti afferiscono all'UO e possono, quindi, essere gestiti da ogni supervisore/utente abilitato per quella specifica UO.

La parte dedicata alla cartella clinica è suddivisa in schede e presenta alcuni campi obbligatori, individuati in base alle condizioni previste dalla determinazione AIFA e alle informazioni necessarie per le attività di farmacovigilanza. Inoltre, sono attivi dei controlli interni allo scopo di favorire l'esatta compilazione dei campi.

L'utente può inserire dati relativi alla singola visita di un paziente anche in momenti successivi, e solo la spedizione della scheda visita, sempre via web, costituisce una segnalazione di terapia.

I dati così inviati sono archiviati sotto chiave di criptazione nel server dell'Istituto Superiore di Sanità e sono visualizzabili solo dagli utenti autorizzati, come quelli dell'UO cui afferisce il paziente (utenti e supervisore) o utenti regionali, quali referente o commissione regionale.

Supporto agli utenti

Per fornire indicazioni agli utenti sull'utilizzo del sistema informatico è stato redatto il Manuale RNAOC web, allegato al presente rapporto in Appendice, stampabile o consultabile anche on-line nella sezione "Scheda di segnalazione web" della pagina web www.iss.it/rnoc/.

La homepage dell'RNAOC contiene sezioni dedicate alle attività dell'RNAOC tra cui brevi note sugli aspetti clinici dell'ormone della crescita e l'aggiornamento sugli incontri organizzati dal registro stesso.

È, inoltre, presente una sezione "Documenti" in cui sono consultabili le pubblicazioni del gruppo RNAOC, gli standard di riferimento per la crescita, le linee guida per la diagnosi e trattamento del deficit di GH e le Determinazioni AIFA relative alla Nota 39 pubblicate in Gazzetta Ufficiale.

Al fine di facilitare eventuali richieste di chiarimento da parte dei clinici e/o referenti regionali è stata pubblicata una sezione "Regioni" in cui è presente il documento "Riferimenti regionali per gli aspetti riguardanti la terapia con l'ormone della crescita" contenente i nominativi, le strutture di appartenenza, i contatti telefonici e di posta elettronica dei referenti regionali che hanno autorizzato la pubblicazione dei loro dati nella pagina web.

Conclusioni

L'attivazione della scheda web dell'RNAOC, sia pur recente, ha già permesso una prima valutazione della sua attuazione, sia in termini di contenuti che di adesione da parte dei Centri delle Regioni. In base alle comunicazioni provenienti dagli utenti e alle prime elaborazioni effettuate, verrà aggiornata la versione attualmente in uso, in modo da facilitare al massimo il suo *uso* e la sua utilità.

Un aggiornamento regolare della scheda web è sicuramente necessario laddove siano apportate variazioni alla normativa, sia riguardo i criteri diagnostici che per ciò che concerne i farmaci. Questi argomenti, infatti, sono in continuo divenire e, anzi, l'RNAOC si propone di divenire un utile strumento proprio per favorire le acquisizioni di informazioni utili su questa terapia, che consentano un approccio scientificamente adeguato a questa tematica.

Bibliografia

1. Pricci F, Fazzini C, Meconi A, Mennini FS. Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita. *Not Ist Super Sanità* 2006;19(5):3-8.
2. Agazio E, Fazzini C, Rotondi D, Roazzi P, Pricci F. Il Registro nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita: La scheda web di segnalazione. *Not Ist Super Sanità* 2011;24(10):11-4.

AGGIORNAMENTO SULL'ACCREDITAMENTO DEI CENTRI

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

L'applicativo web del registro informatizzato dell'RNAOC si basa sull'inserimento delle informazioni cliniche da parte dei centri specialistici, autorizzati dalle regioni di appartenenza alla prescrizione di terapia a base di GH.

Inoltre il sistema prevede la possibilità di accesso da parte delle autorità competenti, Regioni (Responsabili Amministrativi o Commissione Regionale) oppure Direttori delle strutture cliniche (per funzioni di controllo).

È importante sottolineare che l'adesione alla scheda web di segnalazione è decisa dalle autorità regionali competenti, in base alle diverse situazioni pregresse oppure in fase di attuazione. In regioni laddove è già presente una raccolta dati organizzata è necessario provvedere al raccordo con il Registro Nazionale informatizzato, in modo da giungere ad un data base nazionale completo, che consentirà la produzione del rapporto annuale all'AIFA. A tale scopo sono in fase di sperimentazione procedure informatiche in grado di far dialogare data base gestiti con applicativi diversi.

Regioni

La fase di raccordo con le Regioni è iniziata con la richiesta di identificare un Referente per ciascuna regione, per gli aspetti legati alla terapia con GH, con cui il registro nazionale è in costante contatto. L'elenco dei referenti regionali che hanno autorizzato la pubblicazione dei loro dati nella pagina web è visibile e scaricabile nella sezione "Regioni" dell'homepage dell'RNAOC (<http://www.iss.it/rnoc/regi/index.php?lang=1&tipo=12&anno=2012>) come "Riferimenti regionali per gli aspetti riguardanti la terapia con l'ormone della crescita" e riporta nominativi, strutture regionali di appartenenza e contatti telefonici e di posta elettronica.

Le regioni che hanno deciso di aderire alla scheda web dell'RNAOC hanno, quindi, comunicato, attraverso il proprio referente, le delibere della propria Regione in merito ai Centri autorizzati alla prescrizione del GH, insieme ai nominativi dei responsabili delle unità operative da accreditare alla compilazione on-line, al fine di consentire all'amministratore del sito web di creare le credenziali di accesso alla scheda stessa.

I Centri autorizzati e le Commissioni Regionali

Questa procedura è stata attivata sulla base della normativa AIFA in vigore che prevede l'individuazione dei centri ad opera delle autorità regionali.

In base alle disposizioni dettate dalla Nota AIFA 39, infatti, la prescrizione dell'ormone somatotropo a carico del SSN è possibile su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano (1).

Le Regioni, quindi, hanno recepito tale direttiva ed hanno individuato i Centri Prescrittori, con tipologie diverse di procedure e provvedimenti, e istituito le apposite Commissioni Regionali.

Da aprile a ottobre 2011, sono stati mappati i Centri Prescrittori di 19 Regioni con i relativi Responsabili delle UO, e sono stati forniti gli accessi alla scheda web a 167 unità operative e a 229 Responsabili di UO.

Nella Tabella 1 sono riportati, per Regione, il numero dei Centri e delle UO autorizzati alla prescrizione dell'ormone somatotropo e la presenza della Commissione Regionale per il GH, e i provvedimenti legislativi relativi.

Tabella 1. Centri autorizzati e Commissioni Regionali comunicati all'RNAOC

Regioni	Centri/UO	Modalità	Commissione	Modalità
Abruzzo	8 Centri 9 UO	DGR 76 del 20/12/2010 Decreto del Commissario ad Acta n.41 /2011 del 21/10/2011 (Requisiti minimi)	Si	DGR n76 del 20/12/2010 Decreto commissariale n. 2 del 16/02/2011
Basilicata	7 Centri 8 UO	Comunicazione Prot. 179648/72 AE (19/10/2010; 30/09/2010)	Si	DGR n. 2297 del 29/12/2009 DD 72AE.2010/D 00591 del 04/08/2010
Bolzano	1 Centro 1 UO	Non specificato		
Calabria	9 Centri 13 UO	DGR n. 15622 DEL 27/10/2010	Si	D.D. n. 7752 del 21/06/2006
Campania	9 Centri 10 UO	DGR n 2246 del 21/12/2007 B.U.R.C. n.3 del 21/01/2008	Si	DGR 07/12/2007 N. 2134 BURC del 14/01/2008
Emilia Romagna	17 Centri UO 25	Nota Servizio politica del farmaco PG 2008/211406 del 12/9/08	Si	Note del Servizio politica del farmaco del 2006
Friuli Venezia Giulia	5 Centri 7 UO	DGR 754 del 21 aprile 2010	No	No
Lazio	10 Centri 19 UO	Det 19/4/2007 N. 44765/4V20 (rif. Det. 24/08/2005 n 3361)	No	No
Liguria	5 Centri 5 UO	DGR n. 1297 del 5.07.1999	Si	D.G.R. n. 901 del 30/07/2010
Lombardia	28 Centri 38 UO	DDGS 10319 del 13/10/2010	Si	DDGS n 1619 del 23/02/2011
Marche	10 Centri 11 UO	Decreto Dirigente del Servizio Salute N. 94/S04 del 17/08/2009	No	No
Molise	2 Centri 4 UO	DGR N 60 del 06/09/2010	Si	DGR n 448 del 07/05/2007 DGR 317 del 01/04/2009 DGR N.1 DEL 28/01/2010 DGR N 60 del 06/09/2010 D.COMM. AD ACTA n 75 09/08/2011

segue

continua

Regioni	Centri/UE	Modalità	Commissione	Modalità
Piemonte		Protocollo Direzione Sanità Regione Piemonte n. 16638/20 del 12/05/2008	Si	Determina n. 133 del 14 /03/2008 DD n. 193 del 14 /04/ 2008
Puglia	17 Centri 22 UO	DD n.27 del 02/02/2011 DD 78 del 1 marzo del 2011 DGR Puglia - n. 138 del 08/09/2011	Si	DGR n 2625 del 28/12/2009 Rettifica DGR n 39 del 26/01/2010
Sardegna	6 Centri 6 UO	Direttiva n. 17642/3 del 26 luglio 2007	Si	DDGS n 364 del 16/06/2009 DDGS n 375 del 11/06/2008
Sicilia	9 Centri 10 UO	DDG n 3176 del 28/11/2008	Si	Decreto Assessoriale n 0071 del 21/01/2011
Toscana	25 Centri 45 UO	DGR n. 777 del 07/09/2009	Si	DGR del n. 1246 del 19/12/2005 DGR del 30/12/2005 Decreto del 08/02/2010 n. 445
Trento	1 Centro 1 UO	DD N. 60 dell' 11 maggio 2009		DGR del 08/02/2010 n. 445
Umbria	5 Centri 5 UO	DD n. 5633 del 25/06/2003	Si	DD N. 10166 del 10/11/2009
Valle d'Aosta	1 Centro 1 UO	Non specificato		
Veneto			Si	DGR n. 2170 dell'8/8/2008
Totale	175 Centri 240 UO			

Nella Tabella 1 sono riportate anche le Regioni che non aderiscono alla scheda web dell'Registro Nazionale per diverse motivazioni.

La regione Piemonte ha una Commissione Regionale e un Registro Regionale attivi da oltre dieci anni, come peraltro richiesto nella normativa precedente, che ha dato luogo ad attività di notevole interesse scientifico e socio-sanitario. Altre regioni, come il Veneto, utilizzano sistemi di raccolta dati integrati in altre procedure, e, quindi, non segnaleranno direttamente sulla scheda web.

In considerazione di queste diverse realtà locali, nei prossimi mesi verranno approntati gli strumenti informatici per la integrazione delle diverse fonti, allo scopo di ottenere l'intero quadro nazionale relativo a questa terapia.

La Tabella 1 riporta, inoltre, le informazioni relative alle Commissioni Regionali per il GH e i provvedimenti con i quali le regioni ne hanno ufficializzato l'istituzione.

Le Commissioni Regionali rappresentano un importante strumento per l'attuazione delle procedure di controllo della somministrazione e della appropriatezza prescrittiva della terapia con GH, anche ai fini del contenimento della spesa farmaceutica.

In linea generale, le Regioni hanno identificato esperti provenienti da ambiti diversi, clinico, amministrativo o farmaceutico, che sono, quindi, in grado di valutare diversi aspetti di questo trattamento. Tra questi, ad esempio, i criteri attraverso cui accreditare i Centri, il monitoraggio

della loro attività, sia in termini clinico-epidemiologici sia di controllo della spesa farmaceutica, la valutazione delle autorizzazioni al trattamento nei casi di bambini nati piccoli per l'età gestazionale, i cosiddetti SGA (*Small for Gestational Age*), per i quali la Nota 39 definisce i criteri diagnostici, e i casi più complessi di richieste per trattamenti fuori Nota 39. Quest'ultimo aspetto è stato affrontato nella tavola rotonda dei referenti regionali, in cui sono state illustrate modalità e criteri utilizzati dalle diverse realtà locali.

Conclusioni

L'RNAOC si propone come strumento di aggiornamento, coordinamento e supporto alle attività di farmacovigilanza deputate alle Regioni, offrendo le proprie competenze in vari settori, quali quello medico, farmacologico, epidemiologico, statistico e informatico.

Inoltre la raccolta centralizzata di tutte le segnalazioni di terapia effettuate si configura come un parametro di confronto necessario, sia per la necessità di esercitare controllo su eventuali fenomeni di abuso, che potrebbero non emergere a livello locale, sia per la condizione di patologia "rara", in cui rientrano la maggior parte delle malattie che richiedono terapia con questo ormone, che, quindi, comporta la necessità di un database dedicato, per poter ottenere un numero di informazioni realmente utilizzabili.

Bibliografia

1. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270 del 18 novembre 2010.

ELABORAZIONE DEI DATI

Cristina Fazzini, Elvira Agazio, Enzo Gilardi, Flavia Pricci

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

La segnalazione di prescrizione di terapia a base di ormone della crescita è rappresentata dalla “spedizione” della scheda visita, cioè dalla comunicazione di una visita, completa dei dati previsti per la diagnosi effettuata, attraverso una procedura del sistema informatico che, una volta effettuata, non consente di apportare successive modifiche alla visita stessa. È importante sottolineare che ogni singola visita di un qualsiasi paziente può essere modificata anche in fasi successive, senza che questo costituisca una segnalazione al registro, prima della sua spedizione e che, ovviamente, ad ogni paziente possono corrispondere più visite (follow-up) e, quindi, più segnalazioni.

La prima elaborazione dei dati raccolti con la scheda web è stata effettuata sulle segnalazioni pervenute entro il 31 ottobre 2010.

Esaminando le segnalazioni di prescrizione di terapia con GH, cioè schede spedite, pervenute all’RNAOC informatizzato, sono state estratte schede relative a 643 pazienti, per un totale di 2079 visite, e su questi dati sono state effettuate le prime elaborazioni.

Il dettaglio delle visite consente di evidenziare che 182 pazienti hanno effettuato una sola visita e 461 pazienti più di una visita e la Tabella 1 riporta i dati del numero di pazienti e delle visite totali, segnalate all’RNAOC, su base regionale.

Tabella 1. Pazienti e visite al 31 ottobre 2011

Regioni	Pazienti	Pazienti con solo una visita	Pazienti con più di una visita	Totale visite
Abruzzo	5	0	5	10
Basilicata	51	36	15	67
Calabria	1	0	1	3
Campania	3	1	2	5
Emilia Romagna	55	20	35	193
Lazio	21	6	15	37
Liguria	7	4	3	10
Lombardia	66	48	18	89
Marche	8	6	2	10
Puglia	345	18	327	1536
Sardegna	15	15	0	15
Sicilia	25	18	7	32
Toscana	5	2	3	8
Umbria	36	8	28	64
Italia	643	182	461	2079

Il numero di visite e pazienti segnalati all’RNAOC attraverso la scheda web dipende, in larga misura, dalle disposizioni regionali in termini di procedure e vincoli di rimborsabilità. Infatti, le regioni Puglia ed Emilia Romagna hanno adottato norme che vincolano il rimborso della terapia da parte del SSN alla segnalazione all’RNAOC e chiedono anche l’inserimento di schede visita relative agli anni precedenti all’attivazione del registro informatizzato. Ciò ha comportato l’invio di un elevato numero di segnalazioni di terapia, confermato dal numero di cartelle chiuse, che indicano la cessazione del trattamento e, quindi, risalenti ad anni precedenti all’attività della scheda web.

Come esempio, la regione Puglia ha segnalato 1536 visite, riferite a 345 pazienti, di cui 201 pazienti storici, perché in trattamento dal 1976 al 2009; la regione Emilia Romagna ha segnalato 193 visite, riferite a 55 pazienti, di cui 26 considerati storici.

Le schede “visita” spedite sono state elaborate per evidenziare le classi di età dei pazienti registrati. La scheda web, infatti, prevede la classificazione del paziente in “bambino”, che comprende le diagnosi autorizzate per patologie dell’età neonatale ed evolutiva, “età di transizione” ed “adulto”, al fine di consentire al sistema il controllo interno della diagnosi senza stabilire parametri stretti di età.

Come ci si aspettava, i pazienti in trattamento risultano appartenere per il 95,18% all’età evolutiva (Tabella 2).

Tabella 2. Pazienti in trattamento con GH e classe di età

Classe di età	n.	%
Bambino	612	95,18
Età di transizione	3	0,47
Adulto	28	4,35
Totale	643	100

Di questi, il 61% dei pazienti appartiene al sesso maschile e l’analisi delle diagnosi segnalate nella scheda web è riportata nella Tabella 3.

Tabella 3. Pazienti in trattamento con GH e diagnosi

Diagnosi	n. casi
Età neonatale	5
Età evolutiva	
Deficit GH	322
Sindrome di Turner	24
Sindrome di Prader Willi	11
SGA	73
Età di transizione	1
Età adulta	
Ipofisectomia	13
Ipopituitarismo	11
Fuori Nota 39	5
No Info	178
Totale	643

Conclusioni

La disponibilità di una banca dati adeguata dei soggetti trattati con GH riveste un particolare interesse sia dal punto di vista medico che economico.

Dal punto di vista clinico, sono ancora aperti numerosi interrogativi riguardo l’efficacia e la sicurezza di questo trattamento. Gli studi clinici randomizzati di efficacia a lungo termine pubblicati finora sono stati condotti essenzialmente in pazienti con sindrome di Turner o bassa statura idiopatica (indicazione riconosciuta negli USA ma non in Europa) e, in relazione alla

tipologia di pazienti in esame, presentano un basso numero di soggetti e una notevole quota di *drop-out* (1, 2).

La maggior parte dei dati presenti in letteratura sono, comunque, rappresentati da studi post-marketing o da analisi di registri che hanno generalmente il limite di non comprendere tutta la popolazione in terapia. Da questi studi emergono risultati decisamente contrastanti sia in termini di efficacia che di sicurezza (3, 4).

In particolare, questi ultimi sono oggetto ancora di studio, in quanto nonostante un profilo di sicurezza considerato soddisfacente e confermato in diversi documenti di consenso (6, 7), bisogna tenere presente che questi dati provengono essenzialmente da studi di registrazione del farmaco, che spesso presentano un numero di pazienti non sufficiente ad evidenziare eventi rari, o studi post-marketing, che terminano poco dopo la cessazione del trattamento. Inoltre, i programmi di farmacovigilanza nazionale sono spesso poco efficienti nell'evidenziare eventi che accadono molto tempo dopo la cessazione del trattamento. Studi recenti hanno evidenziato un aumentato rischio di insorgenza di alcune forme tumorali in soggetti trattati con GH, anche se i numeri continuano ad essere troppo limitati (8, 9).

Tutte queste osservazioni dimostrano quanto preziosa sia la possibilità di avere dati attendibili per esercitare una adeguata farmacovigilanza su questa terapia, in modo da poter calcolare il reale rischio/beneficio, anche in relazione ai numerosi e diversificati parametri dei soggetti esposti a questo trattamento.

Bibliografia

1. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, Chaussain JL. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1587-93.
2. Soriano-Guillen L, Coste J, Ecosse E, Leger J, Tauber M, Cabrol S, *et al.* Adult height and pubertal growth in turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5197-204.
3. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, *et al.* Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3140-8.
4. Reiter EO, Price DA, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Ranke MB. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2047-54.
5. August GP, Julius JR, Blethen SL. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. *Pediatrics* 1998;102(2) Pt 3:512-6.
6. Consensus. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1868-70.
7. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, Rogol AD, Backeljauw P, Brown R, *et al.* Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003;143(4):415-21.
8. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. *Lancet* 2002;360(9329):273-7.
9. Swerdlow AJ, Reddingius RE, Higgins CD, Spoudeas HA, Phipps K, Qiao Z, *et al.* Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4444-9.

II SESSIONE

II Progetto SAGHE
(Safety and Appropriateness of Growth
Hormone treatments in Europe)

PROGETTO SAGHE (SAFETY AND APPROPRIATENESS OF GROWTH HORMONE TREATMENTS IN EUROPE). DATI PRELIMINARI DELLO STUDIO ITALIANO

Stefano Cianfarani (a, b), Claudio Giacomozzi (a), Annalisa Deodati (a), Roberto Sorge (a), Elvira Agazio (c), Cristina Fazzini (c), Pietro Panei (c), Flavia Pricci (c)

(a) Università "Tor Vergata", Roma

(b) Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

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

Il progetto SAGHE (*Safety and Appropriateness of Growth hormone treatments in Europe*), finanziato dalla Commissione Europea, ha come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della sicurezza della terapia con ormone somatotropo a lungo termine. Nel progetto, iniziato nel 2009, sono coinvolti otto paesi europei.

Il criterio d'inclusione prevede l'arruolamento di pazienti che hanno compiuto almeno 18 anni nel 2009 e che abbiano effettuato terapia con GH per qualsivoglia indicazione.

La coorte di studio italiana è costituita al momento da 3448 pazienti i cui nominativi provengono dal Registro Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità, dal Registro della regione Piemonte, dal Registro della Regione Campania e dagli archivi dei pazienti seguiti presso la Clinica Pediatrica dell'Università Tor Vergata e presso l'Unità di Endocrinologia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.

La coorte è costituita da 2057 maschi e 1391 femmine, con un'età media a inizio trattamento con GH di $11,2 \pm 3$ anni, una statura media ad inizio terapia di $-2,7 \pm 1,2$ DS (Deviazione Standard), un peso medio ad inizio terapia pari a $-1,7 \pm 1,4$ DS, e una età ossea media ad inizio terapia di $9,4 \pm 5,2$ anni.

Nella nostra casistica l'86% dei pazienti ha la diagnosi di deficit di ormone somatotropo, il 6% di sindrome di Turner, il 6% di bassa statura idiopatica, il 5% di insufficienza renale cronica, le altre diagnosi sono rappresentate in misura minore.

Nell'analisi preliminare dei dati abbiamo osservato un'ampia variabilità della risposta individuale alla terapia, in termini di statura finale e d'incremento staturale complessivo all'inizio e la fine della terapia (Figura 1).

Le concentrazioni sieriche di IGF-I prima dell'inizio della terapia si correlano significativamente in maniera inversa alla velocità di crescita nel primo anno di terapia (Figura 2) e alla statura finale.

Per quanto riguarda i dati preliminari di mortalità, nel periodo 1999-2008, si sono riscontrati 25 decessi della coorte di studio (età media 22 anni). Di questi, il 28% è stato causato da neoplasie, il 16% da incidenti, l'8% da incidenti cerebrovascolari, l'8% da insufficienza renale.

Una sotto-analisi effettuata su una coorte di 767 pazienti nello stesso periodo di tempo (1999-2008) ha evidenziato un tasso di mortalità standardizzato (SMR) pari a 0,49 con intervallo di confidenza di 0,19-1,01.

SAGHE è il primo studio indipendente finalizzato a raccogliere dati sull'efficacia e sulla sicurezza della terapia con ormone somatotropo con un follow-up superiore ai 10 anni.

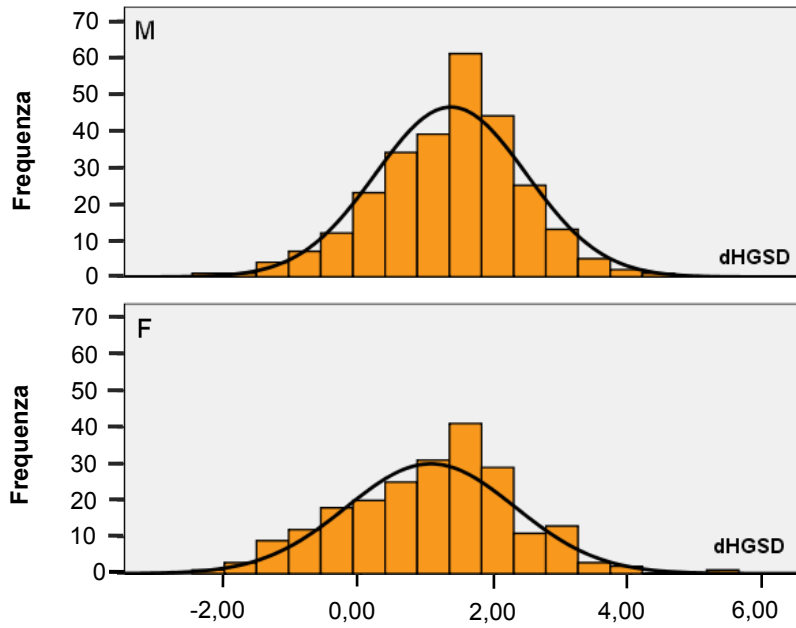


Figura 1. Variazione staturale in pazienti maschi (M) e femmine (F) in trattamento con GH

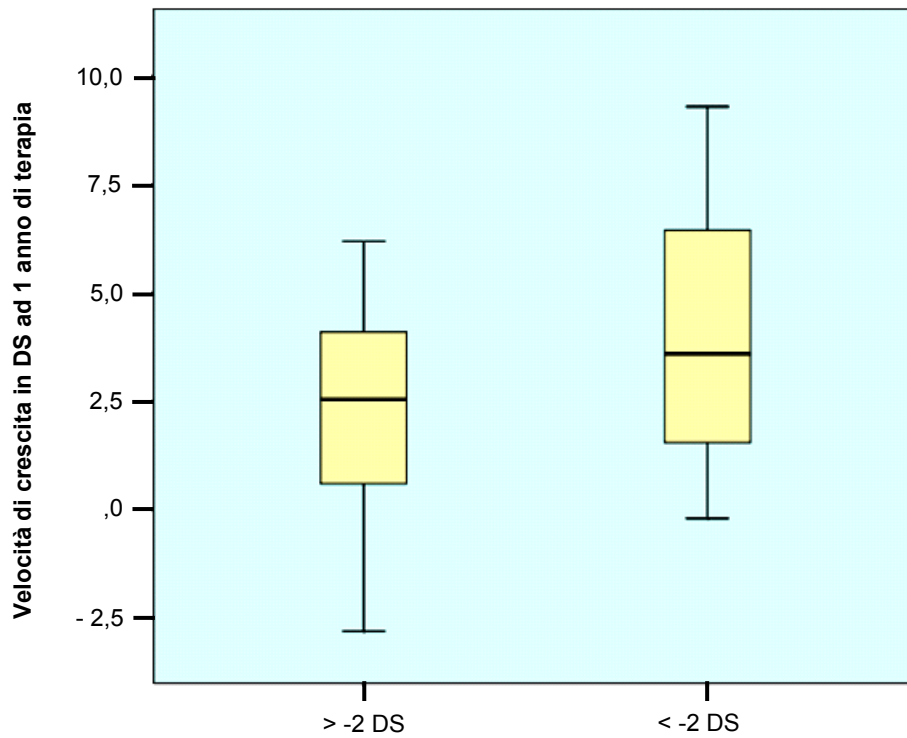


Figura 2. Correlazione tra IGF- I e velocità di crescita

STUDI OSSERVAZIONALI NELLA SORVEGLIANZA POST MARKETING DEI FARMACI A LIVELLO EUROPEO

Giuseppe Traversa

Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

In questo intervento l'attenzione si concentra su tre aspetti della sorveglianza post marketing dei farmaci. Il primo riguarda l'importanza di considerare il continuum fra studi pre e post marketing. Il secondo affronta un caso concreto, quello della sorveglianza post marketing dei farmaci approvati per il trattamento delle malattie rare, con un riferimento al ruolo dei registri. Il terzo è relativo alle limitazioni nella conduzione di studi osservazionali post marketing se non si modifica l'attuale definizione "normativa" di studio osservazionale.

Il continuum fra studi pre e post marketing

Nuove informazioni di efficacia e di sicurezza emergono durante tutta la vita di un farmaco. Inoltre, inevitabilmente, gli studi pre marketing non possono mai essere sufficientemente ampi per chiarire l'intero profilo di rischio. Soprattutto nel caso di reazioni avverse più rare o che si verificano a distanza di tempo, molte informazioni utili emergono soprattutto nel corso della fase post marketing. La consapevolezza di poter contare sugli studi post marketing è stata utilizzata per avanzare proposte di riduzione dei tempi di registrazione dei farmaci. L'intento è chiaro: da un lato, rendere disponibili più rapidamente farmaci efficaci a coloro che ne possono beneficiare e, dall'altro, ridurre i costi degli studi registrativi.

Per perseguire questi obiettivi è tuttavia necessario ridurre il numero di pazienti coinvolti negli studi e/o la durata del follow-up. Ma questo richiede o un farmaco straordinariamente efficace (così bastano pochi pazienti per evidenziare una modifica della prognosi) oppure lo spostamento dell'attenzione dagli eventi clinici, che di norma sono meno frequenti, verso indicatori surrogati, che invece si verificano molto più frequentemente (es. la modificazione di un biomarker). Il fatto è che gli esiti surrogati tendono a sovrastimare l'efficacia. Accettare la verifica su esiti surrogati per l'approvazione dei farmaci è equivalente a registrare i farmaci sulla base del completamento degli studi di una fase II (che appunto si concentrano sugli esiti surrogati). Tuttavia, circa il 45% dei farmaci che supera una fase II non arriva alla commercializzazione: viene cioè scartato nel corso dei successivi studi di fase III, cioè proprio quelli nei quali l'attenzione si sposta sugli esiti clinici (1).

Se proprio questi ultimi studi si riducono, il risultato sarà di disporre di farmaci meno testati per efficacia e sicurezza. Fra l'altro, mentre oggi la dimostrazione di efficacia clinica è la condizione per la commercializzazione, in presenza di approvazioni con tempi ridotti le aziende avrebbero un disincentivo a condurre studi post marketing che potrebbero rimettere in discussione l'indicazione approvata.

La valutazione post marketing applicata al caso dei farmaci orfani e l'uso dei registri

Quello dei farmaci orfani per il trattamento delle malattie rare è un ambito di interesse per le inevitabili difficoltà di disporre di dati esaustivi prima della registrazione del farmaco. Basti pensare che, da momento dell'approvazione della *European Orphan Drug Legislation*, circa 900 farmaci hanno ottenuto la cosiddetta "designazione" (cioè sono stati riconosciuti di potenziale interesse) e oltre 60 sono stati registrati (2). Il 40% di questi ultimi, tuttavia, ha ricevuto l'approvazione "*under exceptional circumstances*". Si è trattato di un'approvazione accelerata che ha cercato di bilanciare due esigenze in parte contrapposte: produrre dati solidi in grado di guidare la pratica clinica e fornire comunque un'opzione terapeutica quando non ci sono alternative disponibili.

Nella valutazione post marketing di questi farmaci è frequente il ricorso all'uso di registri. In base alla definizione della *Agency for Healthcare Research and Quality*, un registro di pazienti è uno strumento che utilizza i metodi degli studi osservazionali per la raccolta sistematica di dati (clinici e di altro tipo) in una popolazione definita in base a una malattia o condizione o esposizione, per valutare outcome specifici e perseguire scopi scientifici, clinici o di policy, predefiniti (3). Come si può notare, i registri condividono alcune caratteristiche dei sistemi di monitoraggio delle prescrizioni, quali la rilevazione dei dati del farmaco prescritto e dell'utilizzatore, oltre ai possibili impieghi in attività di feed back informativo e di promozione dell'appropriatezza. Possono poi condividere le finalità degli studi osservazionali, per chiarire il profilo beneficio-rischio.

Uno degli elementi centrali da considerare nell'avvio di un registro per la valutazione post marketing dei farmaci orfani riguarda la possibilità di effettuare confronti nel caso in cui siano disponibili sul mercato diversi farmaci con la stessa indicazione. L'intento deve essere quello di favorire, ovunque possibile, confronti fra farmaci. Vanno quindi evitati registri multipli su farmaci con indicazioni simili e cioè situazioni nelle quali, in presenza di alternative terapeutiche, ciascuna azienda effettua la sorveglianza sul proprio prodotto anziché contribuire a uno sforzo collaborativo. In un'analisi condotta sui diversi registri di farmaci realizzati nel caso delle malattie da accumulo lisosomiale si è osservato che nonostante siano stati centinaia i pazienti utilizzatori, con un follow-up di oltre dieci anni, non è chiarita l'efficacia o la sicurezza relativa, nel complesso dei pazienti e in sottogruppi particolari (2).

Per una nuova definizione di studio osservazionale

Attualmente, sulle base delle norme europee recepite nella legislazione italiana (DL 2003/211; art 2, comma c), per essere considerato osservazionale (o "non interventistico") uno studio deve rispettare quattro criteri: 1) la decisione di prescrivere il farmaco al paziente deve essere indipendente da quella di includerlo nello studio; 2) la prescrizione del farmaco deve essere parte della normale pratica clinica; 3) il farmaco deve essere prescritto nelle indicazioni autorizzate all'immissione in commercio; e 4) nessuna procedura supplementare di diagnosi o monitoraggio va applicata ai pazienti.

A ben vedere, sono innanzitutto i primi due criteri alla base della distinzione fra studi sperimentali e osservazionali. In uno studio sperimentale è infatti il ricercatore che stabilisce l'assegnazione del paziente a uno dei gruppi di trattamento a confronto, proprio con l'obiettivo prioritario di isolare l'effetto del trattamento rispetto alle caratteristiche individuali e di contesto. In uno studio osservazionale, invece, il ricercatore si limita a valutare gli effetti di

trattamenti che si sarebbero verificati comunque, indipendentemente dall'inclusione di un soggetto nello studio.

Gli ultimi due criteri, e in particolare il terzo, non sono utili per caratterizzare uno studio osservazionale. Si pensi a situazioni come l'uso di farmaci in pediatria, o nelle donne in gravidanza, o nelle trattamenti di alcune malattie rare. Può avvenire che vengano utilizzati, come parte della normale pratica clinica, farmaci *off label*, è cioè in commercio per altre indicazioni. In condizioni simili uno studio clinico di tipo osservazionale verrebbe etichettato come sperimentale, proprio per il mancato rispetto dell'indicazione del farmaco.

Nel tentativo di trovare una soluzione, il gruppo di lavoro ENCePP-EMA (*European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance - European Medicines Agency*) ha proposto di modificare l'attuale definizione di studio osservazionale con la seguente: "può essere considerato osservazionale uno studio nel quale i farmaci sono prescritti indipendentemente dall'inclusione del paziente nello studio e come parte di una strategia terapeutica, incluse le procedure diagnostiche e di monitoraggio, che non è decisa in anticipo dal protocollo di studio ma applicata in accordo con la pratica clinica corrente" (4). Come si può notare, l'enfasi si sposta dalla presenza o meno di un'indicazione approvata, alla corrispondenza con la pratica clinica: se il trattamento è parte della normale routine e se l'attribuzione dei pazienti non avviene in base a un protocollo predefinito, allora lo studio è di tipo osservazionale.

Conclusioni

Gli studi osservazionali rappresentano uno strumento fondamentale per la sorveglianza post marketing dei farmaci. Il disegno degli studi deve essere adattato per rispondere al meglio al quesito specifico che è oggetto della sorveglianza. Vanno anche riconosciute le implicazioni delle definizioni regolatorie. Queste ultime dovrebbero essere sempre subordinate a una motivazione scientifica solida e indipendente.

Bibliografia

1. Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Reviews Drug Discovery* 2004;3:711-5.
2. Hollak CEM, Aerts JMFG, Aymé S, Manuel J. Limitations of drug registries to evaluate orphan medicinal products for the treatment of lysosomal storage disorders. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2011;6:16.
3. Gliklich RE, Dreyer NA (Ed.). *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 2nd ed. AHRQ Publication No.10-EHC049*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2010. Disponibile all'indirizzo: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/74/531/Registries%202nd%20ed%20final%20t%20Eisenberg%209-15-10.pdf; ultima consultazione 16/07/2012.
4. ENCePP consideration on the definition of non-international al trials under the current legislative framework ("Clinical trials directive" 2001/20/EC) 22 November 2011. Disponibile all'indirizzo: www.encepp.eu/publications/documents/ENCePPinterpretationofnoninterventionalstudies.pdf; ultima consultazione 16/07/2012.

III SESSIONE

I biosimilari: opinioni a confronto

BIOSIMILARI: ASPETTI REGOLATORI

Lorenzo Montrasio

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco

L'autorizzazione all'immissione in commercio in Unione Europea (UE) è regolata dalla Direttiva 2001/83/CE (1) e dal Regolamento 726/2004/CE (2). La Direttiva 2001/83/CE all'articolo 6 stabilisce l'obbligatorietà della Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) rilasciata dall'Autorità competente di un Paese membro. All'articolo 8 stabilisce altresì le informazioni/documentazioni da presentare (Allegato 1) della Direttiva 2001/83/CE) da parte di un richiedente stabilito nella Comunità ai fini dell'AIC. L'articolo 10 prevede (comma 1) che in deroga all'articolo 8, paragrafo 3, lettera i), e fatto salvo il diritto sulla tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non è tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale è un medicinale generico di un medicinale di riferimento che è o è stato autorizzato a norma dell'articolo 6 per almeno otto anni in uno Stato membro o nella Comunità. Secondo la definizione prevista dall'articolo 10 al comma 2, lettera b) un «medicinale generico» è un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. Quando un medicinale biologico simile a un medicinale biologico di riferimento (articolo 10, comma 4 della Direttiva 2001/83/CE) non soddisfa le condizioni della definizione del medicinale generico, a causa in particolare di differenze attinenti alle materie prime o di differenze nei processi di fabbricazione del medicinale biologico e del medicinale biologico di riferimento, devono essere forniti i risultati delle appropriate prove precliniche o delle sperimentazioni cliniche relative a dette condizioni. Il tipo e la quantità dei dati supplementari da fornire devono soddisfare i criteri pertinenti di cui all'allegato 1 e le relative linee direttrici dettagliate.

I medicinali di origine biologica simili trovano un loro maggiore inquadramento nella parte II dell'allegato 1 della Direttiva 2001/83/CE. In questa parte viene specificato che se le informazioni richieste nel caso di prodotti essenzialmente simili (medicinali generici) non consentono di dimostrare che due medicinali di origine biologica sono simili, occorre fornire dati complementari, attinenti in particolare al profilo tossicologico e clinico. Se un medicinale biologico, definito nella parte I, paragrafo 3.2 dello stesso allegato 1 della Direttiva 2001/83/CE, che fa riferimento a un medicinale originale che aveva ottenuto un'autorizzazione all'immissione in commercio nella Comunità, è oggetto di domanda di autorizzazione all'immissione in commercio da un richiedente indipendente dopo la scadenza del periodo di protezione dei dati, occorre seguire la seguente impostazione: le informazioni da fornire non devono limitarsi ai moduli 1, 2 e 3 (dati farmaceutici, chimici e biologici), integrati da dati di bioequivalenza e biodisponibilità; il tipo e la quantità di dati da aggiungere (tossicologici, altri dati non clinici e dati clinici adeguati) devono essere stabiliti caso per caso ai sensi dei relativi orientamenti/linee guida scientifici. Vista la diversità dei medicinali di origine biologica, la necessità di determinati studi di cui ai moduli 4 e 5 va stabilita dall'autorità competente, tenendo conto delle caratteristiche specifiche di ogni singolo medicinale.

I principi generali da applicare sono contenuti in orientamenti/linee guida pubblicati dall'Agenzia, che tengono conto delle caratteristiche del medicinale di origine biologica interessato. Se il medicinale originariamente autorizzato ha più di un'indicazione, l'efficacia e la sicurezza del medicinale che si sostiene essere simile devono essere confermate o, se necessario, dimostrate separatamente per ciascuna delle indicazioni asserite.

In accordo alle linee guida citate nella Direttiva 2001/83/CE il richiedente l'AIC deve dare dimostrazione della natura "simile" del medicinale biologico simile che intende registrare, al prodotto di riferimento. Il profilo di qualità e sicurezza dei medicinali biologici è strettamente dipendente dalla robustezza e dal monitoraggio degli aspetti inerenti la Qualità.

Pertanto, nella presentazione delle informazioni/documentazione deve essere tenuto in particolare considerazione che: 1) un approccio basato sulla dimostrazione della bioequivalenza rispetto ad un prodotto Reference non è scientificamente appropriato per i prodotti biologici; 2) deve invece essere seguito un approccio basato su dati comparativi (*comparability exercise*) questo approccio può essere particolarmente adatto per prodotti ad alta purificazione come i medicinali biotecnologici mentre lo è meno per prodotti derivati da fonti biologiche – umane e animali – per vaccini, allergeni e per prodotti la cui esperienza clinica è limitata; 3) l'attendibilità del comparabilità *exercise* può dipendere anche dalle metodiche analitiche impiegate e dal processo di produzione; 4) ai fini del monitoraggio di farmacovigilanza è importante l'identificazione dello specifico medicinale somministrato; 5) il Modulo 3 (*Quality*) deve essere completo e integrato da dati di *Comparability* (3).

Un medicinale biologico è più complesso da caratterizzare rispetto ad un prodotto da sintesi chimica ed è fortemente definito da due set di caratteristiche: 1) molecolari della sostanza attiva, delle sostanze correlate e delle impurezze presenti; 2) da fattori intrinseci al processo di produzione che possono influenzare le caratteristiche molecolari.

Gli studi di formulazione devono prendere in considerazione: eccipienti, stabilità, compatibilità con i diluenti, compatibilità con i materiali di confezionamento, integrità della sostanza attiva.

Ogni differenza riscontrata negli aspetti inerenti la qualità di un medicinale biosimile vs. il prodotto di riferimento deve essere giustificato, adeguatamente supportato da dati e correlato alle possibili implicazioni sulla sicurezza e qualità. Differenze di impurità e sostanze correlate impattano sulla quantità di dati non-clinici e clinici da produrre a supporto dell'AIC.

Il prodotto di riferimento deve essere autorizzato nell'EU/EEA in accordo all'art. 8 della Direttiva 2001/83/CE (part II dell'annex I), deve essere chiaramente identificato all'interno del dossier del prodotto "simile", deve supportare la "comparabilità" delle 3 parti del dossier (Modulo 1, 2, 3), deve essere "simile" in termini biologici e molecolari, deve avere stessa forma farmaceutica e via di somministrazione (in caso contrario devono essere forniti dati aggiuntivi).

I metodi analitici utilizzati devono essere adeguati allo "stato dell'arte". È compito del richiedente l'AIC dimostrare che i metodi scelti ai fini della *comparability* sono in grado di identificare differenze minime per tutti gli aspetti rilevanti di qualità. I metodi impiegati devono essere adeguatamente convalidati (3).

Le proprietà fisico-chimiche devono essere definite in termini di caratterizzazione (della sostanza attiva, delle sostanze correlate, delle impurezze), di composizione, di proprietà fisiche, di struttura tridimensionale per la sostanza attiva (*Primary and higher order structure, analisi e identificazione di post-translationally modified forms es. glycosylation profile*). Particolare attenzione deve essere posta ai dati di stabilità (stress test e stabilità accelerata).

L'attività biologica deve essere misurata mediante l'utilizzo di differenti prove, deve essere espressa in Unità calibrate rispetto ad uno standard di Farmacopea (se disponibile) e deve essere determinata secondo metodi di Farmacopea (se disponibili) (3).

Purezza e impurezze devono essere definite da un'analisi qualitativa e quantitativa. Valutazione dei campioni sottoposti agli stress test e studi di stabilità accelerati ai fini dell'estrapolazione dei dati, devono essere descritte e controllate in base alle conoscenze delle vie di degradazione, della conoscenza delle potenziali *post-translational modification*, e delle impurezze *process-related: host cell proteins, host cell DNA*, reagenti, impurezze finali-*dawnstream* (3).

Eventuali range nelle specifiche devono essere analizzati e giustificati sulla base dei risultati ottenuti per i lotti impiegati negli studi non-clinici e clinici, dei dati dei lotti di convalida di processo, dei dati di stabilità, dei dati derivanti dagli studi di sviluppo farmaceutico, dei dati di “comparabilità”. In generale, i limiti stabiliti per un determinato test non devono essere più ampi rispetto al range di variabilità del prodotto di riferimento.

Anche per i cambiamenti nel processo di produzione di un medicinale biologico autorizzato deve essere preso in considerazione uno studio di comparabilità (ICH Q5E) (4).

L'estensione degli studi pre-clinici e clinici necessari dipende dalla natura della sostanza attiva, dalla formulazione del prodotto finito, dalla complessità della struttura molecolare, dalle possibili differenze rispetto al prodotto di riferimento (3).

L'approccio consigliato dalle linee guida europee è pertanto un approccio step by step, flessibile e finalizzato ad identificare ogni possibile differenza. Possono essere utili *bridging studies* per affrontare le problematiche legate agli aspetti pre-clinici, farmaco/tossicologici, clinici, di sicurezza e di efficacia. Laddove una soddisfacente comparabilità non può essere dimostrata è richiesto che il MAH presenti i dati pre-clinici e clinici completi.

Bibliografia

1. Europa. Direttiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 6 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano. *Gazzetta Ufficiale n. L 311, 28/ novembre 2011 pag. 0067 – 0128.*
2. Europa. Regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento Europeo e del Consiglio. 31/03/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali IT *Gazzetta ufficiale L 136/1 30 aprile 2004.*
3. EMEA. Guideline on similar biological medicinal products / committee for medicinal products for human use-CHMP). CHMP/437/04. London, 30 October 2005. Disponibile all'indirizzo: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003517.pdf; ultima consultazione 24/07/2012.
4. ICH Q5E: Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in Their Manufacturing Process; Step 2 13 November 2003.

L'IMPATTO CLINICO DELLA SOMATROPINA BIOSIMILARE

Annalisa Campomori (a), Maria Bellizzi (b), Vittoria Cauvin (b), Elisabetta Fonzi (a), Chiara Tibaldo (a), Margherita Boni (a), Roberta Ciaghi (c), Fabio Branz (d), Serena Demattè (d), Pierluigi Amadori (e), Annunziata Di Palma (b)

(a) *UO Farmacia Ospedaliera, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento (APSS)*

(b) *UO Medicina Pediatrica, APSS di Trento*

(c) *UO Farmacia Ospedaliera di Rovereto, APSS di Trento*

(d) *UO Medicina Generale II, APSS di Trento*

(e) *Specialista ambulatoriale, Distretto Trento Centro, APSS di Trento*

Percorso metodologico di valutazione

Il percorso metodologico di valutazione della somatropina biosimilare che riportiamo a nome del gruppo di lavoro dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento parte dall'aggiudicazione dalla gara d'appalto provinciale per l'acquisto di prodotti farmaceutici espletata nel mese di aprile 2007. Il lotto costituito dalla somatropina multi dose viene aggiudicato alla Ditta Sandoz, proprietaria della somatropina biosimilare Omnitrope®. La Commissione Aziendale per il Prontuario Terapeutico Ospedaliero (CTA) decide quindi di nominare un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da un pediatra di libera scelta, tre pediatre endocrinologhe, un medico di medicina generale, una internista endocrinologa, due farmaciste ospedaliere, una farmacista del servizio farmaceutico, un medico della direzione aziendale e un medico internista nel ruolo di Presidente della CTA. Obiettivo del gruppo è quello di raccogliere e valutare tutta la documentazione scientifica disponibile e condividere i criteri di utilizzo del prodotto aggiudicato sulla base del miglior prezzo con un coinvolgimento diretto dei principali prescrittori.

Registrazione del biosimilare

Nel gennaio 2006, l'Agenzia Europea dei farmaci (EMA) esprime parere favorevole all'introduzione in commercio di Omnitrope®, preparazione a base di somatropina (1). Si tratta del primo farmaco biosimilare ad entrare in commercio a livello mondiale (2).

Omnitrope® è un ormone polipeptidico prodotto con tecniche di DNA ricombinante sviluppato dalla ditta Sandoz, l'articolazione di Novartis per la produzione di farmaci equivalenti.

L'agenzia regolatoria ha dichiarato che Omnitrope® possiede un profilo qualitativo, di sicurezza e di efficacia del tutto comparabile al Genotropin® prodotto dalla ditta Pfizer.

In concomitanza con l'autorizzazione di Omnitrope®, l'EMA pubblica le linee guida per l'approvazione di farmaci biosimilari dove vengono esplicitati i criteri di valutazione e gli studi clinici e non clinici richiesti per la comparabilità.

A differenza dei farmaci generici di natura chimica che devono dimostrare con studi di bioequivalenza in vitro e in vivo la equivalenza ai farmaci di marca usati come riferimento, per i

biosimilari l'EMA richiede al produttore anche dati clinici ottenuti in studi di fase III incluso studi "testa a testa" tra il farmaco generico bioequivalente e quello di riferimento.

In altre parole sono richieste dall'EMA più studi clinici comparativi per approvare un farmaco biosimilare rispetto a quelli richiesti per l'approvazione del farmaco di origine.

Caratteristiche del farmaco

La proteina non glicosilata è costituita da 191 aminoacidi per un peso molecolare complessivo di 22.125 dalton, ha un'attività biologica di 3 UI/mg e un punto isoelettrico di 5,1 (Figura 1). La proteina deriva dalla fermentazione di ceppi di *Escherichia coli* geneticamente modificati. L'ormone della crescita è una piccola proteina molto ben caratterizzata, essa non ha siti glicosilati e ciò esclude la possibilità di essere prodotta in differenti varianti glicosilate al contrario di quanto può avvenire, ad esempio, con l'interferone o l'eritropoietina. Una tipica molecola anticorpale è caratterizzata da centinaia di centri chirali, milioni di enantiomeri ed estesa glicosilazione così come altre modificazioni post-traslazionali.

Il ceppo di *E. coli* per l'espressione di GH ricombinante è stato selezionato sulla base di dati di sicurezza e produttività biologiche. La corretta sequenza della costruzione finale degli aminoacidi è stata verificata tramite la sequenza del DNA.

Dopo l'isolamento la proteina viene purificata su colonna cromatografica e successivamente testata per la presenza di impurità. Tutto il processo di produzione è ampiamente documentato e testato.

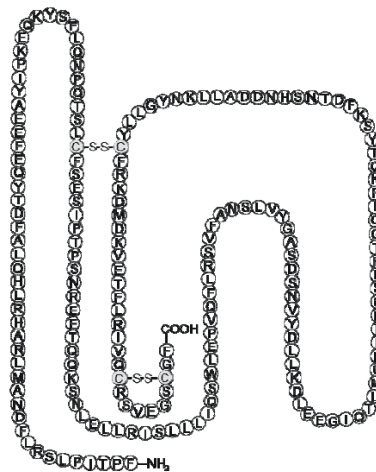


Figura 1. Sequenza aminoacidica della molecola dell'ormone della crescita umano inclusi i ponti disolfuro (3)

Copiare una proteina "di marca" non solo richiede un enorme sforzo progettuale (spesso accade che si abbiano delle scarse conoscenze delle linee cellulari della ditta produttrice, del metodo di fermentazione e del metodo di purificazione), ma anche molta esperienza e *know how* nella produzione di proteine e nella verifica della qualità del processo.

Formulazione ed eccipienti

Omnitrope® 5 mg/mL (15 UI) è stato inizialmente registrato come polvere liofilizzata di colore bianco che viene ricostituita con 1 mL di acqua per soluzione iniettabile contenente alcool benzilico (utilizzato come batteriostatico/conservante). Altri componenti sono: glicina, fosfato bisodico monoidrato, fosfato monosodico biidrato. Il farmaco liofilizzato deve essere diluito con un solvente che contiene l'1,5% di alcool benzilico. Il farmaco dopo la ricostituzione contiene quindi 5 mg di somatropina e 15 mg di alcool benzilico sufficiente per alcuni giorni di terapia. La posologia prevista è di 2 mg/die di ormone che espone il paziente a una quantità di 6 mg/die di alcool benzilico. I farmaci contenenti alcool benzilico sono controindicati nei neonati e nei nati pretermine perché, a causa del sistema enzimatico ancora immaturo, l'alcool benzilico può provocare gravi complicazioni respiratorie e metaboliche. Nel sito web dell'EMA, nella tabella relativa agli eccipienti è riportato per l'alcool benzilico un valore soglia di 90 mg/kg/giorno e per esposizioni inferiori a tale soglia si legge testualmente: "Questo medicinale non deve essere dato ai bambini prematuri o ai neonati" e "Può causare reazioni tossiche e allergiche nei bambini fino a tre anni di età" (4-6). Per questi motivi generalmente se ne sconsiglia l'uso nei bambini sotto i tre anni di età. Nella pubblicazione *Pediatrics – Official Journal of the American Academy of Paediatrics* 2006 – si legge peraltro che "a basse dosi, come quelle presenti quando l'alcool benzilico è utilizzato come conservante nel farmaco somministrato, l'alcool benzilico è sicuro per i neonati" (7). Nel gruppo di pazienti in terapia con somatropina da noi osservati solo un bambino affetto sindrome di Prader-Willi ha meno di tre anni di età e comunque in questi casi abbiamo consigliato di utilizzare la formulazione monodose che non contiene alcool benzilico. Al riguardo si osserva inoltre che anche nel farmaco Zomacton®, altra somatropina in formulazione multi dose regolarmente prescritta dai pediatri ospedalieri, è contenuto alcool benzilico (9 mg/mL).

Il gruppo di lavoro ha poi valutato e segnalato che la formulazione presentava difetti tecnici nella fase di miscelazione polvere/solvente. Dopo alcuni mesi dalla commercializzazione, visti i problemi legati alla difficile maneggevolezza, il produttore ha modificato il dispositivo di erogazione migliorando nettamente la *compliance* dei pazienti. A partire dal 2009 la range dei metodi utilizzati, non sono stati identificate differenze significative.

Farmacocinetica e farmacodinamica: sono stati condotti tre studi di farmacocinetica su volontari sani in cui la somatropina Sandoz è stata confrontata con placebo e con Genotropin®.

In questi studi l'Area Sotto Curva (AUC) (C_{max} , t_{max} e $t_{1/2}$) è stata calcolata dopo soppressione dell'ormone della crescita endogeno ottenuta con somministrazione continua di octreotide, secondo la procedura standard.

Uno di questi studi di fase I ha valutato la sicurezza in volontari sani, la tolleranza e la farmacocinetica dopo una dose singola di somatropina 5 mg per via sottocute. Uno studio randomizzato, in cieco, controllato con placebo ha coinvolto 12 volontari sani dai 18 ai 45 anni, un altro studio era controllato con Genotropin® sottocute.

Entrambi gli studi hanno dimostrato un profilo farmacocinetico confrontabile tra somatropina Sandoz e Genotropin® in termini di velocità ed entità dell'assorbimento.

Tutti e tre gli studi di farmacocinetica hanno riportato dati anche di farmacodinamica. La somatropina Sandoz ha dimostrato gli effetti attesi su valori plasmatici di IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor*), IGFBP-3 (*Growth-hormone-dependant binding protein*) e NEFA (*non-esterified fatty acids*). Inoltre i livelli plasmatici di questi parametri erano simili per la somatropina Sandoz, somatropina Covance e Genotropin®.

Efficacia clinica

Nel dossier di registrazione gli studi EP2K-99PhIII/ EP2K-00-PhIIFo e EP2K-00-PhIIIAQ hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza della Somatropina biosimilare Sandoz e del Genotropin in 89 pazienti *naïve*.

Il primo è uno studio randomizzato in cui erano confrontati 0,03 mg/kg/die di somatropina Sandoz (0,1 UI kg/die) e Genotropin® una somministrazione al giorno sc. Il secondo è uno studio in aperto, multicentrico in cui i pazienti trattati precedentemente con Somatropina biosimilare Sandoz erano passati ad Omnitrope® e quelli trattati con Genotropin® erano passati a Somatropina Sandoz liquida (API Sandoz).

I limiti di confidenza della stima dell'effetto sulla velocità di crescita rilevata nei pazienti dei bracci di confronto dopo 9 mesi di terapia (-1,35 - 0,92) indicano che il trattamento con Somatropina Sandoz e quello con Genotropin hanno portato agli stessi risultati.

La media della deviazione standard della velocità di crescita (HV-SDS) aumenta da -2,4 e -2,3 al baseline a 7,5 e 6,8 dopo 3 mesi e 7,3 e 6,3 dopo 6 mesi, e 6,1 e 5,4 dopo 9 mesi di terapia con Somatropina Sandoz polvere e Genotropin®, rispettivamente.

I limiti di confidenza per la stima dell'effetto sulla HV-SDS tra i bracci di confronto dopo 9 mesi di terapia (-0,81, 2,13) indicano che il trattamento con Somatropina biosimilare Sandoz e quello con Genotropin® hanno portato agli stessi risultati.

Un recente articolo (8) ha preso in esame la bioequivalenza tra Omnitrope® e Genotropin® valutata nei primi due studi clinici di fase I condotti durante lo sviluppo di Omnitrope®. Entrambi gli studi erano randomizzati, in doppio cieco, *crossover* e avevano coinvolto 24 soggetti sani con una disfunzione della ghiandola pituitaria indotta con somministrazione di octreotide. Le tre formulazioni di somatropina a confronto erano: Omnitrope® liofilizzato, Omnitrope® in soluzione e Genotropin® (liofilizzato per iniezione). Sia i parametri farmacocinetici (AUC, la Cmax, tmax and t1/2) che farmacodinamici (livelli serici di fattore di crescita insulino, acidi grassi non esterificati) sono stati valutati dopo una iniezione singola sottocutanea di 5 mg rhGH. I valori medi serici di IGF-1 e IGFBP-3 sono totalmente sovrapponibili tra le diverse formulazioni.

Sicurezza clinica ed eventi immunologici

In due studi clinici in cui era stata utilizzata una formulazione iniziale di somatropina biosimilare in polvere che successivamente è stata sostituita con la soluzione pronta, fino al 60% dei pazienti inclusi ha sviluppato anticorpi non-neutralizzanti anti-GH e tutti i pazienti hanno sviluppato anticorpi anti-HCP. Tuttavia questi anticorpi non hanno avuto effetti sulla efficacia del farmaco.

In totale, rispetto alla sicurezza immunogenica, i dati raccolti fanno riferimento a 12 mesi completi di trattamento. Dall'analisi degli studi per testare lo sviluppo degli anticorpi si può affermare che l'esposizione complessiva ad Omnitrope® è di 72 anni/paziente calcolato su tutti gli studi.

Nessuno dei 51 pazienti di uno degli studi clinici ha sviluppato anticorpi anti-hGH e un solo paziente ha sviluppato anticorpi anti HCP durante tutto lo studio (Tabella 1) (1).

Negli studi effettuati la stima dell'incidenza dello sviluppo di anticorpi anti-hGH per Omnitrope® era dello 0% (95% IC 0,0-7,0).

Tabella 1. Confronto tra indici di sviluppo di anticorpi anti-GH tra Omnitrope e Genotropin durante il primo anno di trattamento

	Studio	N. paz testati per la ricerca di anticorpi	N. paz con test risultati positivi	Incidenza stimata (95% IC)
Omnitrope	EP2K-02-PhIII-Lyo 12 mesi	51	0	0 (0-6,98)
Genotropin	EP2K-99-PhIII/ EP2K-00-PhIIIFo 9 mesi	44	1	2,27 (0,06-12,02)
	Letteratura* 12 mesi	229	4	1,75 (0,48-4,41)

* Risultato dopo un anno di trattamento (9).

Il gruppo di lavoro conviene pertanto che il farmaco Omnitrope® ha dimostrato bioequivalenza sotto il profilo dell'efficacia e della tollerabilità, rispetto a Genotropin®, si stabilisce che a tutti i pazienti nuovi che necessitano di somatropina multidose sarà prescritta Omnitrope®, mentre per quelli già in terapia sarà fatta una attenta valutazione caso per caso al fine di considerare la possibilità di passare ad Omnitrope®, possibilità confermata solo per i pazienti con garanzia di invariata *compliance* e prevedibile durata residua del trattamento prolungata.

Dati di prescrizione locali

Dai dati raccolti, aggiornati al mese di ottobre 2011, emerge che 90 pazienti sono seguiti presso la UO di Pediatria dell'Ospedale di Trento e in trattamento farmacologico con somatropina, di questi 33 con Biosimilare Omnitrope®. Tra questi 33 pazienti, 27 hanno deficit isolato di GH, due affetti da S. di Turner, due affetti da S. di Noonan, uno con insufficienza renale cronica. L'analisi presentata si riferisce a 20 pazienti per i quali sono disponibili dati di follow-up per un periodo maggiore di un anno. La metà sono femmine, 18 in fase prepubere e due con inizio della fase pubere. L'età cronologica pre terapia è di 9,71 anni + 2,64 e la dose di GH somministrata è pari a 0,035 mg/kg/die.

L'efficacia nei bambini trattati è stata valutata con l'analisi degli indicatori clinici quali la velocità di crescita (VC) e l'altezza, sia nel periodo pretrattamento che dopo un anno di follow-up.

Dal calcolo delle deviazioni standard e del p-value della velocità di crescita e dell'altezza (Tabella 2) si rileva una differenza statisticamente significativa ($p < 0,05$) sia nei maschi che nelle femmine. Dal punto di vista della rilevanza clinica i valori sono del tutto confrontabili con gli indici riportati dalle altre formulazioni di somatropina dopo un anno di trattamento. Sarebbe interessante confrontare i dati (anche storici locali) del gruppo dei trattati con Genotropin® con quelli trattati con Omnitrope®.

Per quanto riguarda la sicurezza, in questi 20 pazienti non sono stati registrati effetti collaterali in corso di terapia con biosimilare. Nessuno dei soggetti in terapia fino ad oggi ha sospeso il farmaco per l'insorgenza di effetti collaterali.

Dai dati di consumo registrati con particolare riferimento al confronto tra Omnitrope® e Genotropin® utilizzando come indicatore le Dosi Definite Giornaliere (DDD) è stato calcolato un aumento dal 2009 al 2011 del 100% passando da 10.000 DDD a 20.000 DDD di Omnitrope® con un risparmio solo per l'anno 2011 pari a 130.920 €.

Tabella 2. Analisi degli indicatori clinici (Velocità Crescita e Altezza) nei pazienti in trattamento con Omnitrope® e almeno 1 anno di follow-up

Indicatori clinici	Pre-terapia	a 1 anno
VC (SDS)		
-totale	-1,67 ± 1,51	2,28 ± 2,23*
-maschi	-2,31 ± 1,24	2,35 ± 1,84*
-femmine	-1,50 ± 1,79	2,22 ± 2,66*
Altezza (SDS)		
-totale	-2,45 ± 0,58	-2,00 ± 0,72*
-maschi	-2,69 ± 0,63	-2,43 ± 0,58*
-femmine	-2,22 ± 0,44	-1,64 ± 0,65*

* = P <0,05

Nella Tabella 3 si riportano i consumi di somatropina in mg e la spesa da gennaio a novembre 2011 per tutte le formulazioni in uso ed è possibile notare come Omnitrope® rappresenti il 49% del totale mg prescritti di GH e il 39% della spesa per questo tipo di farmaco.

Tabella 3. Analisi dei consumi (in mg e spesa) relativi al periodo gennaio-novembre 2011

Farmaco	Milligrammi	Spesa (€)
Omnitrope	11,639	187.850
Zomacton	4,156	110.480
Norditropin	1,775	48.100
Genotropin	6,045	137.750
Totale	23,715	484.180

Conclusioni

Grazie a questo lavoro abbiamo dimostrato un beneficio reale per l'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento (APSS) derivante dall'acquisto e dalla disponibilità ai pazienti di prodotti a migliore rapporto beneficio/rischio/costo/qualità. In altre parole, riteniamo che ogni sforzo fatto da decisori della spesa, farmacisti, clinici, associazioni di pazienti e singoli cittadini per ottenere gli stessi risultati clinici con minore spesa vada promosso e sostenuto.

Bibliografia

1. European Medicines Agency. Dossier di registrazione EMA – EPAR. EMEA 2006. Disponibile all'indirizzo: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000607/WC500043692.pdf; ultima consultazione 17/07/2012.
2. Editorial. The end of the beginning? *Nature Biotechnology* 2006;24(4):367.
3. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Disponibile all'indirizzo: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021426s000_PRNTLBL.pdf; ultima consultazione 17/07/2012.
4. Maschi S, Bonati M. Additivi nei farmaci per bambini - effetti indesiderati e appropriatezza. *Dialogo sui Farmaci* 2008;6:273-5.
5. A Guide to Pharmaceutical Excipients. *Paediatric Pharmacotherapy* 1996;2(9):1-5.

6. European Medicines Agency. EMA - Committee for medicinal products for human use (CHMP) Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product 2007. Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003382.pdf; ultima consultazione 17/07/2012.
7. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update. *Pediatrics* 1997;99:268-78.
8. Richard S *et al.* Bioequivalence studies of omnitrope, the first biosimilar/rhgh follow-on protein: two comparative phase I randomized studies and population pharmacokinetic analysis. *Journal of Clinical Pharmacology* 2010;50:1339-48.
9. Lundin K, Berger L, Blomberg F *et al.* Development of anti-hGH antibodies during therapy with authentic human growth hormone. *Acta Paediatr Scand* 1991;372:167-8.

IV SESSIONE

Terapia con ormone della crescita e spesa farmaceutica

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E ORMONE SOMATOTROPO NELLA REGIONE MARCHE

Luigi Patregnani

Dipartimento per la Salute e i Servizi Sociali, Agenzia Regionale Sanitaria, Regione Marche

Il Servizio Sanitario Regionale (SSR) è governato a livello centrale dal Dipartimento per la Salute e per i Servizi Sociali a cui fa capo anche l'Agenzia Regionale Sanitaria (ARS). L'SSR, a livello periferico, è organizzato con l'Azienda Sanitaria Unica Regionale (ASUR), due Aziende Ospedaliere (Az. Osp. "Ospedali Riuniti Marche Nord" – Pesaro e Az. Osp. Universitaria Ospedali Riuniti" - Ancona) e l'INRCA (Istituto Nazionale Ricovero e Cura per Anziani). La Regione Marche conta 1.565.335 residenti (al 1° gennaio 2011 - ISTAT).

Gli obiettivi dell'SSN sono: il rispetto della dignità della persona umana, l'equità dell'assistenza, l'appropriatezza delle prestazioni, l'economicità e l'abbattimento delle diseconomie (DL.vo 229/1999 art. 1).

Le Regioni, inoltre, hanno un limite di spesa per la farmaceutica territoriale pari al 13,3% di quanto lo Stato concorre al finanziamento dell'SSN (art. 22 c.3 DL 01/07/2009 n. 78 convertito in L 03/08/2009 n. 102). La spesa farmaceutica territoriale comprende la convenzionata e la distribuzione diretta di farmaci di classe "A". La distribuzione diretta viene erogata dai servizi farmaceutici ospedalieri e territoriali e/o tramite le farmacie convenzionate a seguito di specifici accordi, nota come Distribuzione per Conto (DPC).

La Regione Marche ha adottato per i farmaci dell'Allegato 2 al DM 22/12/2000, gruppo di farmaci poi allargato con l'introduzione del PHT (Prontuario della continuità assistenziale Ospedale-Territorio), un modello distributivo definito Progetto Marche (PM). Il PM rappresenta un accordo innovativo, in quanto cerca di coinvolgere tutta la filiera del farmaco: i medici, le aziende farmaceutiche, il distributore intermedio, i farmacisti, l'azienda sanitaria, nell'interesse del cittadino e nella logica di utilizzare al meglio le competenze dei singoli attori del sistema.

Gli obiettivi del PM – quelli di migliorare l'assistenza farmaceutica, garantendo la stessa prestazione a tutti i cittadini, senza oneri aggiuntivi per il SSR e trasferendo i costi diretti e indiretti su quelle strutture esterne che partecipano, con loro vantaggio rispetto alla distribuzione diretta, al progetto – sono stati raggiunti, con un risparmio rispetto a modalità alternative di distribuzione (1).

Il PM è iniziato nel mese di ottobre 2004, ma a differenza della DPC presente in altre Regioni, il farmaco viene pagato dal SSN quando viene fornito all'assistito. Ciò è stato possibile utilizzando gli strumenti contrattuali previsti dalla legge (contratto estimatorio/conto deposito). I farmaci del Prontuario Ospedale-Territorio (PHT), compreso l'ormone somatotropo, sono forniti con il PM. Tutte le confezioni in commercio sono disponibili, ciò permette una "concorrenza" tra le ditte farmaceutiche e un miglior servizio all'assistito utilizzando al meglio la distribuzione sul territorio attraverso la rete capillare delle farmacie convenzionate.

Dal primo marzo 2006, sono state ulteriormente semplificate le procedure amministrative ed economiche. I prezzi di acquisto dei farmaci sono stabiliti a seguito di una procedura pubblica di acquisto. I farmaci sono acquistati dal Consorzio dei Distributori Intermedi "Co.D.IN. Marche" che oltre alla logistica si fa carico della parte economica. Il Co.D.IN. fornisce il farmaco quando viene richiesto dalla farmacia convenzionata, dietro presentazione della ricetta SSN. L'ASUR rimborsa alla farmacia, con la DCR (Distinta Contabile Riepilogativa), il farmaco in base al prezzo stabilito dal contratto con la ditta farmaceutica, maggiorato della percentuale stabilita per la farmacia e il Co.D.IN. La farmacia paga il Co.D.IN. trattenendo la sua quota, che a sua volta

corrisponderà alla ditta farmaceutica i prodotti acquisiti. A fine mese è prevista la rendicontazione delle vendite per il controllo su tutta la filiera del farmaco. Nella Figura 1 è rappresentato il modello organizzativo, che ha permesso di ridurre i costi amministrativi e di esternalizzare completamente il magazzino (gestione e merci).

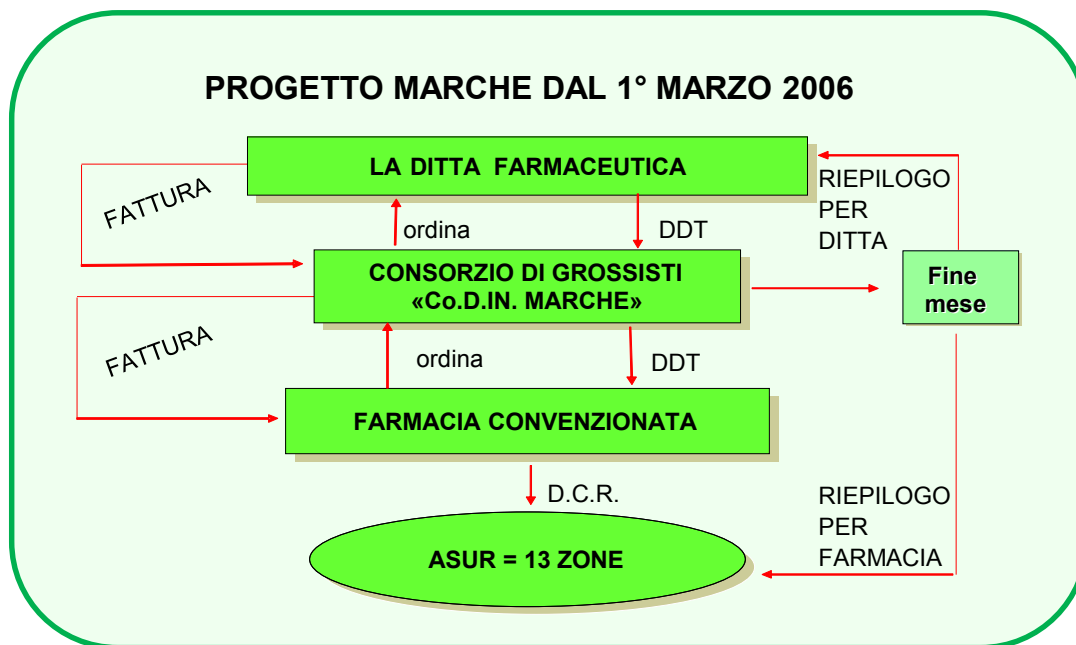


Figura 1. Progetto Marche: modello distributivo adottato dalla regione Marche per i farmaci PHT

Il Italia la spesa per l'ormone somatotropo a carico del SSN, nell'anno 2010 risulta essere di € 98,8 mln di cui € 16,9 mln per la convenzionata (fonte AIFA - OsMed: Progetto Sfera) e € 81,9 mln dagli acquisti da parte delle Aziende Sanitarie (fonte: NSIS/Traccia).

La fornitura di farmaci a base di ormone somatotropo tramite la convenzionata si sta riducendo di anno in anno sia per il consumo (Tabella 1) che per il valore della spesa (Tabella 2).

Tabella 1. Farmacia convenzionata: consumo farmaci a base di ormone somatotropo (in unità)

	Anno 2008	Anno 2009	Anno 2010	I sem 2011
ITALIA	110.583	99.172	75.498	30.176
MARCHE	1.227	48	28	11

Tabella 2. Farmacia convenzionata: spesa per farmaci a base di ormone somatotropo (in euro, valore prezzo pubblico)

	Anno 2008	Anno 2009	Anno 2010	I sem 2011
ITALIA	20.919.217	20.171.013	20.768.734	8.252.013
MARCHE	139.144	10.641	6.677	4.514

Tale riduzione è maggiore in quelle realtà dove è presente la distribuzione diretta e/o la DPC come nella regione Marche. Infatti, nelle seguenti Tabelle sono rappresentati, per tipologia di erogazione (convenzionata, PM, distribuzione diretta, consumi interni ospedalieri) i consumi in confezioni (Tabella 3), in valore (Tabella 4), e in Dose Definita Die (DDD) (Tabella 5).

Tabella 3. Ormone somatotropo Regione Marche: consumi e confezioni

Tipologia di erogazione	Anno 2008	Anno 2009	Anno 2010	I sem 2011
Convenzionata	239	43	29	12
Diretta	759	1.071	734	269
Ospedaliera	n.d.	410	94	174
Progetto Marche	28.439	30.748	31.470	16.111
TOTALE	29.437	32.272	32.327	16.566
Diff. %		9,6 %	0,2 %	2,5 %

Tabella 4. Ormone somatotropo Regione Marche: SPESA (in euro)

Tipologia di erogazione	Anno 2008	Anno 2009	Anno 2010	I sem 2011
Convenzionata*	31.182	11.948	5.955	3.999
Diretta	137.073	206.972	135.536	50.633
Ospedaliera	n.d.	33.355	9.903	11.097
Progetto Marche	5.108.943	5.699.958	6.381.162	3.343.938
TOTALE	5.277.198	5.952.232	6.532.557	3.409.668
Diff. %		12,8 %	9,7 %	4,4 %

* Prezzo al Pubblico

Tabella 5. Ormone somatotropo Regione Marche: DDD Totali

Tipologia di erogazione	Anno 2008	Anno 2009	Anno 2010	I sem 2011
Convenzionata	1.758	575	320	1774
Diretta	8.530	13.257	8.622	3.144
Ospedaliera	n.d.	3.924	963	1.644
Progetto Marche	262.952	301.036	341.031	180.499
TOTALE	273.266	318.792	350.936	185.466
Diff. %		16,7 %	10,1 %	5,7 %

L'ormone somatotropo, nella regione Marche, viene fornito agli assistiti per oltre il 97% in DDD con il PM, la percentuale dell'incremento della spesa è maggiore alla percentuale delle confezioni in quanto sono prescritte le confezioni a maggior dosaggio.

Il continuo monitoraggio e controllo della spesa, nonché le commissioni previste dalla Nota AIFA 39, dovranno permettere l'appropriatezza prescrittiva nel rispetto della compatibilità finanziaria del SSN.

Bibliografia

1. Patregnani L. Progetto Marche: modello distributivo adottato dalla regione Marche per i farmaci PHT. *Economia & Politica del Farmaco* 2005;6:35-41.

TERAPIA CON ORMONE DELLA CRESCITA E SPESA FARMACEUTICA IN REGIONE LOMBARDIA

Gedeone Baraldo, Ida Fortino, Luca Merlino

UO Servizi Sanitari Territoriali e Politiche di Appropriatelyzza e Controllo - Direzione Generale Sanità
Regione Lombardia

Premessa

Col termine *governance* in Sanità s'intende rappresentare le modalità con cui vengono gestite le aziende sanitarie sia sotto il profilo economico, sia sotto il profilo clinico.

Più in particolare viene utilizzato il termine *clinical governance* per identificare l'*evidence based medicine*, l'appropriatezza, la qualità delle cure, la professionalità dei medici e degli operatori sanitari, e il termine "Governo Economico" per identificare in quale misura la spesa sanitaria sia sufficiente a garantire i livelli essenziali di assistenza per la popolazione e soprattutto per gestire in modo appropriato ed efficiente le risorse economiche disponibili, sia a livello nazionale sia a livello regionale sia, infine, nell'ambito delle aziende sanitarie locali e delle aziende ospedaliere.

Alcuni autori hanno una concezione più estesa del concetto di *clinical governance* estendendola anche agli aspetti economici, ovvero ipotizzando nella *clinical governance* una gestione congiunta dell'attività clinica e dell'economicità. La *governance*, intesa come sintesi del governo clinico ed economico nelle Aziende Sanitarie, spetta a chi prende decisioni ad ogni livello aziendale: al direttore generale, al direttore di presidio, al direttore di dipartimento, ai dirigenti di struttura complessa, di struttura semplice, ai coordinatori infermieristici (1).

Compito delle Regioni e delle ASL è garantire i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) in un'ottica di conseguimento di un rapporto ottimale tra risorse disponibili e risultati ottenuti.

La difficoltà di misurazione dell'outcome è in qualche modo supplita dalla letteratura che ci può fornire indicazioni sul guadagno di salute in relazione alle risorse impiegate.

Non sempre gli studi disponibili sono adeguati e chiari, per cui spesso si ricorre a criteri della "spesa storica". Si ritiene compito di chi fa *governance*, ossia tutti i soggetti pubblici e privati coinvolti dal problema della spesa sanitaria, di legittimare le decisioni della Politica Sanitaria con la ricerca continua delle prove di efficacia basate su evidenze chiare e misurabili da produrre ai decisori di spesa, una volta ottenuto il consenso sul "Valore Pubblico" secondo Moore (2).

Le Commissioni Regionali

Le Commissioni istituite ai sensi della Nota AIFA 39 e identificate dalle singole Regioni sono preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello regionale, in base alle più recenti acquisizioni scientifiche in materia.

Nelle difficoltà a prendere decisioni basate su evidenze non sempre chiaramente disponibili, è doveroso da parte del Clinico orientare le scelte del Politico sanitario anche tenendo conto di criteri economici, basati non solo sulla spesa storica ma dal confronto con realtà analoghe: le

Regioni si confronteranno con il livello di riferimento Nazionale e con sé stesse, le Aziende Sanitarie con il livello Regionale e con sé stesse, gli specialisti tra sé stessi e così via.

Si evince pertanto l'importanza di avere a disposizione i dati della spesa sanitaria che potranno consentire analisi sempre più dettagliate in base al livello e alla quantità e qualità dei dati stessi.

Lo stesso testo della Nota 39 orienta in tal senso e recita: "Per il monitoraggio della prescrizione è necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni d'età, che è stimabile, in base ai dati della letteratura scientifica internazionale degli ultimi vent'anni, in 1:2.000 (tasso di esposizione al trattamento). Va, inoltre, tenuto conto che la coorte dei soggetti affetti dalle principali patologie per cui è indicata la terapia con GH è sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio".

Ad oggi in Regione Lombardia diversi Provvedimenti della Giunta Regionale prevedono la confluenza dei dati nel Sistema Malattie Rare strutturato nell'ambito della piattaforma Carta Regionale dei Servizi - Sistema Informativo Socio Sanitario (CRS-SISS), sistema in pieno sviluppo e in incremento su diversi campi applicativi.

A inizio anno la Direzione Generale Sanità Regionale ha inoltre censito gli specialisti dei Centri Regionali Prescrittori del GH al fine dell'Accreditamento al Nuovo Registro Informatizzato Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita: ad oggi hanno aderito con oltre 50 richieste di Accreditamento al Registro istituito all'Istituto Superiore di Sanità.

Dati e tabelle

Si riportano in Allegato alcune Tabelle concernenti l'analisi condotta sulle prescrizioni su Ricettario Unico rendicontate attraverso il Flusso Unico di Rendicontazione (FUR), comprendente anche la Distribuzione Per Conto (DPC) e sul consumo attraverso fornitura dell'ASL rendicontato attraverso il flusso del file "F", tipologie 6 e 13, che stanno rispettivamente ad indicare i farmaci PHT/Doppio canale e distribuzione diretta a carico delle ASL.

La Tabella 1 riporta la numerosità delle prescrizioni su Ricettario Unico, il valore economico complessivo, la conta dei singoli soggetti, il numero medio di prescrizioni per paziente e la spesa media per assistito specifico in trattamento con rGH, per il periodo che intercorre dal 1° dicembre 2010 al 30 settembre 2011.

Sempre per lo stesso periodo di dieci mesi, la Tabella 2 evidenzia la distribuzione per sesso e classi di età, in numeri assoluti e percentuali. La Tabella 3 evidenzia il valore economico derivante dall'analisi della rendicontazione del Flusso del File "F", corrispondente a poco meno del 10% del valore complessivo derivante dal FUR. Nella Tabella 4 si riporta la stima della spesa farmaceutica annuale per tutti i soggetti in trattamento e pro Assistito specifica.

**Tabella 1. Terapia con ormone della crescita e spesa farmaceutica.
Regione Lombardia 2011: rendicontazione degli ultimi 10 mesi disponibili*
(analisi ricette dal flusso unico di rendicontazione- FUR)**

Rendicontazione	N.	Spesa (€)
Totale ricette	27.843	16.214.339,90
Totale pazienti	2.448	-
Ricette/paziente	11,37	-
Terapia/paziente	-	6.623,50

*da dicembre 2010 a settembre 2011

**Tabella 2. Soggetti in terapia con GH distribuiti per genere ed età.
Regione Lombardia 2011: rendicontazione degli ultimi 10 mesi disponibili*
(analisi ricette dal flusso unico di rendicontazione per sesso ed età)**

Soggetti in terapia	Totale (%)	0/18 anni	19/25 anni	26/99 anni
Femmine	969 (39,6)	640 (66,1)	44 (4,5)	285 (29,4)
Maschi	1.478 (60,4)	1.044 (70,6)	71 (4,8)	363 (24,6)
Totale	2.448	1.685 (68,8)	115 (4,7)	648 (26,5)

*da dicembre 2010 a settembre 2011

**Tabella 3. Analisi ricette dal flusso unico di rendicontazione-FUR
Regione Lombardia 2011: rendicontazione degli ultimi 10 mesi disponibili ***

Analisi	Spesa (€)
Analisi ricette dal flusso unico di rendicontazione - FUR	16.214.339,90
Analisi file "F" tipologie 6° e 13°°	1.553.215,85
Totale tutte le ASL	17.767.555,75

* da dicembre 2010 a settembre 2011; °farmaci PHT/Doppio Canale; °°Distribuzione diretta a carico ASL (Corrisponde a circa 1/10 del FUR)

Tabella 4. Stima annuale della spesa farmaceutica per la terapia con GH

Stima e proiezioni	N.	Spesa (€)
Stima di tutti i soggetti in trattamento (analisi FUR + stima file F)	circa 2.690	-
Proiezioni di spesa su 12 mesi	-	21.321.067,00
Stima di spesa annua per assistito GH	-	7.296,00

Rilievi e conclusioni

Dall'analisi dei dati a disposizione emerge la necessità di proseguire con raccolte dati più ampie e strutturate, omogenee in tutta la Regione e non solo per ASL, e la predisposizione di analisi più specifiche e mirate. Si impone pertanto, a tal fine, l'adesione al Registro Informatizzato. Dai primi risultati emerge che il valore regionale del tasso di esposizione al trattamento della classe di età compresa tra 0 e 18 anni si orienta verso 1,6/1,8:2.000. Tale

valore si discosta dal valore ricorrente della letteratura scientifica di questi ultimi vent'anni, come sopra riportato. Si sono inoltre confrontati i dati rilevati con i valori riportati nel Rapporto nazionale per il 2010 sull'uso dei farmaci in Italia (3).

Questi primi risultati saranno portati alla discussione della Commissione Regionale, preposta alla sorveglianza epidemiologica, che in Regione Lombardia è stata costituita da circa un anno, in ordine ad una indagine approfondita sia con le ASL, tenute alla Vigilanza sulla tematica, sia con i colleghi prescrittori, tenuti al rispetto delle indicazioni della Nota 39 e a sottoporre le richieste alla Commissione stessa per i casi fuori Nota 39.

Bibliografia

1. Italia. Ministero della Salute. Dipartimento della qualità, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, dei Livelli Essenziali di Assistenza e dei Principi Etici di Sistema. Ufficio III. "Analisi e Condivisione delle Esperienze di Governo Clinico". Disponibile all'indirizzo: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_232_listaFile_itemName_0_file.pdf; ultima consultazione 17/07/2012.
2. Moore MH. *La creazione di valore pubblico. La gestione strategica nella pubblica amministrazione*. Milano: Guerini e Associati; 2003.
3. Gruppo di lavoro OsMed. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010*. Roma. Il Pensiero Scientifico Editore; 2011.

V SESSIONE

**Le Commissioni Regionali per il GH:
modalità di valutazione dei casi di richiesta di autorizzazione
al trattamento per diagnosi fuori Nota 39**

REGIONE ABRUZZO

Le Commissioni Regionali per il GH: modalità di valutazione dei casi di richiesta di autorizzazione al trattamento per diagnosi fuori Nota 39

Francesco Chiarelli, Angelika Mohn
Clinica Pediatrica, Università di Chieti

Nell'anno 2011, la Commissione per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (*Growth Hormone*, GH) della Regione Abruzzo ha lavorato al fine elaborare un piano terapeutico regionale per la prescrizione del GH e per stabilire i requisiti minimi per l'accreditamento dei centri prescrittori (<http://www.farmaci.abruzzo.it/>). Tali proposte sono state approvate dalla Regione Abruzzo con il Decreto del Commissario ad Acta n. 41 del 21 ottobre 2011.

In particolare, sono state approvate una scheda di segnalazione di diagnosi e piano terapeutico per la prescrizione di GH in accordo con i criteri stabiliti nella Nota AIFA 39 e una scheda segnalazione di diagnosi e piano terapeutico per la prescrizione di GH nei soggetti nati piccoli per l'età gestazionale (*Small for Gestational Age*, SGA).

Sono stati inoltre approvati i requisiti minimi che le strutture ospedaliere prescrittrici di terapia ormonale sostitutiva dovrebbero soddisfare. Tali requisiti sono stati modificati sulla base dei criteri utilizzati dalla *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) (<http://www.eurospe.org/>) per l'accreditamento dei Centri Prescrittori e sono i seguenti:

1) *Criteri di Assistenza (incide per il 60%)*

- Numero medio di almeno 10 nuove diagnosi/anno ovvero 30 nuove diagnosi nel triennio precedente (12%)
- Numero minimo di 30 pazienti in terapia negli ultimi tre anni (12%)
- Personale medico e paramedico qualificato (formazione documentata) (12%)
- Un Servizio di Auxo-Endocrinologia dotato di tutta la strumentazione necessaria per effettuare valutazioni cliniche (bilancia e statimetro di Harpenden) e laboratoristiche (dosaggi di GH, IGF1, IGFBP-3) (12%)
- Un laboratorio di riferimento per dosaggi ormonali (certificato ISO 9001) (12%)

2) *Criteri di Ricerca Scientifica (incide per il 20%)*

- Pubblicazioni su riviste indicizzate su Medline relative all'argomento (almeno una negli ultimi tre anni) (6,67%)
- Partecipazione a studi clinici sperimentali nazionali e internazionali (nel triennio precedente) (6,67%)
- Studi in corso sull'argomento (6,67%)

3) *Criteri di Didattica (incide per il 20%)*

- Organizzazione di convegni o corsi di formazione destinati a personale medico, tecnico e infermieristico su temi specifici di endocrinologia
- Le strutture ospedaliere prescrittrici di terapia ormonale sostitutiva con GH dovrebbe soddisfare almeno l'80% dei criteri
- L'accreditamento dei Centri è previsto per l'anno 2012.

REGIONE BASILICATA

Istituzione e attività della Commissione per l'appropriatezza dell'uso dell'ormone somatotropo nella Regione Basilicata

Giuseppe Citro

Commissione Regionale per l'ormone somatotropo, Azienda Sanitaria Locale di Potenza

La prescrizione dell'ormone della crescita in Basilicata era regolata dalla determinazione dirigenziale n. 68 del febbraio 2007 (1), che, recependo le note AIFA 2006-2007, individuava come Centri per la diagnosi e terapia con ormone della crescita tutte le UO di endocrinologia, pediatria e medicina del Sistema Sanitario Regionale.

Di conseguenza la Regione Basilicata (con circa 600.000 residenti) si trovava ad avere dieci Centri potenzialmente prescrittori dell'ormone della crescita per assistere poco più di 150 pazienti; infatti dall'analisi dei piani terapeutici 2010 effettuata dalla Regione Basilicata risulta che la popolazione lucana affetta e trattata per deficit di (GH) era costituita da 154 pazienti (2 tra 0 e 5 anni, 31 fra 6 e 10 anni, 67 fra 11 e 15 anni, 29 fra 16 e 25 anni e 25 sopra i 25 anni).

Peraltro nonostante tanti centri potenzialmente prescrittori è elevata la percentuale di pazienti seguiti fuori regione (60,7% i pazienti residenti in provincia di Potenza e 88 % quelli residenti nella provincia di Matera).

Successivamente, con delibera n. 2297 del dicembre 2009, la Regione istituiva la Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone somatotropo (2), con i compiti di:

- promuovere la compilazione del Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita;
- valutare l'appropriatezza prescrittiva ai sensi della Nota 39;
- autorizzare l'uso dell'ormone nei casi di bambini nati piccoli per l'età gestazionale (3);
- autorizzare l'uso dell'ormone della crescita in pazienti con caratteristiche clinico auxologiche, ma senza la dimostrazione laboratoristica del deficit di ormone somatotropo (4, 5);
- monitorare tutti i pazienti trattati con GH, con particolare riferimento agli eventuali eventi avversi;
- analizzare le informazioni relative ai pazienti trattati attraverso i dati di prescrizione farmaceutica, il registro RNAOC e il Registro per la farmacovigilanza;
- predisporre specifici periodici report;

La Commissione è composta da un Dirigente dell'Assessorato alla Sanità, da un endocrinologo dell'età evolutiva per ognuna delle due Aziende Sanitarie e dell'Azienda Ospedaliera Regionale, da un endocrinologo dell'adulto per ognuna delle due Aziende Sanitarie e dell'Azienda Ospedaliera Regionale e da un farmacista dei servizi farmaceutici territoriali per ognuna delle due Aziende Sanitarie

I primi atti della Commissione sono stati rappresentati:

- dalla identificazione dei Centri Regionali (ridotti da 10 a 6) autorizzati alla prescrizione dell'ormone e a conferire i dati dei propri pazienti al Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita
- dalla modifica del precedente modulo di piano terapeutico inserendo i dati auxologici dei pazienti e i dati dei test di stimolo effettuati

- dalla elaborazione di una modulistica per la richiesta di autorizzazione alla Commissione stessa al trattamento di pazienti SGA (*Small for Gestational Age*) o comunque senza deficit dimostrato dai test di stimolo di un deficit secretorio di ormone somatotropo.

Al momento attuale è giunta alla Commissione una sola richiesta di autorizzazione all'uso di GH per un paziente di quattro anni con grave deficit staturale e grave nefropatia, con normalità dei test di stimolo per GH; la richiesta è stata autorizzata per sei mesi salvo valutazione periodica dei dati auxologici che il Centro prescrittore dovrà inviare per il rinnovo dell'autorizzazione.

Bibliografia

1. Regione Basilicata. Determina Dirigenziale 1 febbraio 2007 n. 68. Note AIFA 2066-2007- Recepimento PHT_ Individuazione Centri di Riferimento Regionali per diagnosi e piani terapeutici. *Bollettino Ufficiale della Regione Basilicata*, n. 14, 5 marzo 2007.
2. Regione Basilicata. Deliberazione di Giunta Regionale della Basilicata, 29 dicembre 2009 n. 2297. Istituzione Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone somatotropo ai sensi della Nota 39- determinazione AIFA del 04/01/2007. Disponibile all'indirizzo: <http://www.sanita.basilicata.it/dnnsanita/Farmaceutica/Documenti/2297.pdf>; ultima consultazione 2/8/2012.
3. Gagliardi L, Macagno F, Pedrotti D *et al.* Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana Nord-Orientale. *Riv Ital Ped* 1999;25:159-69.
4. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
5. Cacciari E, Milani S, Balsamo A, *et al.* Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest.* 2006;29:581-93.

REGIONE CAMPANIA

Il Registro dei soggetti in terapia con l'ormone somatotropo in Regione Campania e determinazione della Commissione

Laura Perrone

Dipartimento di Pediatria "Francesco Fedè", Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli

Il Registro Regionale dei soggetti sottoposti a terapia con ormone somatotropo è previsto per legge ed è stato operativo presso l'Osservatorio Epidemiologico della Regione Campania fino al 1996, anno in cui è stato affidato in gestione tecnologico-scientifica al Dipartimento di Pediatria "F. Fedè" della Seconda Università degli Studi di Napoli.

Da allora la stretta collaborazione tra i responsabili dell'attività di registro, il settore farmaceutico e le ASL ha permesso di migliorare il livello di efficienza del sistema regionale e permette, oggi, se correttamente applicato, di evitare anche l'uso improprio del farmaco che aggrava la spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

Attività straordinaria

Durante l'anno 2011 si è provveduto alla completa digitalizzazione del Registro (GH). Questo procedimento ha comportato il passaggio dei dati ad un sistema *web based* basato su server Linux, web server apache e server di database MySQL.

Durante questo aggiornamento, si è proceduto al controllo dei dati con l'eliminazione di duplicati e di dati incompleti (mancanti cioè di informazioni anagrafiche indispensabili o del codice di iscrizione).

Il programma permette l'elaborazione di risultati delle ricerche e la gestione del registro anche a scopo farmaceutico con una potenzialità di utilizzo enormemente maggiore del passato.

Il programma modulabile anche per usi differenti e, soprattutto per tutti i farmaci in registro regionale, potrebbe essere di grande utilità nella pianificazione e valutazione della spesa sanitaria.

Risultano iscritti al registro n. 3115 pazienti, appartenenti alle diverse categorie previste per legge (come riportato da ultimo aggiornamento della Nota 39) (1318 soggetti di sesso femminile, 1797 di sesso maschile). Inoltre nel database del registro sono presenti 8028 schede di follow-up dei pazienti.

Del totale degli iscritti 1300 soggetti risultano in terapia al dicembre 2011.

Più in dettaglio nell'ultimo anno sono pervenute 1101 (attese 1158) schede di follow-up annuale (comprenditive di 105 schede di pazienti che concludevano la terapia dopo aver praticato *retesting* farmacologico e valutazione delle caratteristiche clinico-auxologiche; la discrepanza tra gli iscritti e le schede pervenute dipende dal mancato invio, al dicembre 2011, di schede di follow-up da parte di alcuni centri prescrittori) e vi sono state complessivamente 142 nuove iscrizioni al Registro GH, per un totale di schede pervenute di 1243.

In particolare le 142 nuove iscrizioni, che rispondevano, come richiesto ai criteri di inclusione previsti per legge, comprendono:

– Nuovi pazienti pediatrici affetti da carenza di GH	98
– Soggetti con Sindrome di Turner	9
– Adulti con deficit di GH	28
– Malattia di Prader-Willi	2
– SGA	5

Ad oggi i Centri Regionali riconosciuti nella Regione sono i seguenti:

- Endocrinologia dell'Università Federico II di Napoli
- Pediatria dell'Università Federico II di Napoli
- Endocrinologia della Seconda Università degli Studi di Napoli
- Pediatria della Seconda Università degli Studi di Napoli
- Ospedale Santobono-Pausillipon di Napoli
- Ospedale Civile di Caserta
- Ospedale Fatebenefratelli di Avellino
- Endocrinologia Ospedale Cardarelli
- Ospedale Rungi di Aragona di Salerno
- Azienda "G. Rummo" di Benevento

La prosecuzione dell'attività di Registro Regionale dei soggetti in terapia con ormone della crescita, con adeguate caratteristiche di efficienza e competenza, rappresenta una necessità per una condotta sanitaria regionale che miri a migliorare le conoscenze in campo epidemiologico, a ridurre e razionalizzare la spesa sanitaria e ad allargare le conoscenze scientifiche che riguardano l'uso terapeutico dell'ormone della crescita nei deficit staturali da carenza ormonale, da sindrome di Turner, e da insufficienza renale cronica, nel bambino nato SGA e nella profilassi delle complicanze metaboliche presenti nell'adulto con deficit di GH e nel bambino con malattia di Prader-Willi.

Sul BURC n. 7 del 30 gennaio 2012 è pubblicata la Delibera della Giunta Regionale n. 9 del 23 gennaio 2012 AGC 20 Assistenza Sanitaria Settore 4 Farmaceutico relativa alla Commissione Regionale per il Monitoraggio dei Farmaci Sottoposti alla Nota 39 ex DGRC 2134 del 7 dicembre 2007. Determinazioni.

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone GH Nota 39, istituita con deliberazione di Giunta Regionale n. 2134 del 7 dicembre 2007, è composta come segue:

- Dirigente AGC Assistenza Sanitaria, o suo delegato, in qualità di Presidente;
- Dirigente del Settore Farmaceutico, o suo delegato;
- Dirigente dell'Osservatorio epidemiologico regionale, o suo delegato;
- Due medici specialisti esperti in endocrinologia e/o pediatria per ciascuna delle seguenti Aziende Ospedaliere Universitarie:
 - Federico II;
 - Seconda Università di Napoli;
- Un medico specialista esperto in endocrinologia e/o pediatria per ciascuna delle seguenti Aziende Sanitarie:
 - AO Santobono-Pausillipon;
 - AO Cardarelli;
 - AO Moscati di Avellino;
 - AO San Sebastiano di Caserta;
 - AO Rummo di Benevento;
 - AO S. Giovanni di Dio e Rungi d' Aragona di Salerno;

Al Coordinatore dell'AGC "Assistenza Sanitaria" è affidata la nomina, con proprio decreto, dei componenti della Commissione Regionale, nonché l'individuazione del funzionario del Settore Farmaceutico che svolgerà le funzioni di Segretario.

REGIONE EMILIA ROMAGNA

Commissione GH Regione Emilia-Romagna: valutazione delle richieste di autorizzazione al trattamento per diagnosi fuori Nota 39

Luisa Martelli (a), Ilaria Mazzetti (a), Sergio Bernasconi (b), Alessandro Cicognani (c), Mauro Pocecco (d), Vincenzo De Sanctis (e)

(a) Servizio Politica del Farmaco, Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali, Regione Emilia-Romagna

(b) Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

(c) UO di Pediatria, Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna

(d) UO di Pediatria, Ospedale Bufalini, Azienda USL di Cesena

(e) Commissione Regionale del Farmaco, Regione Emilia-Romagna

La Commissione GH della Regione Emilia-Romagna, in attività dall'inizio dell'anno 2008, ha definito propri criteri di lavoro per la presentazione e la valutazione delle richieste di trattamento con somatropina che richiedono autorizzazione da parte della Commissione.

- *Modalità di presentazione delle richieste di trattamento per SGA e diagnosi in deroga alla Nota AIFA 39*

Sono stati predisposti due moduli regionali con relative schede di follow-up recepiti dalla Commissione Regionale del Farmaco e inseriti nel Prontuario Terapeutico Regionale (1) allo scopo di raccogliere da parte dei centri prescrittori richiedenti tutte le informazioni necessarie per la valutazione delle caratteristiche clinico-auxologiche dei casi sottoposti all'esame della Commissione.

- *Modalità di autorizzazione delle richieste di trattamento per SGA e diagnosi in deroga alla Nota AIFA 39*

La Commissione esamina innanzitutto il rispetto dei criteri definiti dalla Nota AIFA 39 sia per SGA sia per soggetti in età evolutiva (0-18 anni di età) aventi bassa statura e normale secrezione di GH e in secondo luogo gli ulteriori dati clinici importanti per l'inquadramento complessivo del paziente. L'autorizzazione al trattamento è rilasciata per un periodo di 12 mesi richiedendo il monitoraggio semestrale dei risultati clinici ottenuti.

- *Modalità di valutazione dell'andamento dei casi autorizzati*

La Commissione, per la valutazione dei risultati ottenuti con la terapia, ha stabilito alcuni parametri desunti dalla letteratura internazionale. In particolare, l'esito della terapia è ritenuto soddisfacente se la velocità di crescita staturale nel primo anno di terapia raggiungerà il 50° centile per il grado di maturazione ossea raggiunto o risulterà maggiore di 3 cm rispetto al pre-trattamento. Inoltre se dopo 6 mesi di trattamento con rhGH (0,035 mg/kg/die o 1 mg/m²/die) la velocità di crescita staturale/anno dovesse risultare insoddisfacente, la dose di rhGH può essere eventualmente incrementata fino ad un massimo di 0,050 mg/kg/die (2, 3). Infine, è stato definito che la terapia andrà comunque sospesa al raggiungimento di una età ossea di 14 anni nella femmina e 16 anni nel maschio o quando la velocità di crescita staturale è inferiore ai 2 cm/anno (calcolata in un intervallo di tempo di 6 mesi).

Nei quattro anni di attività svolta, la Commissione GH ha valutato 42 richieste di trattamento di cui 19 (45%) per soggetti SGA e 23 (55%) per soggetti con diagnosi fuori Nota AIFA 39 (bassa statura e normale secrezione di GH). Il 52% dei soggetti erano maschi e il 3% delle

domande provenivano da centri prescrittori di altre Regioni. Delle richieste pervenute, 32 (76%) sono state autorizzate, mentre le restanti hanno ricevuto riscontro negativo. Suddividendo le richieste rispetto alla diagnosi dei soggetti, 79% delle domande per soggetti SGA e 74% delle richieste per bassa statura e normale secrezione di GH hanno ottenuto l'autorizzazione al trattamento.

Il confronto fra le Commissioni operanti nelle diverse Regioni e i riferimenti internazionali sono elementi indispensabili per l'individuazione di criteri comuni e condivisi per una migliore e ulteriore valutazione dell'efficacia della terapia con GH e una più precisa definizione della durata del trattamento.

Bibliografia

1. Regione Emilia Romagna. Commissione Regionale Farmaco. "Moduli regionali di richiesta per il trattamento con Somatropina (Nota AIFA 39)". Ottobre 2010. Disponibile all'indirizzo: [www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/118-moduli-somatropina/view?searchterm=Nota AIFA 39](http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/118-moduli-somatropina/view?searchterm=Nota+AIFA+39); ultima consultazione 17/07/2012.
2. Growth Hormone Research Society. 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(11):3990-3.
3. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *European Journal of Endocrinology* 2005;152:165-70.

REGIONE LIGURIA

Autorizzazione al trattamento con GH nei pazienti con diagnosi fuori Nota 39

Renata Lorini, Mohamad Maghnie

Clinica Pediatrica, Centro di Endocrinologia, Università di Genova IRCCS G. Gaslini, Genova

A partire dal novembre 2009, sulla base della Nota AIFA 39 2006-2007 pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale - serie generale n. 7 del 10 gennaio 2007, il Centro di Endocrinologia della Clinica Pediatrica dell'Università di Genova ha avviato le procedure per la richiesta di attivazione dell'apposita Commissione Regionale, preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Sono stati coinvolti i responsabili dei Centri prescrittori di Genova e di Savona, in particolare:

- Prof. R. Lorini, Direttore della Clinica Pediatrica dell'Università di Genova IRCCS G. Gaslini;
- Prof. M. Maghnie, Responsabile del Centro Regionale di Endocrinologia IRCC G. Gaslini;
- Prof. F. Minuto, Direttore del DISEM dell'Università di Genova;
- Dott.ssa Patrizia del Monte, Responsabile della Struttura di Endocrinologia dell'Ospedale Galliera di Genova;
- Dott. Amnon Cohen, Direttore della Divisione di Pediatria, Ospedale San Paolo, Savona.

È stata preparata una lettera pro-forma da inviare ai medici che seguono bambini nati SGA, nella quale sono riportati: i criteri diagnostici che devono essere presenti per poter accedere al trattamento con GH e le risposte della Commissione Regionale SGA (Allegato 1).

È stato inoltre elaborato un Report per segnalare i dati utili al fine della valutazione della commissione SGA (Allegato 2).

In data 30 luglio 2010 è stata istituita la Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio appropriatezza dell'uso dell'ormone della crescita (GH), la quale ha deliberato di:

1. *Istituire* presso la Regione Liguria la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con GH secondo quanto stabilito dalle determinazioni AIFA 22 settembre 2009 e 26 novembre 2009 alla Nota 39.
2. *Nominare* componenti della medesima Commissione i clinici sotto elencati:
 - Prof.ssa Lorini Renata, Direttore Clinica Pediatrica Università di Genova IRCCS "G. Gaslini" con funzioni di Coordinatore;
 - Prof. Maghnie Mohamad, Responsabile del Centro Regionale di Endocrinologia IRCCS "G. Gaslini";
 - Prof. Minuto Francesco, Direttore UO Endocrinologia, DIPIE-Azienda Ospedaliera San Martino e Cliniche universitarie convenzionate;
 - Prof. Cohen Amon, Direttore SC di Pediatria e Neonatologia dell'Ospedale San Paolo di Savona;
 - Dott.ssa Del Monte Patrizia, Responsabile Servizio di Endocrinologia dell'Ospedale Galliera di Genova;
 - Dott.ssa Rossella Rossi, Direttore Farmacia Ospedale Gaslini.

3. *Affidare* alla Commissione regionale i seguenti compiti:
 - la valutazione e l'autorizzazione dei casi in conformità a quanto stabilito dalla Nota AIFA 39;
 - il monitoraggio dei casi sottoposti a trattamento con riferimento all'appropriatezza prescrittiva, all'efficacia terapeutica, ai possibili effetti indesiderati nonché all'incidenza sulla spesa; l'individuazione degli interventi e delle misure correttive volte a garantire l'utilizzo appropriato delle terapie con GH; la definizione di raccomandazioni e/o linee guida da adottare sul territorio regionale.
4. *Stabilire* che le funzioni di Segreteria vengano garantite dall'Agenzia Sanitaria Regionale.
5. *Dare atto* che la partecipazione alla commissione non dà diritto ad alcun compenso (Allegato 3).

È stata inoltre predisposta una lettera per comunicare il parere espresso dalla Commissione Regionale, se favorevole o sfavorevole (Allegato 1).

Se i pareri da parte dei Componenti Regionali per il trattamento con ormone della crescita del paziente in oggetto sono favorevoli, si inoltra la richiesta di trattamento con ormone della crescita.

ALLEGATO 1 - Parere

Genova, data

Gentile Dott./ssa,

la Nota AIFA 39 prevede i seguenti criteri diagnostici che devono essere tutti presenti per poter accedere al trattamento con GH in individui nati SGA, previa autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte:

- 1) peso alla nascita nei nati singoli uguale o inferiore a -2 DS ($< 3^{\circ}$ centile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di Gagliardi (L. Gagliardi et al. "Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale" Riv. Ital. Pediatr. (IJP) 1999; 25: 159-169) e comunque inferiore a 2500 gr ;
- 2) età al momento della proposta di somministrazione del GH uguale o superiore ai 4 anni ;
- 3) statura inferiore o uguale a $-2,5$ DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile .

Risposte:

La Commissione Regionale SGA ha espresso parere **sfavorevole** alla richiesta di autorizzazione al trattamento con ormone somatotropo da Lei presentata per il paziente con il codice 103580 (ID 73) in quanto non risponde al terzo criterio essendo la sua statura corrispondente a $-1,9$ SDS.

La Commissione Regionale SGA ha espresso parere **favorevole** alla richiesta di autorizzazione al trattamento con ormone somatotropo da Lei presentata per il paziente con il codice 103580 (ID 73) in quanto risponde ai criteri sopra-elencati.

Cordiali saluti



ALLEGATO 2 - Report per segnalare i dati utili al fine della valutazione della commissione SGA

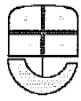

Data...

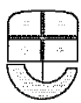
	Centro Prescrittore - Unità operativa – Regione		
	Medico prescrittore		
Scheda Paziente	Codice Paziente		
	Data di nascita		
	Sesso		
	Luogo di nascita		
	Nazione		
Residenza	Regione di residenza		
	ASL		
Dati Visita	Data Visita		
	Familiare/Numero Nati		
	Familiare/Note Famiglia		
	Fisiologica/Nascita/Gestazione Settimane		
	Fisiologica/Nascita/Peso (g)		
Anamnesi	Fisiologica/Nascita/Gagliardi: Centile/DS		
	Fisiologica/Nascita/Lunghezza (cm)		
	Fisiologica/Note		
	Patologica remota/Note		
	Patologica prossima/Note		
Esame obiettivo	Data esame obiettivo		
	Età (anni, millesimi)		
	Altezza (cm)		
	Altezza/Curve di crescita		
	Altezza (Centile/DS)		
	Velocità Crescita/Data visita precedente		
	Velocità crescita/Altezza precedente (cm)		
	Velocità crescita/Velocità crescita (cm/anno)		
	Velocità crescita/Curve di crescita		
	Velocità crescita (Centile/DS)		
	Note		
Esame	Risultato	Unità di misura	Valore di Referti/Note

			Riferimento/ Metodo (Elisa....)	
Esame				
Esame				
Esame				
Esame				
Esame				
Esame				
Esame				
Terapia	Farmaco			
	Posologia (mg/die)			
	Frequenza (n. somministrazioni/settimana)			
Diagnosi	Diagnosi: Età Evolutiva E) Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA-Small for Gestational Age)			
	Valutazione Commissione			
	Note			

ALLEGATO 3 - Commissione Regionale

SCHEMA N. NP/13518 DEL PROT. ANNO 2010			REGIONE LIGURIA - Giunta Regionale				
N. 901 IN DATA 30/07/2010			Segreteria Generale Gabinetto del Presidente della Giunta Regionale Staff Centrale e Servizi Giunta - Settore SEDUTA DELLA GIUNTA REGIONALE : N 2980 del 30/07/2010				
OGGETTO : Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio appropriatezza d'uso dell'ormone della crescita (GH).							
CERTIFICAZIONE DELLE RISULTANZE DELL'ESAME DELL'ATTO							
Si ATTESTA che nel corso dell'odierna seduta della Giunta Regionale, PRESIDENTE Marylin Fusco , con la partecipazione dei seguenti Componenti, che si sono espressi in conformità di quanto a fianco di ciascuno indicato:							
		I COMPONENTI DELLA GIUNTA - SIGNORI			VOTI ESPRESSI		
PRESENTI	ASSENTI				FAVOR.	ASTEN.	CONTR.
	X	Claudio Burlando	- Presidente				
X		Marylin Fusco	- Vice Presidente	X			
X		Giovanni Barbagallo	- Assessore	X			
X		Angelo Berlangieri	- Assessore	X			
X		Giovanni Boitano	- Assessore	X			
X		Renata Briano	- Assessore	X			
X		Gabriele Cascino	- Assessore	X			
X		Ezio Chiesa	- Assessore	X			
X		Renzo Guccinelli	- Assessore	X			
	X	Claudio Montaldo	- Assessore				
X		Lorena Rambaudi	- Assessore	X			
X		Sergio Rossetti	- Assessore	X			
	X	Giovanni Enrico Vesco	- Assessore				
10	3				10		
RELATORE alla Giunta Lorena Rambaudi e con l'assistenza del Segretario Generale e del Dott.ssa Roberta Rossi, che ha svolto le funzioni di SEGRETARIO							
LA GIUNTA REGIONALE							
all'unanimità HA APPROVATO il provvedimento proposto secondo lo schema il cui testo integrale è riportato in originale da pag. 1 a pag. 3 della presente cartella, autenticato dal Segretario della Giunta Regionale.							
Data - IL SEGRETARIO 30/07/2010 (Roberta Rossi)							
Il presente ATTO viene contraddistinto col numero, a margine indicato, del REGISTRO ATTI DELLA GIUNTA REGIONALE - Parte I							
RISULTANZE DELL'ESAME		AUTENTICAZIONE COPIE			CODICE PRATICA :		
					commgh		
PAGINA : 1		COD. ATTO : DELIBERAZIONE					

SCHEMA N. NP/13518 DEL PROT. ANNO.....2010		 REGIONE LIGURIA - Giunta Regionale Dipartimento Salute e Servizi Sociali Programmazione, Valutazione e Controllo - Settore	
OGGETTO : Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio appropriatezza d'uso dell'ormone della crescita (GH).			
DELIBERAZIONE		N. 901 <small>del REGISTRO ATTI DELLA GIUNTA</small>	IN 30/07/2010 <small>DATA</small>
LA GIUNTA REGIONALE			
RICHIAMATI Il decreto del Ministero della Salute 29 novembre 1993, pubblicato sulla G.U. n. 290 dell'11.12.1993, con il quale sono state introdotte disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo; l'art. 1 del suddetto decreto che affida la prescrizione delle predette specialità medicinali ai centri universitari ed ospedalieri espressamente abilitati al trattamento degli ipostaturalismi; l'art. 3 del medesimo decreto che prevede la trasmissione al Ministero della Sanità dei protocolli diagnostici - terapeutici e dei dati relativi ai singoli trattamenti con ormone somatotropo ai fini dell'inserimento nel registro nazionale; il provvedimento 30 dicembre 1993, pubblicato sul S.O. alla G.U. n. 306 del 31.12.1993, relativo alla riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24.12.1993 n. 537 con il quale il Ministero della Sanità ha, tra l'altro previsto, l'introduzione delle "note" relative alla prescrizione e alle modalità di controllo dei medicinali tra cui la "nota 39" per i medicinali a base di ormone somatotropo; la determinazione AIFA 29 ottobre 2004 e successive modifiche ed integrazioni con la quale l'Agenzia Italiana del Farmaco ha provveduto ad un aggiornamento del contenuto delle "note" sulla base delle nuove conoscenze scientifiche; la determinazione 4 gennaio 2007 ad oggetto: " Note AIFA 2006 – 2007 per l'uso appropriato dei farmaci ", pubblicata sul S.O. n. 6 alla G.U. n. 7 del 10 gennaio 2007, con la quale l'Agenzia Italiana del Farmaco ha provveduto all'emanazione delle nuove "note"; le determinazioni AIFA 22 settembre 2009 e 26 novembre 2009, pubblicate rispettivamente sulla G.U. n. 238 del 13.10.2009 e sulla G.U. n. 286 del 9.12.2009, con le quali è stato modificato il contenuto della " nota AIFA 39 "; la circolare del Ministero della Sanità 22 giugno 1994 n. 14, pubblicata sulla G.U. 165 del 16.07.1994 recante un primo elenco delle strutture specializzate abilitate ai trattamenti con l'ormone della crescita.			
Data - IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO (Dott.essa Maria Susanna Rivetti)		Data - IL SEGRETARIO 30/07/2010 (Roberta Rossi)	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: auto;"> ATTO </div>	AUTENTICAZIONE COPIE 		CODICE PRATICA commgh
PAGINA : 1		COD. ATTO : DELIBERAZIONE	

SCHEMA N. NP/13518 DEL PROT. ANNO.....2010		REGIONE LIGURIA - Giunta Regionale Dipartimento Salute e Servizi Sociali Programmazione, Valutazione e Controllo - Settore
---	---	---

PREMESSO che con decreto dirigenziale n. 1297 del 5.07.1999 e successive modifiche ed integrazioni, sono stati individuati i centri specializzati universitari ed ospedalieri idonei al rilascio della diagnosi e del piano terapeutico per i farmaci con "nota 39".

RILEVATO che la normativa sopra richiamata prevede che:

- presso ciascuna Regione venga costituita una Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica ed il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti farmacologici con l'ormone della crescita (GH);
- le terapie in soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I della nota 39 e con normale secrezione di GH (punto II della nota stessa) possano essere effettuate solo se autorizzate dalla Commissione di cui sopra.

RILEVATO altresì che la determina AIFA 26 novembre 2009 stabilisce che: " la terapia con rGH in pazienti SGA è concessa per due anni previa verifica ed autorizzazione da parte delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH appartenenti alla residenza del paziente. Dopo due anni di terapia, il proseguimento terapeutico potrà essere nuovamente autorizzato dalle Commissioni Regionali dopo una verifica dei risultati clinici ottenuti nel periodo di trattamento ".

OSSERVATO che le terapie con GH hanno un forte impatto sulla spesa e che la letteratura internazionale ha segnalato i possibili rischi correlati al loro utilizzo;

nel corso degli anni 2007, 2008 e 2009 si sono svolte presso l'Istituto Superiore di Sanità incontri, con rappresentanti dell'AIFA, delle regioni, delle società scientifiche e delle associazioni di pazienti volti, a definire gli strumenti e le modalità per l'applicazione delle disposizioni di cui alla nota AIFA 39.

CONSIDERATO che l'attivazione della Commissione regionale è finalizzata al coordinamento dei centri prescrittori tramite la raccolta di dati relativi ai trattamenti con GH e l'invio degli stessi all'ISS presso il quale è istituito il registro nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita;

RITENUTO

- a) di dare applicazione alla "nota AIFA 39" istituendo presso la Regione Liguria la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con GH;
- b) di nominare componenti della medesima i Responsabili dei Centri individuati ai fini della diagnosi e della prescrizione dei medicinali a base di GH con decreto dirigenziale n. 1297 del 5.07.1999 e s. m. e i. nonché il Direttore della Farmacia dell'Istituto G. Gaslini vista l'incidenza della patologia in campo pediatrico


Su proposta dell'Assessore alla Salute, Politiche della Sicurezza dei cittadini

Data - IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO

(Dott.essa Maria Susanna Rivetti)

Data - IL SEGRETARIO

30/07/2010 (Roberta Rossi)

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: auto;">ATTO</div>	AUTENTICAZIONE COPIE 	CODICE PRATICA commgh
PAGINA : 2		COD. ATTO : DELIBERAZIONE

SCHEMA N.NP/13518
DEL PROT. ANNO.....2010



REGIONE LIGURIA - Giunta Regionale
Dipartimento Salute e Servizi Sociali
Programmazione, Valutazione e Controllo - Settore

DELIBERA

DI ISTITUIRE presso la Regione Liguria la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con GH secondo quanto stabilito dalle determinazioni AIFA 22 settembre 2009 e 26 novembre 2009 alla " nota 39 ".

DI NOMINARE componenti della medesima i clinici sotto indicati:

- Prof. ssa Lorini Renata – Direttore Clinica Pediatrica Università di Genova IRCCS "G.Gaslini" con funzioni di Coordinatore
- Prof. Maghnie Mohamad – Responsabile del Centro Regionale di Endocrinologia IRCCS "G. Gaslini"
- Prof. Francesco Minuto – Direttore U.O. Endocrinologia, DIPIE – Azienda Ospedaliera San Martino e Cliniche universitarie convenzionate
- Prof. Amnon Cohen – Direttore S.C. di Pediatria e Neonatologia dell'Ospedale San Paolo di Savona
- Dott. ssa Del Monte Patrizia – Responsabile Servizio di Endocrinologia dell'Ospedale Galliera di Genova.
- Dott.ssa Rossella Rossi – Direttore Farmacia Ospedale Gaslini.

DI AFFIDARE alla commissione regionale i seguenti compiti:

- la valutazione e l'autorizzazione dei casi in conformità a quanto stabilito dalla "nota 39 ";
- il monitoraggio dei casi sottoposti a trattamento con riferimento all'appropriatezza prescrittiva, all'efficacia terapeutica, ai possibili effetti indesiderati nonché all'incidenza sulla spesa;
- l'individuazione degli interventi e delle misure correttive volte a garantire l'utilizzo appropriato delle terapie con GH;
- la definizione di raccomandazioni e/o linee guida da adottare sul territorio regionale.

DI STABILIRE che le funzioni di Segreteria vengano garantite dall'Agenzia Sanitaria Regionale.

DI DARE ATTO che la partecipazione alla commissione non dà diritto ad alcun compenso.

----- FINE TESTO -----

Si attesta la regolarità amministrativa, tecnica e contabile del presente atto.

Data - IL DIRIGENTE

(Dott. Giovanni Della Luna)

Data - IL DIRETTORE GENERALE

(Dott. Franco Bonanni)

Data - IL RESPONSABILE DEL PROCEDIMENTO

(Dott.essa Maria Susanna Rivetti)

Data - IL SEGRETARIO

30/07/2010 (Roberta Rossi)

ATTO	AUTENTICAZIONE COPIE	CODICE PRATICA
	commgh	
<p>PAGINA : 3</p> <p>COD. ATTO : DELIBERAZIONE</p>		

REGIONE LOMBARDIA

Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo

Gedeone Baraldo

Direzione Generale Sanità Regione Lombardia

La Commissione si è insediata in data 25 novembre 2010, a seguito di Istituzione con Decreto del Direttore Generale (DDG) Sanità Regione Lombardia n. 10.319 del 13 ottobre 2010 e come successivamente rinnovata il 23 febbraio 2011 con DDG Sanità n. 1.619.

Nel corso del 2009 e 2010 erano state tenute riunioni preparatorie del Gruppo di Lavoro composto dai referenti regionali storici, appartenenti ai Centri prescrittori di rilevanza regionale, sfociato poi nella più ampia Commissione, che vede rappresentati sia i Centri Pediatrici, sia i Centri per l'età adulta.

Finalità della Commissione

1. Definire le modalità di autorizzazione per:
 - a) il trattamento con rGH in soggetti *Small for Gestational Age* (SGA) in età pediatrica per 2 anni e la prosecuzione del trattamento dopo 2 anni di terapia, a seguito di verifica dei risultati clinici ottenuti nel periodo di trattamento;
 - b) il trattamento con GH in soggetti in età evolutiva con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I della Nota 39 e con normale secrezione di GH.
1. Collaborare con l'Istituto Superiore di Sanità in relazione al monitoraggio e alla sorveglianza epidemiologica mediante il Registro informatizzato dell'ormone della crescita;
2. Raccordare il Registro informatizzato dell'ormone della crescita con il Registro delle Malattie Rare;
3. Predisporre nuove Linee Guida per il corretto utilizzo dell'Ormone della crescita.

Premesse per il funzionamento della Commissione

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

Si è imposta pertanto la definizione dei due Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA) riguardanti la valutazione al trattamento:

1. di casi SGA (1-6)
2. di casi cosiddetti fuori Nota 39: bambini con bassa statura armonica, non sindromica e secrezione di GH nella norma (FN) (5-7).

Contestualmente sono stati predisposti i Modelli per la richiesta di Terapia e del Monitoraggio per i pazienti eletti (Allegato 1: PDTA per pazienti SGA; Allegato 2: PDTA per pazienti fuori Nota 39; Allegato 3: Moduli di richiesta alla commissione e monitoraggio).

Regolamento operativo

Sono state definite le seguenti modalità operative della Commissione.

La Commissione ha il compito di autorizzare il trattamento con rGH in soggetti SGA in età pediatrica per 2 anni; la prosecuzione del trattamento con rGH in soggetti SGA in età pediatrica dopo 2 anni di terapia, a seguito di verifica dei risultati clinici ottenuti nel periodo di trattamento; il trattamento con GH in soggetti in età evolutiva con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I della Nota 39 e con normale secrezione di GH.

Il numero minimo di componenti per la validità degli incontri della Commissione è di 10 componenti.

La Commissione decide a maggioranza dei componenti presenti ai singoli incontri (il componente con funzioni di segreteria, avendo una competenza esclusivamente amministrativa, non vota); in caso di parità prevale la decisione del Presidente; il componente che appartiene alla Struttura sanitaria che propone il caso da esaminare non vota per quel caso.

È opportuno prevedere la risposta entro trenta giorni dal ricevimento della richiesta.

Poiché l'applicativo per l'inserimento dei Piani Terapeutici nel Sistema Informativo Socio Sanitario (SISS) della Rete Regionale non è attualmente pronto (il sistema Malattie Rare migrerà integralmente nel SISS), si concorda, nelle more dell'attivazione del suddetto applicativo, di utilizzare il Piano Terapeutico cartaceo, anche in considerazione del modesto numero di pazienti che si ipotizza potranno richiedere l'intervento della Commissione regionale (circa 50 pz. all'anno).

La Commissione decide i casi SGA e FN in base ai parametri definiti nei due PDTA relativi.

L'Amministrazione Regionale trasmetterà i PDTA e i Modelli alle Strutture interessate affinché siano a conoscenza delle modalità definite per presentare i casi alla Commissione regionale.

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

I modelli di richiesta dovranno obbligatoriamente precisare che il medico proponente si assume la responsabilità della veridicità di quanto sottoscritto, ed è stato tenuto in stretta osservanza il PDTA.

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

Le richieste di sottoposizione di un caso alla Commissione:

- dovranno essere formalizzata con nota sottoscritta, redatta su carta intestata dell'Ospedale, indirizzata alla Commissione c/o la Direzione Generale (DG) Sanità, alla quale andrà allegata la scheda del paziente sottoscritta dal medico prescrittore, corredata della copia della curva di crescita;
- dovrà essere trasmessa via posta alla Commissione Regionale presso la DG Sanità, oppure via fax al n. 023936097, o altrimenti tramite posta certificata (le istanze pervenute solo via e-mail non possono essere protocollate).

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

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

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

La Segreteria della Commissione provvederà a trasmettere via e-mail a tutti i Componenti, in formato pdf, le richieste pervenute rese anonime, non trasmettendo la prima pagina del modello che contiene i dati personali, e oscurando altresì l'indicazione della Struttura proponente, con congruo anticipo rispetto alla seduta. Ciò al fine di consentire ai componenti lo studio dei casi.

I casi verranno comunque discussi e valutati durante le sedute della Commissione.

Dati

Nel corso del primo anno di attività della Commissione si sono svolte complessivamente 8 sedute: la prima il 25.11.2010, data dell'insediamento, e l'ultima in data 28.11.2011.

Dall'inizio delle attività sono pervenute complessivamente 43 richieste di trattamento con GH, prevalentemente per SGA, ai sensi della Nota AIFA 39.

Ne sono state approvate 30 e 5 sono state respinte, le restanti 8 sono state rinviate per completamento della fase istruttoria.

Composizione della Commissione

- Gedeone BARALDO, DG Sanità Regione Lombardia, Presidente Commissione; Federica Maria FALCONE, Segretario Commissione; Ida FORTINO, Dirigente Struttura Farmaceutica, Protesica e Dispositivi medici, UO Governo dei Servizi Sanitari Territoriali e Politiche di appropriatezza e controllo; Caterina TRIDICO, Marina MORGUTTI, UO Programmazione e Sviluppo Piani - DG Sanità Regione Lombardia;
- Paolo BECK PECCOZ, Claudia GIAVOLI, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico - Università degli Studi Milano;
- Paola LOLI, AO Ospedale Niguarda Milano;
- Luca BERNARDO, Silvia OMATI, AO Fatebenefratelli e Oftalmico Milano;
- Gian Vincenzo ZUCCOTTI, Laura GUAZZAROTTI, AO Ospedale L. Sacco MI - Università degli Studi Milano;
- Giuseppe CHIUMELLO, Giovanna WEBER, Gabriella POZZOBON, IRCCS San Raffaele MI - Università Vita e Salute;
- Alessandro SARTORIO, Nicoletta MARAZZI, IRCCS Istituto Auxologico Italiano;
- Fabio BUZI, Ospedale Pediatrico di Brescia - Università di Brescia;
- Andrea GIUSTINA, Teresa PORCELLI, UO Endocrinologia - AO Spedali Civili Brescia - Università di Brescia;
- Luciano BECCARIA, Laura GARINI, AO Ospedale di Lecco;
- Mauro BOZZOLA, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo Pavia - Università di Pavia;
- Luigi GARGANTINI, AO di Treviglio e Caravaggio;
- Alessandro SALVATONI, AO Varese - Università dell'Insubria;
- Silvano CELLA, Istituto di Farmacologia - Università degli Studi di Milano ;
- Mauro AGNELLO, ASL di Lodi;
- Patrizia BARDELLI, Pediatra - Milano - nominata da FIMP Lombardia.

Bibliografia

1. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height of Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics* 2009;124(3):e519 -e531.
2. Phillip M, Lebenthal Y, Lebl J, Zuckerman-Levin N, Korpai-Szczyrska M, Marques JS, Steensberg A, Jons K, Kappelgaard AM, Ibanez L. European Norditropin SGA Study Group. European multicentre study in children born small for gestational age with persistent short stature: comparison of continuous and discontinuous growth hormone treatment regimens. *Horm Res* 2009;71(1):52-9.
3. Gagliardi L *et al.* "Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale" *Riv Ital Pediatr* 1999;25:159-69.
4. Bertino *et al.* Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared With Other European Studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition*; 2010;51:353-61.
5. Cacciari E, Milani S *et al.* Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest.* 2006;29(7):581-93.
6. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty *Arch Dis Child* 1976;51(3):170-9.
7. Sartorio A, Buckler JMH, Marazzi N. *Crescere nel mondo: raccolta di Carte di Crescita* Milano: Leeds, Verbania; 2011.

ALLEGATO 1 - PDTA per pazienti SGA. Criteri di appropriatezza diagnostico-terapeutica in soggetti SGA

Criteri generali seguiti dalla Commissione

La commissione ha cercato di essere rispettosa delle indicazioni della Nota AIFA 39, cercando di fornire istruzioni precise per un corretto approccio terapeutico con GH biosintetico nei soggetti nati SGA, al fine di riservare la terapia ai pazienti che presentino la migliore risposta in termini accrescitivi.

Individuazione dei pazienti da trattare

L'obiettivo è stato prima di tutto quello rivolgersi ai pazienti SGA 'non sindromici', in quanto i risultati riportati in letteratura, riguardo alla terapia con GH biosintetico, derivano da studi effettuati su questo tipo di soggetti. Si è convenuto di considerare tra i pazienti trattabili i pazienti SGA affetti da sindrome di Siver-Russell per le evidenze presenti in letteratura e per il conseguente analogo comportamento tenuto da altre commissioni regionali.

Il trattamento con GH in pazienti SGA con patologia genetica (cromosomopatia o altra alterazione genetica specifica), dismorfologica e con ritardo mentale dovrà essere valutato dalla Commissione Regionale.

È stata dimostrata una migliore risposta terapeutica nei soggetti prepuberi; pertanto, per gli scarsi vantaggi prevedibili, il trattamento con GH non dovrebbe essere iniziato nei pazienti con segni di sviluppo puberale (telarca o volume testicolare) superiori allo stadio 2 di Tanner.

Esami da effettuare prima del trattamento

Al momento non sembrano esservi necessità di eseguire test per valutare la secrezione di GH prima del trattamento in soggetti con le caratteristiche di inclusione descritte.

Criteri di ingresso

Criteri clinici/auxologici

Secondo i criteri della Nota AIFA 39 (GU n. 238, 13 ottobre 2009) sono considerati nati piccoli per età gestazionale (*Small for Gestational Age*, SGA) i bambini/e con le seguenti caratteristiche:

- peso alla nascita nei nati singoli uguale o inferiore a -2 DS ($< 3^{\circ}$ centile) per l'età gestazionale (EG), basato sulle tabelle di Gagliardi (Tabella 1) (3) e comunque inferiore a 2500 gr. Per i soggetti SGA nati con età gestazionale inferiore a 26 settimane, si suggerisce di fare riferimento ai centili di Bertino (4).
- età al momento della proposta di somministrazione della terapia con GH uguale o superiore ai 4 anni;
- statura inferiore o uguale a $-2,5$ DS secondo le curve di Cacciari E (5) e velocità di crescita inferiore al 50° centile secondo le curve di Tanner (6).

Tabella 1. Cut-off (g) dei pesi alla nascita per età gestazionale (sec. Gagliardi)

Settimana	Maschio	Femmina
26	639	572
27	639	566
28	683	605
29	767	683
30	884	795
31	1.030	936
32	1.199	1.099
33	1.384	1.278
34	1.580	1.469
35	1.781	1.665
36	1.982	1.861
37	2.178	2.051
38	2.361	2.229
39	2.500	2.389
40	2.500	2.500
41	2.500	2.500
42	2.500	2.500

NB: Da valutare in futuro i nuovi percentili di Bertino (4) con deviazioni standard

Criteri biochimici/ormonali/strumentali

Il mancato inserimento di tali test tra gli esami da eseguire prima di una eventuale terapia lascia comunque libera scelta ai singoli centri di effettuare tali esami in particolare all'interno di programmi di ricerca.

Non necessario test da stimolo per GH.

Non necessaria RMN encefalo (salvo indicazione medica o sintomi).

Gli esami consigliati prima di iniziare la terapia sostitutiva con GH biosintetico sono:

Esami biochimici e ormonali

- emocromo con formula;
- OGTT + Insulinemia (tempo 0 e 120 min);
- IGF1 (opzionale IGFBP3);
- TSH, FT4;
- screening biochimico della celiachia negativo;

Se presenza di sovrappeso-obesità, insulinoresistenza, familiarità per T2DM, obesità, iperlipidemia, sindrome metabolica, gruppi etnici a rischio:

- assetto lipidico (colesterolo totale, HDL, trigliceridi)
- funzionalità epatica (AST, ALT)

Esami strumentali

- rx mano polso sinistro per valutazione età ossea;
- misurazione della pressione arteriosa.

Criteri genetici/biologia molecolare

In base al fenotipo valutare necessità di ulteriori indagini genetiche per evidenziare sindromi associate a dismaturità.

Criteri di esclusione

- parametri auxologici che non soddisfano la Nota AIFA 39 (stesse controindicazioni al trattamento nei GHD);
- note sindromiche (es. riconosciuta patologia genetica o dismorfologica, dimostrata cromosomopatia o alterazione genica specifica, ritardo mentale con note dismorfiche). Come indicato nei criteri generali si è deciso di considerare comunque tra i pazienti trattabili i pazienti SGA affetti da sindrome di Siver-Russell;
- patologia oncologica in atto;
- ridotta tolleranza glucidica;
- quadri genetici a rischio oncologico;
- stadio puberale (telarca o volume testicolare) superiore a 2 sec. Tanner.

Posologia del GH biosintetico da utilizzare

Al momento in letteratura esiste un'ampia variabilità di dosaggio consigliato (da 0,035 a 0,07 mg/kg/die, pari a 0,25 – 0,49 mg/kg/settimana). La decisione attuale è stata quella di consigliare un inizio prudente della terapia con i dosaggi riconosciuti idonei dall'EMEA 2003 (0,035mg/Kg/die o 0,25 mg/kg/settimana). Sia in USA sia in Francia, dove si ha maggior esperienza in merito, sono attivi protocolli che prevedono somministrazioni a dosi doppie i cui risultati sono ancora da verificare. Tale punto potrebbe nel tempo essere oggetto di verifica in relazione a nuovi risultati pubblicati, anche se sia per ragioni scientifiche che per l'impatto sulla spesa pubblica quello consigliato sembra l'approccio più adeguato.

Timing previsto del trattamento

Inizio del trattamento

Dopo i 4 anni di età (vedi criterio di inclusione).

Valutazione intermedia

È indicato un controllo semestrale presso il Centro prescrittore (vedi sezione "Monitoraggio periodico").

Al termine del primo anno da decidere l'eventuale adeguamento del dosaggio posologico in caso di ipo-responsività al trattamento sostitutivo, previa verifica della compliance terapeutica.

Prima rivalutazione da parte della Commissione Regionale dopo 2 anni di trattamento per il proseguimento del trattamento.

Fine del trattamento

Dalla letteratura si evince la necessità di proseguire la terapia fino al completamento dello sviluppo puberale per evitare il catch down staturale: pertanto la terapia andrà sospesa quando la velocità di crescita risulterà inferiore ai 2 cm/anno.

Modalità di trattamento

Schema di trattamento con GH biosintetico: 0,035mg/kg/die, pari a 0,25 mg/kg/settimana (su 7 giorni/sett) con somministrazione sottocutanea serale (sec. EMEA 2003) (7), con possibilità di aumentare fino a 0,05 mg /kg/die, pari a 0,35 mg/kg/settimana (su 7 giorni/sett), dopo il primo anno di terapia in caso di risposta insufficienti.

Indicatori di efficacia

I dati anamnestici/clinici che possono influenzare la risposta al trattamento e pertanto da prendere in considerazione sono:

- target genetico (EMEA 2003) (7): altezza del paziente inferiore al target genetico di almeno 1 SDS;
- età dello sviluppo puberale dei genitori;
- stadio puberale del paziente;
- malnutrizione;
- malattie croniche e farmaci con effetti negativi sull'accrescimento (es cortisonici, antitumorali);
- note sindromiche o malformative non ascrivibili a quadri complessi già esclusi nei criteri generali.

La risposta dopo il primo anno di trattamento risulta essere predittiva della statura definitiva, pertanto sono stati scelti indicatori di efficacia per verificarne la buona risposta terapeutica al termine dei 12 mesi (in caso di insuccesso la terapia dovrebbe essere interrotta o in alternativa dovrebbe essere aumentato dosaggio terapeutico). Indicatori predittivi sono: l'età, l'altezza, lo sviluppo puberale e il target genetico familiare al momento dell'inizio della terapia; è dibattuto se la posologia di GH utilizzata possa influire sulla risposta al trattamento (1, 2).

L'elenco degli indicatori che dimostrano l'effettiva efficacia della terapia è riportato in Tabella 2. Tali parametri vanno intesi come i criteri indispensabili per la prosecuzione o la sospensione della terapia.

Tabella 2. Indicatori che dimostrano l'effettiva efficacia della terapia

Indicatore	Timing di rilevazione	Obiettivo
Velocità di crescita (sec. Tanner)	12 mesi	Aumento + 0,5 SDS nel 1° anno di trattamento

Nei soggetti che non presentano un'adeguata risposta alla terapia in termini di accrescimento staturale/velocità di crescita secondo gli indicatori sopra riportati nei primi due 2 anni di somministrazione, il trattamento deve essere considerato inefficace e quindi sospeso.

Monitoraggio

Parametri clinici (valutare semestralmente):

- statura
- peso
- BMI
- pressione arteriosa
- stadio puberale
- velocità di crescita (sec. Tanner)

Parametri ematochimici/strumentali:

- Emocromo (6 mesi - 1 anno)
- IGF1 (6 mesi - 1 anno)
- Glicemia basale (6 mesi - 1 anno)
- Insulina basale (6 mesi - 1 anno)
- Calcolo HOMA o altri indici di IR (6 mesi - 1 anno)
- TSH/FT4 (1 anno)
- Rx mano polso sn per valutazione età ossea (dopo il primo anno di trattamento e successivamente a seconda del quadro clinico. Necessaria all'inizio e per decidere termine della terapia).

Esami opzionali (da valutare in base al singolo caso, alla disponibilità di esecuzione nel territorio e alla presenza di parametri di riferimento per età cronologica):

- Densitometria ossea, per valutazione mineralizzazione/composizione corporea (ogni due anni).
- Emoglobina glicata (semestrale).
- IGFBP3 annuale.

Visite di follow-up

Si consiglia di effettuare controlli specialistici secondo il seguente PTD (Tabella 3).

Tabella 3. Elenco delle visite da effettuare nel follow-up

Visita specialistica	Frequenza di esecuzione
Visita endocrinologica pediatrica ambulatoriale	6 mesi (prima visita dopo 3 mesi)

Individualizzare il follow-up per quadri di SGA sindromici.
Se presente: scoliosi dismetria arti (es. S. Silver Russell) follow-up ortopedico.

Ulteriori terapie da effettuare

- Terapie farmacologiche
- Trattamento con LHRH analogo solo ove previsto

Bibliografia

1. Maiorana A, Cianfarani S. Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height of Children Born Small for Gestational Age. *Pediatrics* 2009;124(3):e519-e531.
2. Phillip M, Lebenthal Y, Lebl J, Zuckerman-Levin N, Korpak-Szczyrska M, Marques JS, Steensberg A, Jons K, Kappelgaard AM, Ibanez L; European Norditropin SGA Study Group. European multicentre study in children born small for gestational age with persistent short stature: comparison of continuous and discontinuous growth hormone treatment regimens. *Horm Res* 2009;71(1):52-9.
3. L. Gagliardi *et al.* "Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della società italiana di neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale" *Riv Ital Pediatr (IJP)* 1999;25:159-69.
4. Bertino E *et al* Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared With Other European Studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2010;51(3):353-61.
5. Cacciari E, Milani S., *et al* Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006;29(7):581-93.
6. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51(3):170-9.

7. The European Agency for the Evaluation of Medicine Products Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) CPMP/3478/03, 26 June 2003. Disponibile all'indirizzo: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Norditropin_7_5/WC500013722.pdf; ultima consultazione 23/07/2012.

ALLEGATO 2 - PDTA per pazienti fuori Nota 39. Terapia con GH in bambini con bassa statura armonica, non sindromica e secrezione di GH nella norma

Introduzione

L'obiettivo è quello di valutare l'indicazione alla terapia e l'efficacia della terapia con GH in soggetti con bassa statura significativa armonica, non sindromica e secrezione di GH nella norma. Queste caratteristiche individuano in letteratura i soggetti con *Idiopathic Short Stature* (ISS).

Criteri clinici di inclusione

- statura inferiore o uguale a -3 SDS (secondo le curve di Cacciari) (1) oppure altezza uguale a -2,0 SDS (-2,5 SDS) (secondo la Comunicazione inviata alla Commissione Regionale Gh regione Lombardia da Chiumello G, Weber G, Pozzobon G. *Atti*, 28 nov. 2011) con velocità di crescita inferiore -1 DS, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità (secondo le curve di Tanner) (2)
- altezza del paziente inferiore al target genetico di almeno 1 SDS
- stadio puberale inferiore a Stadio 2 di Tanner (stadio B1 per le femmine, vol. testicolare <4 mL per i maschi)
- età ossea ritardata di almeno 1 anno rispetto all'età cronologica
- è importante valutare l'altezza in funzione dell'etnia e quindi per bambini non italiani è indicato l'uso delle rispettive carte nazionali di riferimento (ove disponibili), raccolte nel CD "Crescere nel mondo" (3).

Esami da eseguire prima della proposta di terapia sostitutiva con GH biosintetico

- anticorpi anti-transglutaminasi IgA, IgA totali sieriche
- TSH, FT4 (anticorpi anti TPO e anti TG se necessario)
- IGF-I
- test per valutazione di secrezione ipofisaria di GH (negativi per definizione)
- creatinina, azotemia, protidemia
- emocromo con formula
- OGTT + Insulinemia (tempo 0 e 120 min)
- studio del cariotipo nella femmina
- rx mano polso sn per valutazione età ossea

Criteri di esclusione

- valore di IGF1 > 1 SDS (75° pct)
- patologia oncologica in atto
- ridotta tolleranza glucidica
- quadri genetici a rischio oncologico (es. S. di Bloom, S. di Fanconi)
- presenza di altre patologie gravi sistemiche

Modalità di trattamento

Schema di trattamento con GH biosintetico:

- dosaggio iniziale di 0,03 mg/kg/die, con somministrazione sottocutanea giornaliera.

Follow-up previsto del trattamento

Valutazione intermedia

Sono indicati controlli semestrali presso il Centro prescrittore (vedi sezione “Monitoraggio periodico”).

È prevista una prima rivalutazione al termine del primo anno di terapia, e successivamente ogni 2 anni, da parte della Commissione Regionale.

In caso di ipo-responsività al trattamento (velocità di crescita < 0,5 SDS) la Commissione alla valutazione del 1° anno, deciderà l'eventuale adeguamento del dosaggio, previa verifica della *compliance* terapeutica, oppure la sospensione della terapia.

Fine del trattamento

Se la velocità di crescita è > 0,5 SDS la terapia verrà proseguita fino al completamento dello sviluppo puberale (per evitare il *catch down* staturale) finché la VC sia >2 cm/anno.

Monitoraggio periodico

Parametri clinici (visita endocrinologica semestrale):

- Visita generale
- Statura
- Peso
- Stadio puberale
- Velocità di crescita (sec. Tanner)

Parametri ematochimici/strumentali:

- Emocromo (ogni 6 mesi)
- IGF1 (ogni 6 mesi)
- Glicemia basale/HbA1c/insulina (ogni 6 mesi)
- Rx mano polso sn per valutazione età ossea (in base al quadro clinico e per decidere termine della terapia)

Indicatori di efficacia

Come indicatore dell'efficacia della terapia, e quindi della sua continuazione, deve essere considerata la velocità di crescita (Tabella 1).

Tabella 1. Indicatore di efficacia della terapia

Indicatore	Timing di rilevazione	Obiettivo
Velocità di crescita (sec. Tanner)	6 e 12 mesi	HV \geq 0,5 SDS nel 1° anno di trattamento

Bibliografia

1. Cacciari E, Milani S, *et al.* Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest* 2006;29(7):581-93.
2. Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child* 1976;51(3):170-9.
3. Sartorio A, Buckler JMH, Marazzi N. *Crescere nel mondo 2011: una raccolta di carte di crescita*. Milano: Energy editions; 2011.

ALLEGATO 3 - Moduli per richiesta alla Commissione e monitoraggio

Regione Lombardia
Commissione GH

Scheda Dati auxologici di Monitoraggio per soggetti trattati con GH

Identificazione cittadino	codice paziente _____
Codice Fiscale: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Cognome: _____	Nome: _____
Luogo nascita: _____	Data Nascita __/__/__
Residenza	
Indirizzo: _____	
Città: _____	PV: _____ CAP _____

Identificazione del prescrittore
Centro Prescrittore GH: _____
Medico proponente
Cognome Nome: _____
Telefono _____
Fax _____
Email _____
Firma: _____
Terapia con GH approvata per
<input type="checkbox"/> Protocollo SGA <input type="checkbox"/> Protocollo pazienti normale secrezione GH
<input type="checkbox"/> Altri casi (fuori Nota AIFA 39 – Fuori protocolli approvati)

Il Medico Responsabile sotto propria responsabilità attesta la veridicità di tutti i dati riportati nel documento	
Data: _____	Il Medico Proponente _____

I dati presenti in questa pagina saranno utilizzati a puri fini amministrativi. Per definizione i anagrafici e i dati del centro proponente non verranno resi noti ai membri della commissione.

Data inizio terapia	
Dose (mg/kg/sett)	
N° iniezioni /sett	
Dati auxologici basali (prima di inizio di terapia)	
Data	
età	
Stadio puberale	M P G
Peso (kg)	
Centile peso	
BMI	
Altezza (cm)	
Centile altezza	
HSDS	
Velocità crescita 1° anno (cm/anno)	
Centile velocità di crescita	
SDS velocità di crescita	
Età ossea (aa/mm)	
Dati dopo 1 anno di terapia	
Data	
età	
Stadio puberale	M P G
Peso (kg)	
Centile peso	
BMI	
Altezza (cm)	
Centile altezza	
HSDS	
Velocità crescita 1° anno (cm/anno)	
Centile velocità di crescita	
SDS velocità di crescita	
Età ossea (aa/mm)	

Complicanze:	<input type="checkbox"/> Nessuna <input type="checkbox"/> Descrivere
Dati dopo 2 anni di terapia	
Data	
età	
Stadio puberale	M P G
Peso (kg)	
Centile peso	
BMI	
Altezza (cm)	
Centile altezza	
HSDS	
Velocità crescita 1° anno (cm/anno)	
Centile velocità di crescita	
Età ossea (aa/mm)	
Complicanze:	<input type="checkbox"/> Nessuna <input type="checkbox"/> Descrivere

REGIONE MOLISE

Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica dell'ormone della crescita

Maurizio Gasperi
Università del Molise, Campobasso

La Commissione Regionale si è costituita con deliberazione di Giunta Regionale n. 448 del 7 maggio 2007. I cinque membri della Commissione, di cui uno con compito di coordinatore, sono stati scelti tenendo conto della necessità di rappresentare le aree mediche più direttamente interessate. Nominato anche come componente, il direttore della cattedra di endocrinologia della facoltà di Medicina dell'Università degli Studi del Molise.

La commissione si è insediata il 7 novembre del 2008 ed ha svolto regolarmente le proprie funzioni fino al giugno del 2010. Per tutta una serie di motivazioni la Commissione non si è più riunita fino al 9 novembre 2010.

In un primo momento la Commissione aveva valutato la possibilità, in attesa della messa a regime del registro nazionale, di istituire un registro regionale nel quale iniziare a far confluire i dati elaborati. Questa iniziativa non ha peraltro trovato attuazione.

Sul territorio regionale sono presenti un'unica ASREM e quattro UO di farmaceutica territoriale, preposte all'accoglimento dei piani terapeutici provenienti dai diversi centri di prescrizione operanti sul territorio.

Con Decreto Commissariale n. 60 del 6 settembre 2010 i Centri prescrittori sul territorio regionale sono stati ridotti a tre, di cui due a Campobasso, l'ospedale "Cardarelli" e il Poliambulatorio ASREM, e il terzo è collocato presso l'ambulatorio di endocrinologia dell'IRCCS Neuromed a Pozzilli (IS).

La Commissione, durante il periodo in cui si è regolarmente riunita, ha definito gli indirizzi operativi diretti a coordinare le diverse fasi e i diversi operatori coinvolti nella prescrizione/erogazione di GH. Da novembre 2011 la Commissione, in una nuova composizione, ha ripreso la propria attività regolarmente. Nella prossima riunione, prevista a gennaio prossimo, saranno esaminati i primi casi di SGA.

Si sottolinea l'esigenza di predisporre e avere a disposizione la modulistica per i piani terapeutici, uniforme su tutto il territorio nazionale.

REGIONE PIEMONTE

L'esperienza della Regione Piemonte: dieci anni di attività della Commissione Regionale GH

Aldo Ravaglia, Franco Cavallo, Giuseppe Migliaretti, Alberto Borraccino
Dipartimento di Sanità Pubblica e Microbiologia

La Commissione Regionale GH della Regione Piemonte nasce nel 1999, su nomina dell'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte. È inizialmente costituita da pochi componenti, 3 o 4 esperti endocrinologi dell'area pediatrica e dell'adulto, un coordinatore, un rappresentante dell'Università degli studi di Torino, un referente della Regione Piemonte e il presidente, scelto all'interno del gruppo dei clinici.

Da subito la commissione si configura come un gruppo multidisciplinare che al suo interno racchiude competenze cliniche, metodologiche e farmacologiche.

Dalla sua istituzione la commissione svolge compiti di verifica del rispetto dei criteri CUF, in seguito acquisiti dalla Nota 39 AIFA, e di valutazione di appropriatezza al trattamento.

Nei primi mesi di lavoro della commissione nasce l'esigenza di istituire uno strumento di monitoraggio dei pazienti sottoposti al trattamento con rhGH, il Registro. Il Registro GH della Regione Piemonte viene attivato nei primi mesi dell'anno 2000. Il registro riveste, nei primi anni, un ruolo prevalentemente tecnico (descrive entrate/uscite in terapia, consente la verifica del rispetto dei criteri della Nota 39), nel tempo però inizia ad assolvere compiti più complessi di natura scientifica, di management clinico e di gestione della spesa sanitaria.

Il monitoraggio dei dati raccolti dal registro GH, nel corso del decennio, ci ha permesso di valutare l'andamento della prevalenza e dell'incidenza dei trattamenti (Figura 1). Complessivamente sono stati trattati 2201 pazienti, di cui l'83,6% (n. 1841) in età pediatrica. Alla fine del 2011 risultano in trattamento 917 soggetti (673 bambini e 244 adulti).

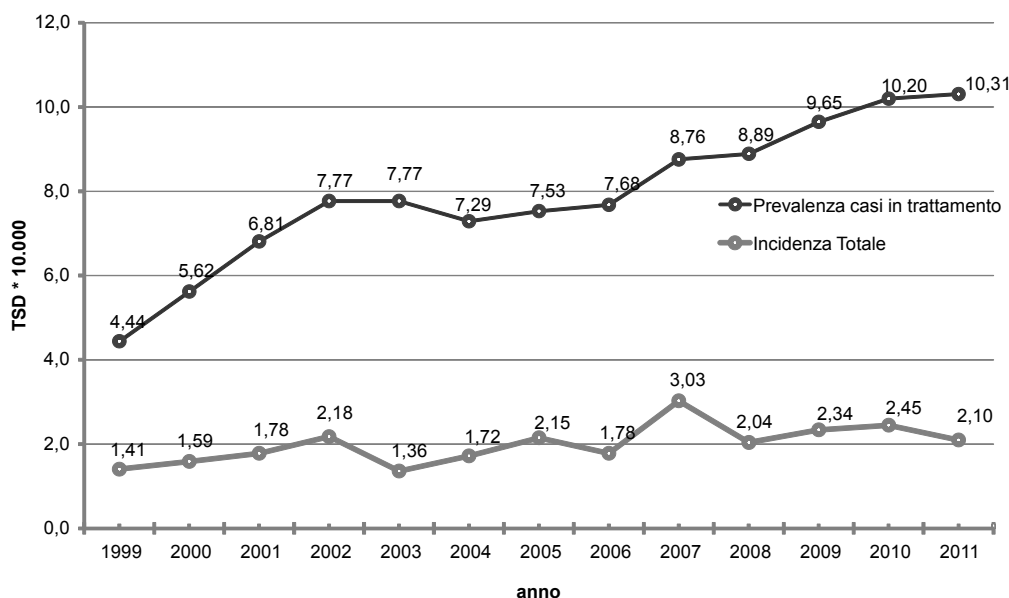


Figura 1. Stima dei tassi di prevalenza e incidenza dei pazienti trattati con rhGH in Piemonte, periodo 1999-2011. Fonte Registro GH della Regione Piemonte (tasso standardizzato *10-4)

In seguito agli aggiornamenti della Nota 39, a partire dall'anno 2004 la Commissione Regionale inizia a svolgere un compito di supervisione e di autorizzazione al trattamento di soggetti con grave deficit di crescita che pur presentano valori ormonali di GH nella norma.

Nel corso dei primi 7 anni di autorizzazioni la prevalenza dei pazienti autorizzati al trattamento dalla commissione si assesta a circa 1/10000 (Figura 2).

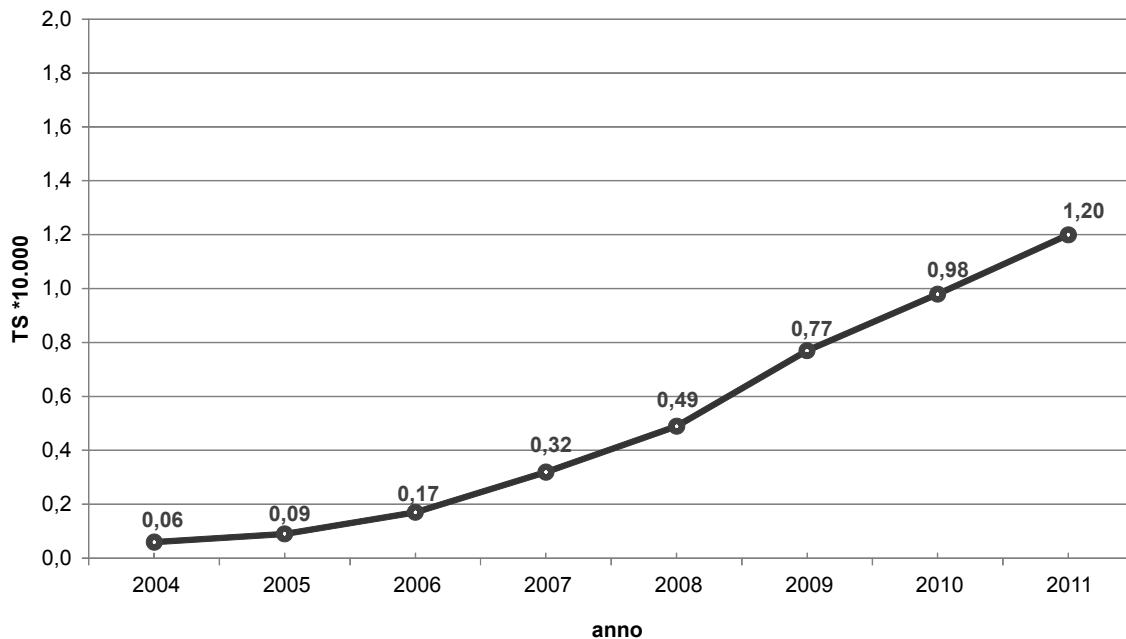


Figura 2. Stima dei tassi di prevalenza dei pazienti trattati con rhGH in Piemonte, autorizzati al trattamento dalla Commissione Regionale GH, periodo 2004-2011.
Fonte Registro GH della Regione Piemonte (tasso standardizzato $\cdot 10^{-4}$)

Tra questi pazienti non sono compresi i soggetti SGA, in quanto categoria a parte. L'età media dei soggetti autorizzati nell'intero periodo è di 9,7 anni; nel corso dell'anno 2011 sono stati complessivamente inseriti in terapia 21 soggetti. La proporzione di soggetti autorizzati dalla commissione sul totale delle richieste effettuate dai 12 centri prescrittori presenti in Regione Piemonte è complessivamente di circa l'80%. L'incidenza sulla spesa complessiva in ambito regionale costituisce circa il 12% dei circa 6 milioni e 500 mila euro dell'ultimo anno.

L'impiego del Registro GH come strumento di lavoro per la commissione ha portato ad una maggiore condivisione delle scelte diagnostiche terapeutiche e ha consentito una maggiore razionalizzazione dei trattamenti con rhGH.

Il Registro, al di là dei suoi compiti epidemiologico-descrittivi, ha posto le basi per un continuo confronto ed ha favorito la crescita culturale e il rinnovamento metodologico degli specialisti in endocrinologia pediatrica e dell'adulto. Attraverso i dati offerti dal registro, la commissione ha potuto affrontare problematiche complesse, quali l'incertezza diagnostica nei "casi difficili", ed ha contribuito ad uniformare e standardizzare i comportamenti.

La Commissione Regionale GH, dopo un decennio di attività, ritiene essenziale il contributo offerto dal registro nel monitoraggio della terapia con rhGH, in una prospettiva che porti ad una più attenta valutazione delle patologie che includono l'utilizzo del rhGH.

REGIONE PUGLIA

Commissione Regionale dell'ormone della crescita

Francesco Giorgino

Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Unità Operativa Complessa di Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Consorziale di Bari

L'Istituto Superiore di Sanità è incaricato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) della farmacovigilanza nazionale relativa alle prescrizioni di ormone della crescita attraverso lo strumento del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC). La terapia con ormone della crescita rientra, infatti, fra le prescrizioni per cui sono previste precise indicazioni diagnostiche che vengono periodicamente aggiornate come Note AIFA e attualmente è in vigore la Determinazione AIFA pubblicata in Gazzetta Ufficiale il 18 novembre 2010; nello specifico, la Nota 39 regola le prescrizioni di terapie a base di ormone della crescita e prevede che la prescrizione dell'ormone della crescita sia a carico del Servizio Sanitario Nazionale, su diagnosi e piano terapeutico di centri specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, e IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano.

L'Istituto Superiore di Sanità con nota del 1° settembre 2009 ha richiesto l'elenco aggiornato dei centri specializzati per la prescrizione dell'ormone della crescita sul territorio regionale, al fine di poter procedere all'attuazione delle procedure necessarie all'attribuzione delle credenziali di accesso alla piattaforma internet dell'RNAOC.

Con Delibera di Giunta Regionale della Regione Puglia del 28/12/2009 è stata istituita la Commissione Regionale per la Sorveglianza Epidemiologica e il Monitoraggio dell'Appropriatezza del Trattamento con Ormone della Crescita, nonché per la realizzazione del registro Regionale dell'Ormone della Crescita. La Commissione Regionale è costituita da:

- dott. Pietro LEOCI, Responsabile AP Ufficio Politiche del Farmaco RP;
- prof. Luciano CAVALLO, Professore Ordinario di Pediatria dell'Università di Bari, specialista endocrinologo dell'età evolutiva, AOU Policlinico di Bari;
- prof. Francesco GIORGINO, Professore Ordinario di Endocrinologia dell'Università di Bari, specialista endocrinologo dell'adulto, AOU Policlinico di Bari;
- dr. Nicola TOTA, Ospedale Miulli di Acquaviva delle Fonti (BA), specialista endocrinologo dell'adulto;
- dr.ssa Caterina MONTINARI, farmacista dirigente, Servizio di Farmacia Territoriale ASL LE;
- dr.ssa Beatrice LAPOLLA, farmacista dirigente, AReS Puglia Farmocovigilanza.

La Commissione si riunisce ogni 3 mesi. Le problematiche che la Commissione ha affrontato o che si propone di affrontare nell'immediato futuro sono: la definizione dei criteri per individuare i centri prescrittori; la qualità delle metodiche utilizzate per il dosaggio dell'IGF-I e la rimborsabilità del dosaggio; la distribuzione dei centri prescrittori sul territorio regionale; l'esame di situazioni territoriali specifiche con elevato numero di prescrizioni; la necessità di predisporre un registro informatico in grado di «generare» prescrizioni.

Ad alcuni di questi quesiti la suddetta Commissione ha già dato una risposta e con determina del dirigente del Servizio Programmazione Assistenza territoriale e Prevenzione n. 308 del 2 settembre 2011 sono stati individuati i centri in Puglia autorizzati alla prescrizione e alla somministrazione dell'ormone della crescita. Il provvedimento è pubblicato nel Bollettino della Regione Puglia n. 138 dell'8 settembre 2011.

Nel recente passato, è stato istituito il Registro degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RGH) nella ASL di Lecce (Area Nord), con le seguenti finalità: valutare la distribuzione e la frequenza della patologia, sorvegliare i trattamenti sul territorio acquisendo informazioni cliniche e farmacologiche (fruibili da medici ed economisti), valutare gli aspetti epidemiologici e farmaco-economici del trattamento con GH, fornire agli utenti abilitati la conoscenza della casistica nella popolazione della ASL e infine pianificare l'assistenza sanitaria. È stato quindi possibile gestire e monitorare l'intero processo previsto dalla normativa per la prescrizione dell'ormone della crescita (diagnosi, prescrizione e richiesta di farmaco, dispensazione e *web based*), raccogliere dati su apposite Schede Raccolta Dati informatizzate, raccogliere i report periodici forniti dai "Centri autorizzati al trattamento con Ormone della Crescita" nel territorio della ASL e inviati al Centro di Coordinamento Regionale e, infine, rendere disponibile e fruibile a tutti i Centri partecipanti gli aggiornamenti legislativi in merito all'ormone della crescita, i report semestrali prodotti dal Centro di Coordinamento e tutto il materiale informativo relativo al registro e al suo stato di avanzamento nonché la casistica raccolta. Al momento, nell'ambito della ASL di Lecce, Area Nord, è in corso un'analisi retrospettiva (dall'anno 2004) dei piani terapeutici relativi alle prescrizioni dell'ormone della crescita. Lo scopo dello studio è quello di valutare la conformità delle informazioni riportate nel piano terapeutico con quanto disposto dalla Nota AIFA 39, evidenziando eventuali anomalie prescrittive. Da questa analisi preliminare e in accordo con le evidenze ad oggi disponibili (esperienza francese, piemontese), è emersa la necessità di monitorare a livello locale la prescrizione e l'impiego dell'ormone della crescita, attraverso lo strumento del Registro Epidemiologico.

Tra le proposte della Commissione Regionale per la Sorveglianza Epidemiologica e il Monitoraggio dell'Appropriatezza del Trattamento con Ormone della Crescita della Regione Puglia vi sono:

- la revisione del piano terapeutico: annotazione della "posologia" in mg/kg di peso corporeo/die (ricordando che per i "disturbi della crescita in bambini/adolescenti con deficit di somatotropina è consigliata una dose pari a 0,025-0,035 mg/kg di peso corporeo/die fino al raggiungimento dell'altezza finale, mentre per gli altri deficit staturali può essere prescritta una dose superiore, comunque inferiore a 0,050 mg/kg di peso corporeo/die);
- l'analisi territoriale dei consumi dell'ormone somatotropo;
- la verifica dell'appropriatezza prescrittiva del piano terapeutico.

REGIONE SARDEGNA

Attività della Commissione per il monitoraggio dell'ormone della crescita della Regione Sardegna

Donatella Garau (a), Sandro Loche (b), Marcello Tidore (a)

(a) Servizio della medicina di base, specialistico, materno infantile, residenziale, riabilitativa e dell'assistenza farmaceutica, Direzione Generale della Sanità, Assessorato dell'Igiene Sanità e dell'Assistenza Sociale

(b) Servizio di Endocrinologia pediatrica PO Microcitemico ASL 8 Cagliari

La Commissione Regionale prevista dalla Nota AIFA 39 "Ormone della crescita" per il monitoraggio dei trattamenti è stata istituita nella Regione Sardegna nel 2008 con Determinazione n. 375 dell'11 giugno 2008 e successivamente modificata. La Commissione attuale è nominata con Determinazione n. 185 del 17 febbraio 2012 ed è composta da specialisti (Dott. Sandro Loche, Endocrinologia Pediatrica della ASL 8 Cagliari e Dott. Mario Palermo, Endocrinologia della ASL 1 Sassari) e funzionari del Servizio della medicina di base, specialistica, materno infantile, residenziale, riabilitativa e dell'assistenza farmaceutica dell'Assessorato dell'Igiene Sanità e dell'Assistenza Sociale (Dott.ssa Donatella Garau, Coordinatore Settore Assistenza Farmaceutica Area Farmacoclinica e Sig. Antonia Masala) che fornisce il necessario supporto organizzativo e operativo necessario per il regolare svolgimento della Commissione.

In Sardegna esistono 4 centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita, 2 a Cagliari e 2 a Sassari. Le richieste per l'autorizzazione all'inizio della terapia o alla prosecuzione vengono inviate alla commissione solitamente per posta elettronica. Non è stato predisposto un modulo specifico per la richiesta, ma è stato comunicato ai centri prescrittori, che le richieste devono pervenire corredate di tutti gli elementi utili alla commissione per la valutazione del caso.

La relazione clinica o scheda deve contenere le seguenti informazioni:

Nome e cognome

Data e luogo di nascita

Etnia (se non caucasica o in caso di adozione)

Statura di entrambi i genitori

Peso e lunghezza alla nascita

Peso e statura al momento dell'ultima visita (in cm e in SDS)

Velocità di crescita (se disponibile in cm e SDS)

Età ossea

Risposta del GH agli stimoli farmacologici (Picco)

IGF-I

IGFBP3 (se disponibile)

TSH

fT4

Cariotipo (se femmina)

Risultato dei test per la celiachia

Eventuali altri esami eseguiti e utili per un inquadramento del caso

La Commissione si riunisce ogni volta che ci sono richieste da esaminare e le richieste sono normalmente evase entro pochi giorni o settimane.

Dal 2008 la Commissione ha esaminato 33 richieste di autorizzazione al trattamento (Figura 1), di cui 31 hanno avuto esito positivo con autorizzazione al trattamento e due richieste non sono state accolte in quanto i pazienti non presentavano caratteristiche cliniche e biochimiche tali da ritenere appropriato ed efficace il trattamento con ormone della crescita secondo le evidenze scientifiche attualmente disponibili.

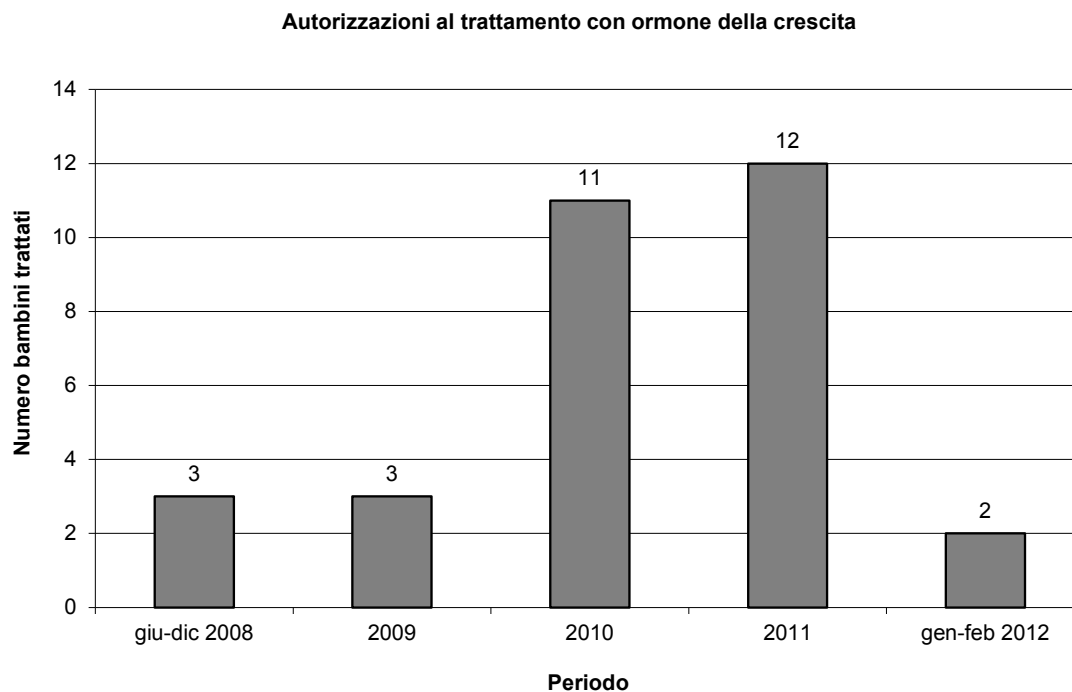


Figura 1. Numero di trattamenti autorizzati dalla Commissione per il monitoraggio dei trattamenti con ormone della crescita

Relativamente alle diagnosi, da giugno 2008 a febbraio 2012, è stato autorizzato il trattamento con somatropina per 8 bambini con grave ipoevolutismo con normale secrezione di GH, 1 bambino con bassa statura da deficit di GH proveniente da altra Regione e 22 bambini nati piccoli per età gestazionale.

REGIONE SICILIA

Commissione Regionale dell'ormone della crescita

Rosalia Traina

Assessorato alla Salute, Regione Sicilia, Palermo

In Sicilia la Commissione dell'ormone della Crescita è stata istituita con DA n. 1532 del 2009.

La composizione della Commissione è la seguente:

- Presidente: Dott. Maurizio Guizzardi, Dirigente Generale del Dipartimento per la Pianificazione Strategica (con possibilità di delega);
- Componenti: Dott. Girolamo D'Azzò, UOC. di endocrinologia AO ospedali Riuniti Villa Sofia Cervello (Pa); Prof. Filippo De Luca, UOC. di Clinica Pediatrica AOUP "G. Martino" (Me); Dott. Costantino Sipione, Servizio Diabetologia/Stati Disendocrini AO Cannizzaro (Ct); Dott. Rosalia Traina, Responsabile del Servizio 7 Farmaceutica (quale delegata del Presidente).

Le funzioni di Segreteria della Commissione sono svolte dal Dott. Pasquale Cananzi e dalla Dott.ssa Silvana Mansueto del Centro Regionale di Farmacovigilanza – Servizio 7 Farmaceutica dell'Assessorato della Salute.

Compito della Commissione è la valutazione delle prescrizioni di medicinali a base di ormone somatotropo, da parte dei Centri autorizzati, per indicazioni al di fuori della Nota AIFA 39 e per eventuali ulteriori indicazioni che prevedano il parere della Commissione Regionale dell'Ormone della Crescita.

Per la validità del parere è necessaria la maggioranza assoluta dei Componenti.

Al fine di uniformare le richieste di autorizzazione al trattamento con ormone somatotropo ed esclusivamente per quelle che necessitano di preventiva autorizzazione della Commissione regionale dell'Ormone della Crescita sono stati adottati due modelli di piano terapeutico:

- *Modello A: da autorizzare per la prima richiesta di autorizzazione;*
- *Modello B: da utilizzare per i soggetti già in trattamento.*

Le richieste sono inoltrate alla Segreteria per fax o mail.

In Sicilia i Centri per la diagnosi e prescrizione di medicinali a base di ormone somatotropo sono dieci: 3 a Palermo, 3 a Messina, 3 a Catania e 1 ad Enna.

Questa procedura garantisce celerità e appropriatezza e inoltre permette un costante monitoraggio delle prescrizioni al di fuori della Nota AIFA 39.

Si riassumono nel grafico sottostante (Figura 1) le richieste esaminate suddivise per patologia, relativa al periodo 28 ottobre 2009 -31 agosto 2010.

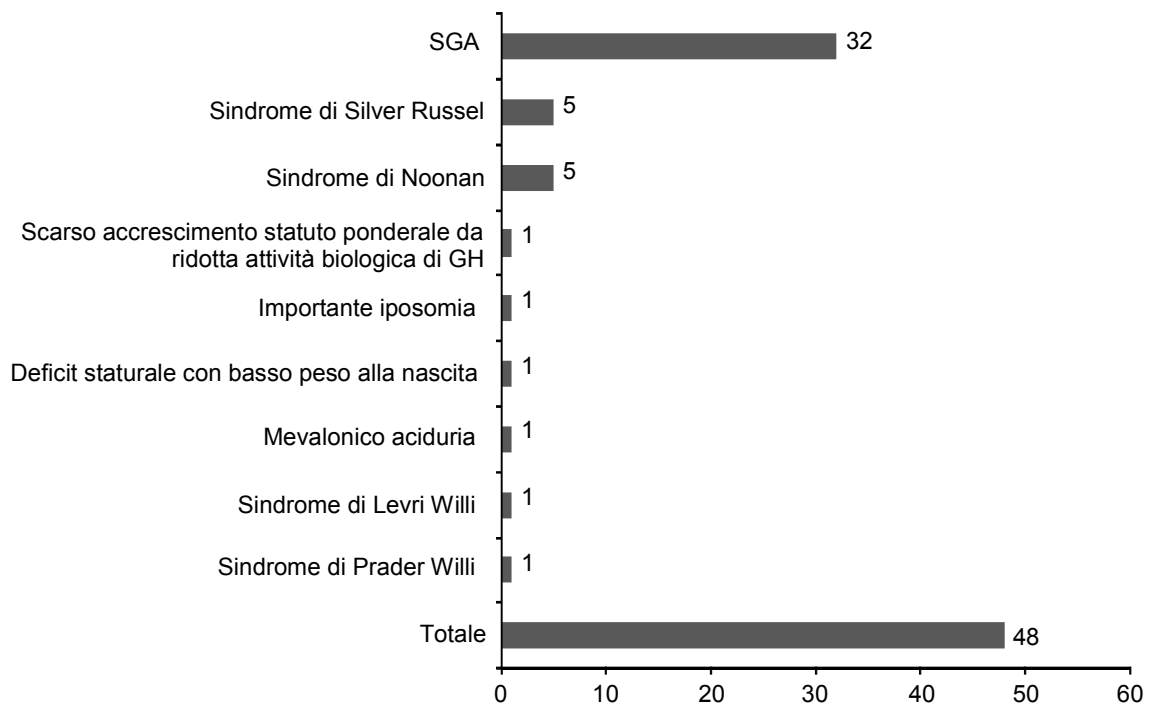


Figura 1. Richieste esaminate nel periodo 28 ottobre 2009-31 agosto 2010 (suddivise per patologie)

REGIONE TOSCANA

Commissione Regionale dell'ormone della crescita

Giuseppe Saggese

Rappresentante Regione Toscana, Centro Regionale di Endocrinologia Pediatrica, Clinica Pediatrica
Università di Pisa

Casi fuori Nota 39 valutati

Nella Tabella 1 e nella Figura 1 sono riportati i casi valutati dalla “Commissione preposta alla valutazione e alla autorizzazione della terapia nonché della sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell’appropriatezza del trattamento con GH” della Regione Toscana, negli anni 2007-2011, che si riferiscono alle autorizzazioni dei trattamenti fuori Nota 39. Il maggior numero dei trattamenti riguarda i soggetti con “grave auxopatia”, in alcuni casi nell’ambito di una sindrome genetica o con inizio “inappropriato” dello sviluppo puberale. Si tratta di casi che presentavano statura molto ridotta ($< -2,5$ DS) e/o velocità di crescita patologica ($< -1, 1,5$ DS) pur avendo normali risposte ai test di stimolo. Il secondo gruppo in ordine di numero di autorizzazioni rilasciate dalla Commissione, riguarda i soggetti nati SGA, che rientrano nei casi fuori Nota 39 sino al 26 novembre 2009, data della determinazione con cui è stata modificata la Nota AIFA 39 che ha previsto il trattamento con GH per i bambini SGA (previa verifica e autorizzazione da parte della Commissione Regionale). Nel periodo 2009 – 2011, infatti, la Commissione ha valutato e autorizzato il trattamento per altri (n. 17) casi SGA, che, come osservato non rientravano più nei casi fuori Nota 39. Un altro gruppo (n. 4 casi) ha riguardato bambini di bassa statura con deficit del gene SHOX per i quali è prevista la rimborsabilità secondo quanto previsto dalla Commissione Tecnico Scientifica, inserita dall’AIFA sulla Gazzetta Ufficiale del 21/02/2011. Infine, 4 casi hanno riguardato un deficit di attività biologica del GH e 2 casi rientravano in un quadro di panipopituitarismo neonatale e un caso rientrava nella disfunzione neuro-secretoria dell’ipofisi.

Tabella 1. Autorizzazioni fuori Nota 39 (anni 2007-2011). Regione Toscana

Tipologia di bassa statura	N.	%
Grave auxopatia	12	30
SGA (2007-2009)	8	20
Grave auxopatia e sindrome genetica	5	13
Grave auxopatia e spurt puberale	4	10
Aploinsufficienza del gene SHOX	4	10
Deficit di attività biologica del GH	4	10
Panipopituitarismo neonatale	2	5
Disfunzione neuro-secretoria dell’ipofisi	1	2
TOTALE	40	100

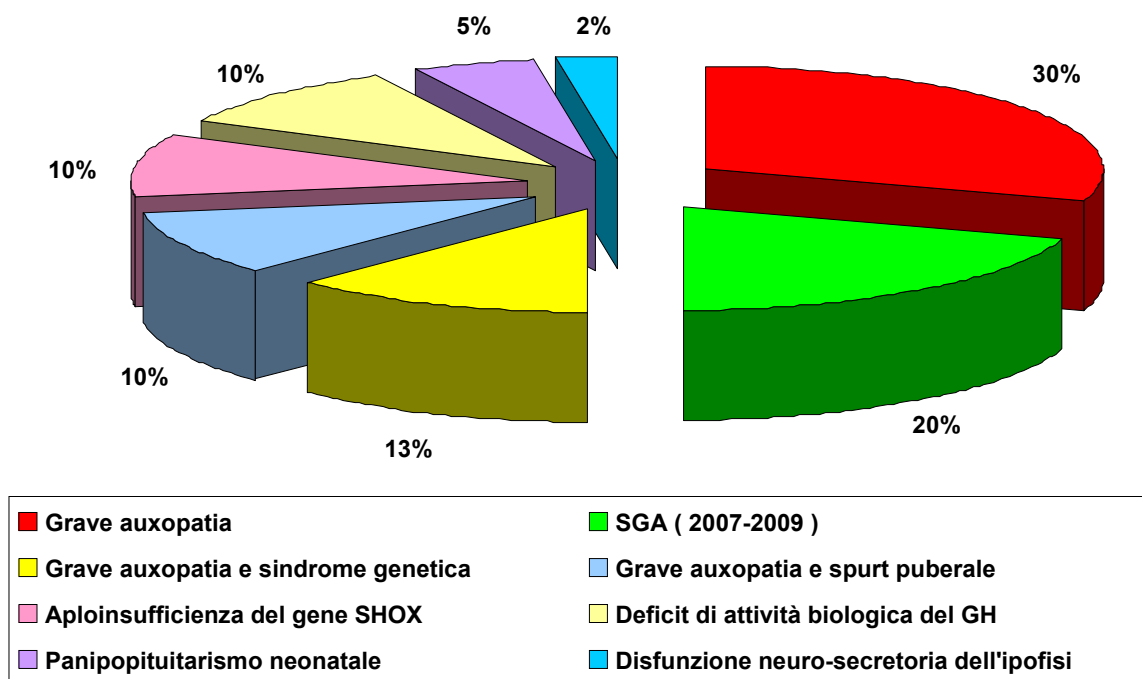


Figura 1. Autorizzazioni fuori Nota 39 (anni 2007-2011). Regione Toscana

Modalità operative della Commissione

La Commissione istituita con Delibera della Giunta Regionale n. 1246 del 19 dicembre 2005, si riunisce regolarmente con cadenza bimestrale. I casi fuori Nota 39 vengono valutati e discussi nei loro vari aspetti clinici e di laboratorio. Una volta autorizzato il trattamento, vengono contemporaneamente decisi i tempi di una rivalutazione per verificare l'efficacia del trattamento e l'eventuale prosecuzione dello stesso. Per i bambini nati SGA il trattamento viene concesso per 2 anni previa verifica e successiva nuova autorizzazione da parte della Commissione. Negli altri casi, il trattamento viene autorizzato generalmente per un anno. Anche in questi ultimi casi, dopo un anno di terapia, viene rivalutato il caso e decisa l'eventuale prosecuzione della terapia. In alcuni casi, il trattamento è stato sospeso dopo il primo anno.

Osservazioni

In Toscana è in fase di attivazione il Registro Regionale. Inoltre i Centri prescrittori dovranno aderire in più ampia misura al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita. È auspicabile che la Regione Toscana, in armonia con quanto già effettuato da altre Regioni, proceda ad una riduzione dell'elevato numero (n. 25) dei Centri prescrittori, molti dei quali seguono un numero esiguo di casi.

REGIONE UMBRIA

Commissione Regionale dell'ormone della crescita

Daniela Galeazzi

Coordinatrice della Commissione di endocrinologia pediatrica della Rete Materno Infantile e per l'Età Evolutiva

La regione Umbria è tra le più piccole sia dal punto di vista geografico che per popolazione (dati ISTAT al 1° gennaio 2011: abitanti 906.488 con 7933 nuovi nati) (1); il territorio è suddiviso in 4 ASL e sono presenti 2 Aziende Sanitarie Ospedaliere: Terni e Perugia. I Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita sono 3 per l'età pediatrica e 2 per l'età adulta, le cui sedi sono nelle due Aziende Sanitarie Ospedaliere e nella sede ASL di Foligno.

In tale contesto socio-geografico, l'organizzazione attuata dalla Regione per l'erogazione dei servizi sanitari ha comportato la costituzione delle reti tra cui la Rete Materno Infantile e per l'Età Evolutiva (Rete MIEE) (Direttore Prof. Giuseppe Castellucci), che è stata tra le prime ad essere istituita nell'aprile 2009 (2).

Successivamente (luglio 2009), la rete MIEE si è organizzata in commissioni della specialità pediatrica di cui fa parte la Commissione di endocrinologia pediatrica, che ha il fine di promuovere e garantire l'integrazione, l'interazione, la cooperazione e la collaborazione fra i servizi sanitari, per erogare prestazioni sanitarie omogenee e integrate nell'ambito della endocrinologia pediatrica sul territorio regionale.

Il terzo passaggio fondamentale è stato, nel novembre 2009, l'istituzione della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (Commissione Regionale-GH), (3) i cui compiti affidati sono stati esplicitamente definiti e descritti in:

- autorizzare l'uso dell'ormone in età pediatrica secondo Nota AIFA 39;
- promuovere la compilazione del Registro Nazionale dell'Ormone della Crescita;
- valutare l'appropriatezza d'uso dell'ormone utilizzando nelle more i dati disponibili a livello regionale nel rispetto della normativa a tutela della privacy.

La Commissione Regionale-GH è composta dai rappresentanti di tutti i centri prescrittori, dal coordinatore della Commissione di endocrinologia pediatrica, dal presidente della rete MIEE, dal Commissario della Regione Umbria e da 2 dei rappresentanti provinciali della pediatria di libera scelta (Figura 1).

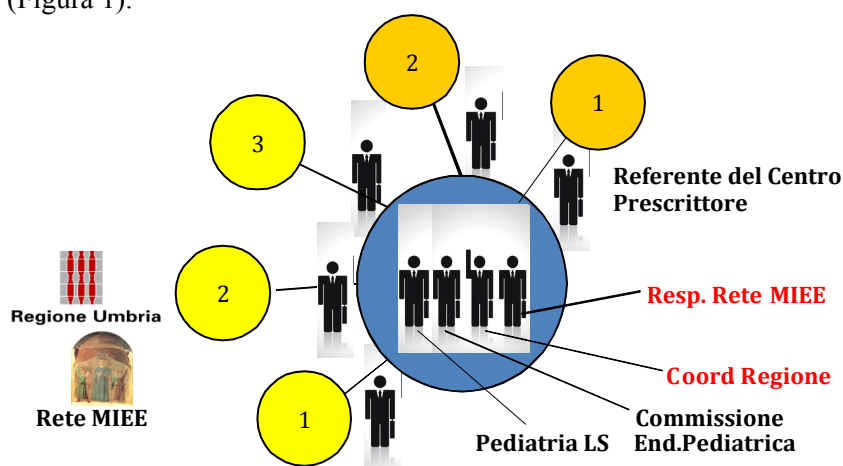


Figura 1. Composizione della Commissione Regionale-GH

Procedura autorizzativa

1. La segnalazione del caso da esaminare è effettuata dal Centro prescrittore autorizzato, inviando alla Segreteria della Commissione un format preposto, debitamente compilato nel rispetto della privacy, unitamente al Piano Terapeutico. Ulteriore documentazione clinica, qualora ritenuta necessaria all'esame del caso, potrà essere prodotta dal Referente del Centro prescrittore proponente direttamente in sede di riunione della Commissione.
2. La Commissione viene convocata per riunirsi ed esprimere il parere entro i 30 giorni successivi alla ricezione della domanda.

Il parere espresso dalla Commissione verrà comunicato dalla Segreteria al Centro prescrittore proponente e, per opportuna conoscenza, al Coordinamento della Rete Regionale Materno infantile e dell'Età evolutiva.

Nel caso di prescrizioni di GH a bambini SGA residenti in Umbria effettuate da Centri autorizzati di altre Regioni, la richiesta di verifica e autorizzazione al trattamento da parte della Commissione è effettuata dal Pediatra di Libera Scelta del bambino che, ugualmente, provvederà a compilare il format preposto. In tal caso il parere espresso dalla Commissione verrà comunicato al Pediatra stesso.

L'autorizzazione rilasciata dalla Commissione, valevole due anni, è requisito necessario per l'accesso al trattamento con GH, ai sensi della Nota AIFA 39. Pertanto, il Centro prescrittore proponente provvederà ad inviarla, unitamente al Piano Terapeutico, al Pediatra di Libera Scelta e al Servizio Farmaceutico della ASL di residenza del bambino (Figura 2).

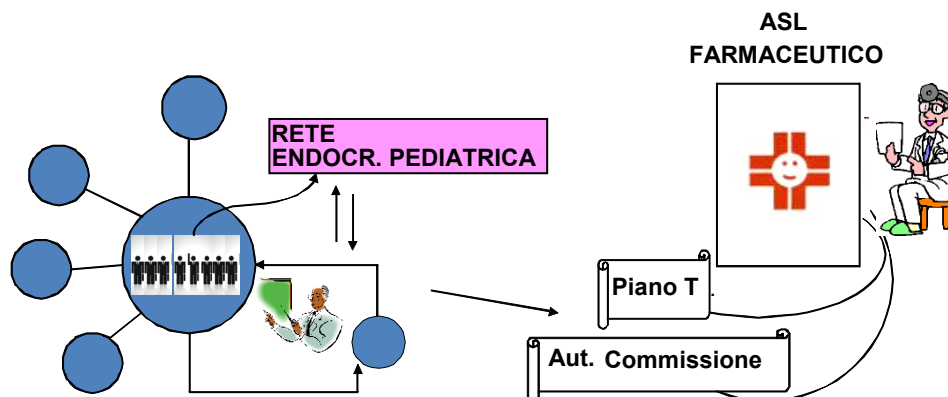


Figura 2. Prescrizione piano terapeutico regionale

Nel caso di bambini afferenti a Centri di altre Regioni, l'autorizzazione della Commissione, unitamente al Piano Terapeutico, verrà inviata al Servizio Farmaceutico dal Pediatra di Libera Scelta".

Attività svolta della Commissione nel biennio 2009-11

La Commissione GH ha esaminato 11 casi proposti, di cui 10 sono stati autorizzati al trattamento.

Di questi: 8 trattamenti sono relativi a soggetti nati SGA di età maggiore di 4 anni ed 1 relativo a nato SGA con età inferiore a 4 anni. Fuori Nota 39 è stato autorizzato 1 soggetto di

bassa statura gravemente patologica, senza deficit dell'asse GH-IGF1 dimostrato. 1 caso è stato rinviato a consulto specialistico per un più lungo periodo di osservazione e studio.

La Regione Umbria partecipa alla compilazione del Registro Nazionale dell'ISS.

Bibliografia

1. ISTAT. Statistiche demografiche. "Popolazione residente al 1 Gennaio 2011 per età, sesso e stato civile. Regione: Umbria". Roma: ISTAT; 2011.
2. Regione Umbria. DGR N. 1662 DEL 01/12/2008 "Disposizioni generali per i coordinamenti regionali delle reti per l'erogazione delle prestazioni sanitarie. Disponibile all'indirizzo: http://www.reteoncologicaumbria.org/dmdocuments/ATTO_DGR_Linee%20di%20indirizzo%20Rete%20Oncologica%5B1%5D.pdf; ultima consultazione 20/07/2012.

REGIONE VENETO

Commissione Regionale dell'ormone della crescita

Nella Augusta Greggio

UO di Endocrinologia Pediatrica e Adolescentologia - DAI di Pediatria Azienda Ospedaliera - Università di Padova

Nella Regione Veneto è presente dal 2008 la Commissione Regionale che si occupa della sorveglianza epidemiologica e del monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH. La mancanza di dati italiani sui consumi di somatotropina ci ha indotti ad utilizzare la fonte IMS Health (*IMS is the leading provider of information services for the healthcare industry, covering markets in 100+ countries around the world*) per ottenere una stima, sebbene approssimativa, delle vendite dell'ormone GH nelle varie regioni italiane.

Secondo i dati IMS del 2009 e del 2010, pur con i limiti statistici di questa fonte, la Regione Veneto rappresenta la regione italiana più virtuosa per quanto concerne il consumo in milligrammi di somatotropina per 100 individui della corrispondente popolazione generale (vedi dati delle Figure 1-4).

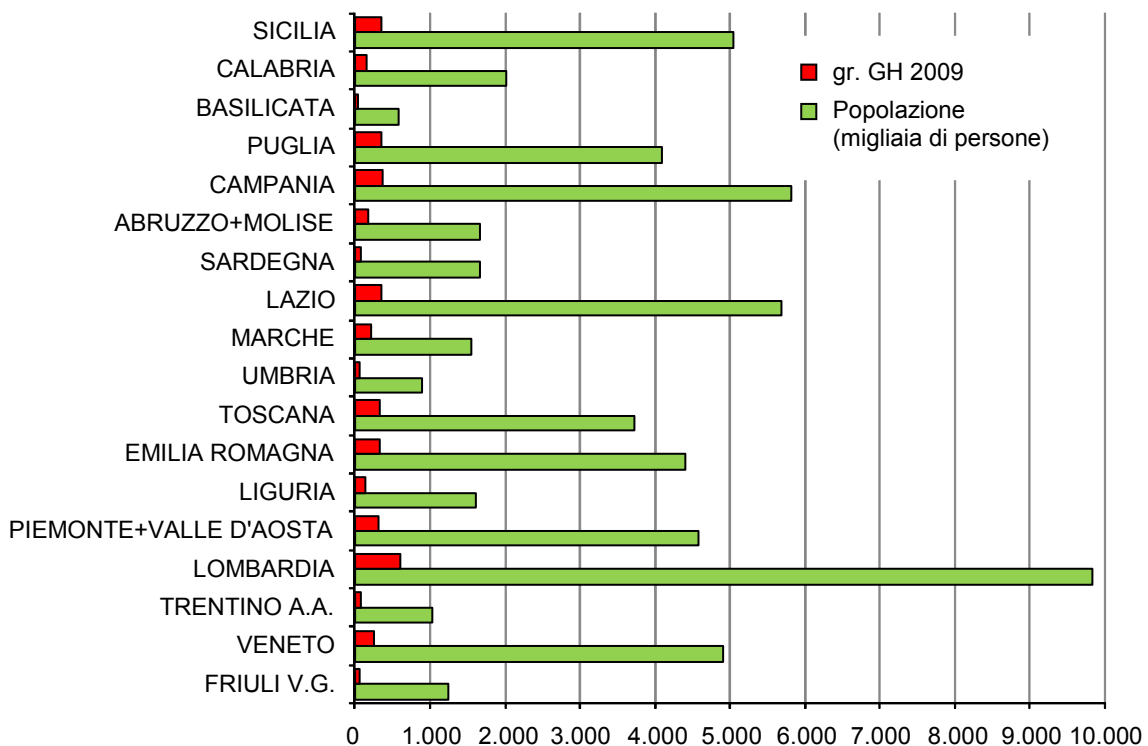


Figura 1. Grammi di GH vs Popolazione (migliaia). Dati 2009. Elaborazione su dati IMS HEALT

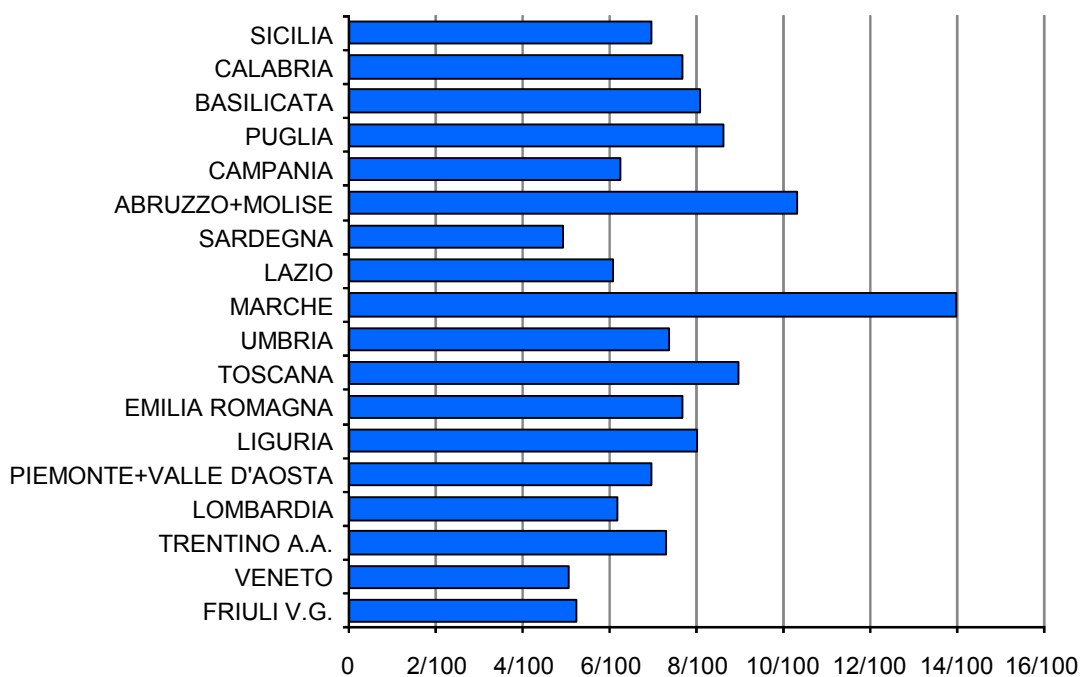


Figura 2. Rapporto mg GH/popolazione. Dati 2009. Dato espresso in mg di GH per 100 persone. Elaborazione su dati IMS HEALT

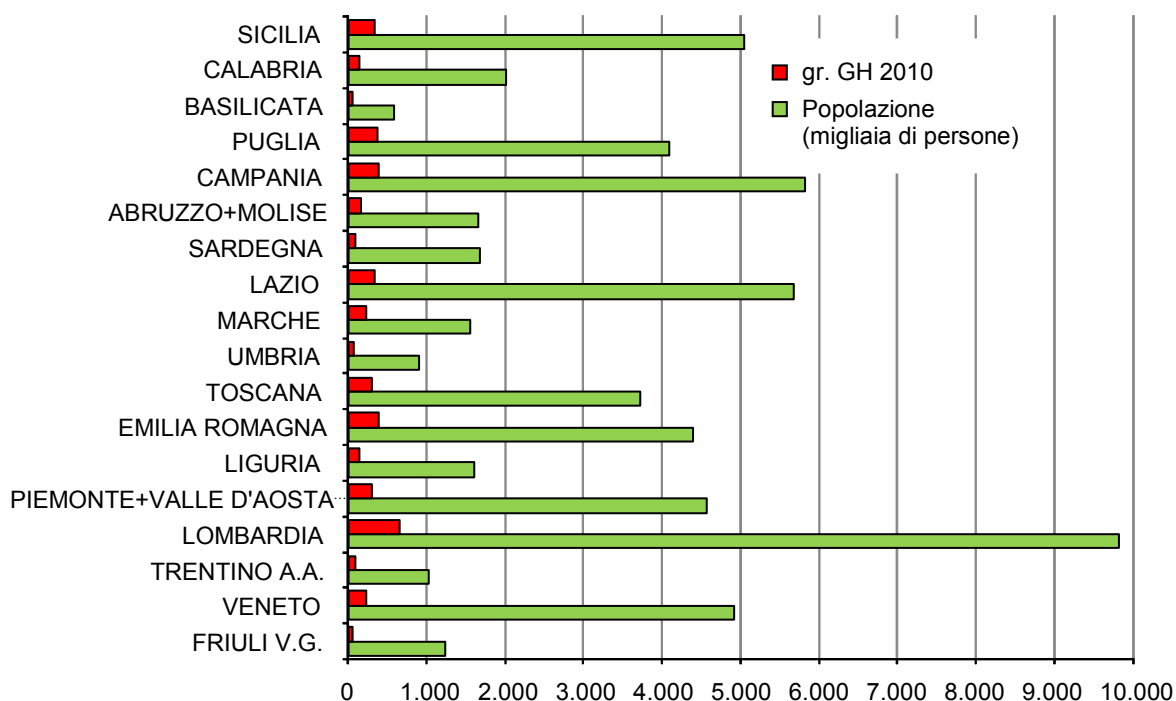


Figura 3. Grammi di GH vs Popolazione (migliaia). Dati 2010. Elaborazione su dati IMS HEALT

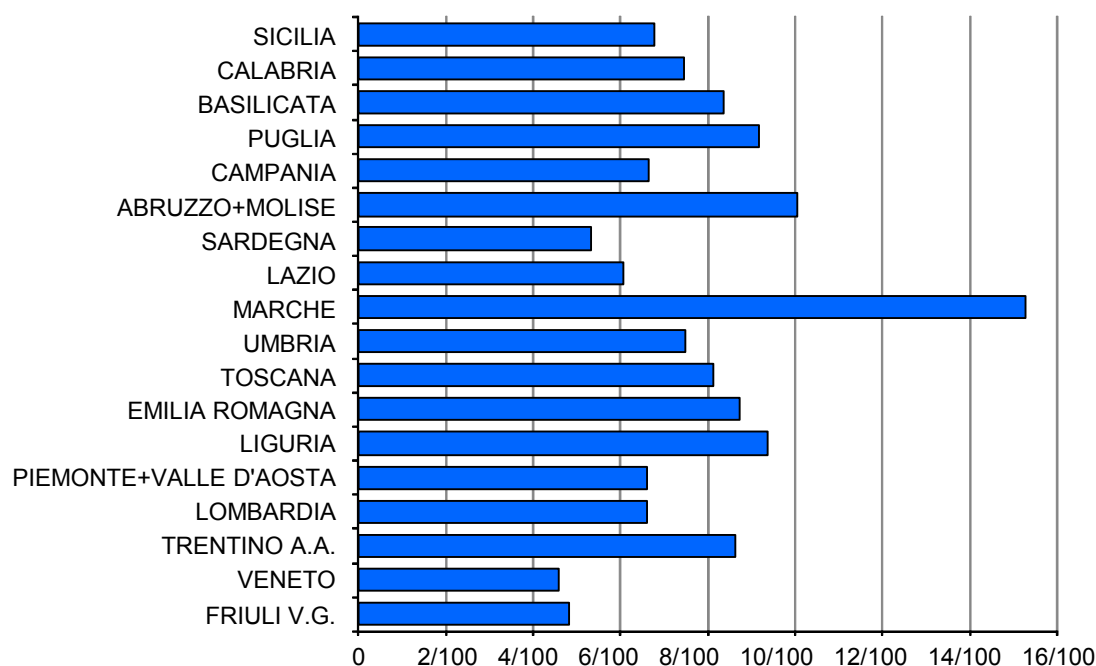


Figura 4. Rapporto mg GH/popolazione. Dati 2010. Dato espresso in mg di GH per 100 persone. Elaborazione su dati IMS HEALT

Questi risultati si sono raggiunti grazie ad una serie di interventi:

- 1) Favorendo la distribuzione diretta/ospedaliera, limitando ove possibile quella attraverso le farmacie convenzionate, con il risultato di ottenere più del 70% di erogazione diretta. Nella Tabella 1 sono rappresentati i dati del numero di confezioni e di relativa spesa nel primo semestre del 2011.
- 2) Limitando il numero di centri preposti alla prescrizione di somatropina (3 pediatrici e 8 adulti, per i quali è prevista una ulteriore riduzione); un numero limitato di centri con personale specializzato garantisce una omogeneità di diagnosi e una maggiore appropriatezza di terapia, unita ad una scelta ottimale della specialità e del relativo “device”, per corrispondere alle caratteristiche del bambino e della famiglia.
- 3) Rendendo realmente operativa la Commissione Regionale GH preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell’appropriatezza del trattamento con GH; la sola istituzione della Commissione prevista dalla Nota 39 AIFA non è sufficiente a garantire questi risultati.

Tabella 1. Consumi delle specialità contenenti somatropina nella Regione Veneto I semestre 2011

Fonti	N. confezioni (%)		Spesa netta in euro (%)	
Convenzionata - Fonte: SFERA	951	(5,4)	178.008	(5,96)
Distrib. Diretta - Fonte: DWH	11.665	(66,2)	2.071.380	(69,34)
DPC - Fonte: DWH	4.756	(26,99)	697.96	(23,36)
Ospedaliera - Fonte: DWH	249	(1,4)	39.830	(1,33)
Totale	17.621		2.987.183	

APPENDICE

Manuale operativo della scheda di segnalazione

Versione web 1.8.1

Flavia Pricci
Istituto Superiore di Sanità, Roma



Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita

Responsabile: Flavia Pricci
Segr.: Tel 06 49902413
e-mail: rnaoc@iss.it
<http://www.iss.it/rnoc/index.php>

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è operativo presso l'Istituto Superiore di Sanità sulla base di un DM del 29 novembre 1993, che ha introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone somatotropo, al fine di evitare che un uso incontrollato delle stesse potesse determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse. Negli anni successivi, il Ministero della Salute ha dato incarico alla Commissione Unica del Farmaco (CUF) di classificare i medicinali autorizzati all'immissione in commercio, per l'individuazione di quelli che possono essere erogati a totale o parziale carico del Servizio Sanitario Nazionale. Queste disposizioni vengono periodicamente aggiornate e attualmente è in vigore la Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n.270 del 18 novembre 2010, che con la Nota 39 indica la limitazione di prescrivibilità, i criteri diagnostici e le avvertenze alla prescrizione della terapia con ormone della crescita. La Nota 39 ribadisce, inoltre, l'incarico all'Istituto Superiore di Sanità della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato, cui abbiano accesso i centri clinici e gli organismi di controllo regionali.

La scheda di segnalazione web consente l'inserimento dei dati relativi alle prescrizioni di terapie a base di ormone della crescita da parte dei centri specializzati autorizzati e ne consente la visione alle Regioni. Tale scheda è stata formulata, sulla base della normativa in corso, dal gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità, costituito da Flavia Pricci, Elvira Agazio e Cristina Fazzini del Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze e da Paolo Roazzi e Fabio Maccari del Servizio Elaborazione Dati-Settore Informatico. L'elaborazione della scheda si è avvalsa della consulenza della Commissione Regionale GH del Piemonte, in particolare di Franco Cavallo, Alberto Borraccino e Aldo Ravaglia, e di un gruppo di esperti clinici, Giuseppe Saggese, Alessandro Cicognani, Sergio Bernasconi, Fabio Buzi, Gianni Bona, Ennio Martino, Gaetano Lombardi, Ezio Ghigo, Claudio Panunzi e Marco Cappa, individuati dalle società scientifiche che raccolgono i medici specialisti coinvolti in tale problematica. Questo *panel* ha compreso anche colleghi dell'ISS che collaborano con il Registro Nazionale, Pietro Pani e Marina Maggini, e un responsabile del settore di farmacovigilanza dell'AIFA, Francesca Renda.

A tutti va il nostro sentito ringraziamento.

INFORMAZIONI GENERALI

Obiettivo di questo manuale è di presentare la struttura dell'applicativo e illustrarne le caratteristiche principali.

La scheda web è lo strumento per segnalare le **prescrizioni** di terapia a base di ormone somatotropo all'RNAOC. Le informazioni inviate sono archiviate e utilizzate per l'esercizio della farmacovigilanza a livello nazionale e messe a disposizione delle autorità regionali, per quanto di loro competenza.

La scheda è strutturata in una parte contenente le informazioni **anagrafiche** (scheda paziente) e una parte con le informazioni **cliniche** relative al paziente stesso (scheda visita). È stata organizzata come cartella clinica al fine di consentire l'inserimento dei dati utili per la completa gestione clinica del paziente e prevede dei campi obbligatori, necessari per le attività di farmacovigilanza.

La scheda web prevede:

- **accessi** riservati di diverso livello;
- una serie di **maschere** che contengono i dati necessari per l'inserimento e il follow-up dei pazienti;
- organizzazione dei dati inseriti in un **database** interfacciabile con programmi di **analisi statistica**.

Le strutture afferenti all'RNAOC sono distinte in **Centri**, che comprendono una o più **Unità Operative (UO)**, e **Regioni**, che comprendono la **Commissione Regionale** e le figure **amministrative**. A queste strutture sono associati diversi profili di accesso (**Supervisore**, **Esaminatore**, **Utente**).

I Centri autorizzati alla prescrizione di GH sono identificati e segnalati all'RNAOC dalle Regioni di appartenenza. I **pazienti** sono associati all'UO del Centro di riferimento.

L'accesso all'applicativo avviene tramite connessione Internet ed è sufficiente avere a disposizione un computer con una versione di Internet Explorer uguale o superiore alla 4.0.

In ogni schermata è presente la **barra di navigazione** che consente di spostarsi nei livelli superiori rispetto alla pagina in uso.

Sicurezza dei dati

L'applicativo è stato progettato per garantire un'archiviazione completa di tutti i dati relativi ai trattamenti effettuati, rispettando i criteri di sicurezza e di protezione dei dati sensibili nel rispetto del DL.vo 196/2003.

Per l'accesso al sistema viene utilizzata una modalità di autenticazione informatica, con la funzione di accertare l'identità dell'utente attraverso l'assegnazione di credenziali individuali strettamente personali, e diversi livelli di autorizzazione, che delimitano le tipologie di dati ai quali gli utenti possono accedere e le attività che possono svolgere.

La privacy è garantita sia nel corso della trasmissione dei dati che nella loro archiviazione.

I dati trasmessi via web sono criptati e compattati, tramite tecniche avanzate, prima di essere inviati al server ISS, l'unico in grado di effettuare l'operazione contraria per poter leggere i dati stessi. Qui i dati vengono scompattati e decifrati in modo che la transazione possa essere effettuata come richiesto. Ciò consente di mantenere anonimi i dati idonei a rilevare lo stato di salute anche in caso di accessi non autorizzati al database.

L'anonimità di tali dati è garantita dalla definizione di due schemi differenti, separati fisicamente a livello di database. Il *matching* tra i due è effettuato tramite il codice identificativo univoco del paziente in modalità assolutamente sicura.

Presso l'ISS vengono, inoltre, adottate le misure atte a garantire la sicurezza fisica delle aree e dei locali dove risiedono i server, la sicurezza dei dati e la sicurezza logica, nell'ambito dell'utilizzo degli strumenti elettronici.

Per quanto concerne il rischio d'area, legato ad eventi di carattere distruttivo, gli edifici e i locali dove risiedono i server sono dotati di un sistema di allarme antincendio. Come misure atte ad impedire gli accessi non autorizzati, gli stessi locali sono protetti da un sistema di allarme oltre che da un sistema di video-sorveglianza con registrazione. L'impianto elettrico è a norma CE ed è dotato di un gruppo

elettrogeno per garantire la continuità del sistema informatico e quello antifurto. Esiste una cassaforte ignifuga per la conservazione delle copie di backup localizzato in un edificio diverso.

Per garantire la sicurezza dei dati in termini sia di affidabilità sia di disponibilità, il sistema informatico si compone di un sistema di cluster di database server con tre stadi di conservazione del dato. Il primo stadio contiene il dato in linea, implementato su un array di dischi RAID (*Redundant Array of Independent Disks*) e reso disponibile da un'istanza di SQL Server in cluster. Il sistema cluster garantisce la disponibilità e la configurazione dell'array di dischi al livello RAID 5 con disco "hot spare" per la sostituzione immediata di un disco guasto. Il secondo stadio consiste in un back up del primo stadio giornaliero su un array di dischi del file server di back up configurato al livello RAID 6 utilizzando il software Symantec BackUp Exec. Per il terzo stadio, ogni notte viene effettuata una copia dei dati su un nastro della Tape library. Le copie del backup mensile sono conservate in luogo sicuro e protetto, diverso da quello in cui vengono tenuti i dati. In caso di perdita totale o parziale dei dati degli archivi, gli stessi possono essere comunque agevolmente ricostruiti e resi disponibili ricorrendo alla copia di backup. Per quanto riguarda i dati conservati su file system, il sistema informatico è stato progettato con un sistema di NAS configurato al livello RAID 6 con disco *hot spare* per i dati in linea e con un secondo stadio consistente in una copia giornaliera dei file su un file server con storage iSCSI configurato al livello RAID 6 con disco *hot spare*.

Come previsto dalle politiche aziendali, tutti i computer sono protetti da un programma antivirus, giornalmente aggiornato nel rispetto della legge. Ugualmente sono periodicamente aggiornati i sistemi operativi di tutti i sistemi informativi. La rete LAN dell'ISS è stata suddivisa in aree funzionali omogenee con ispezione del traffico tra le aree effettuata dai firewall e dall'*Intrusion Prevention System* (IPS).

Gestione degli errori

Come nella maggior parte delle applicazioni web, è prevista la chiusura o fine automatica di sessione dopo un tempo di circa venti minuti in cui l'utente/cliente non effettua alcuna operazione con il server. La sessione di lavoro scade e l'applicativo chiede di effettuare di nuovo l'accesso, reinserendo le credenziali di autorizzazione.

Nel caso di violazione delle procedure di sicurezza, il sistema blocca la sessione attiva e rimanda alla pagina di autenticazione richiedendo nuovamente log-in e password.

PROFILI DI GESTIONE

L'applicativo è stato progettato su più livelli di gestione, nominati di seguito Profilo **Supervisore**, Profilo **Utente** e Profilo **Esaminatore**, che corrispondono ad autorizzazioni diverse all'accesso.

L'Amministratore del sistema (ISS-RNAOC) crea i Supervisor e gli Esaminatori, sia Regionali che del Centro, mentre il Supervisore (quindi il responsabile della propria unità operativa) crea e gestisce gli Utenti afferenti alla propria UO.

Profilo “Supervisore”

In base alle indicazioni delle autorità competenti regionali, l'amministratore RNAOC crea un “Supervisore” associato ad ogni UO individuata dalle Regioni, il quale ha l'autorizzazione a gestire gli **utenti** della propria UO.

Le attività consentite al Supervisore sono:

- Inserimento e aggiornamento delle schede della propria UO
- Creazione e gestione degli utenti

Per creare o gestire gli utenti associati all'UO, il supervisore accede a **Gestione Utenti**:



A) Per inserire un utente: “Creazione nuovo utente”:

INSERIRE:

- **Nome utente:** nome utente attribuito al medico **Campo Obbligatorio**
- **Nome:** nome del medico **Campo Obbligatorio**
- **Cognome:** cognome del medico **Campo Obbligatorio**
- **ENPAM/n. iscrizione ALBO:** numero di iscrizione ENPAM o ordine dei Medici del medico
- **Cod. Fiscale:** codice fiscale del medico
- **Provincia:** provincia di residenza del medico
- **E-mail utente:** indirizzo e-mail dell'utente **Campo Obbligatorio**
- **Ruolo:** in default è cliccato "Utente"
- **Centro prescrittore:** appare il centro/UO (o centri/U=) del supervisore. Se più di un centro (UO), il supervisore attribuisce l'utente al centro/UO corrispondenti
- **Crea Utente:** cliccando, il sistema invierà la password di accesso all'e-mail dell'utente inserito.

Nome e Cognome, ENPAM/n. iscrizione Albo e Codice Fiscale del medico sono riportati nel piano terapeutico

B) Per gestire gli utenti nella sezione **"Gestisci Utenti"** viene visualizzato l'elenco di tutti gli utenti afferenti all'UO del supervisore.


Le attività consentite sono:

- **Ricerca Utenti:** inserire l'username dell'utente (anche parziale) e **Cerca/Reset:** avvia o annulla la ricerca.

Gestisci utenti:

Ricerca utenti:

User Name	eMail	Ruolo	Nome	GestioneUO
suprova	<input type="text" value="supervisore@iss.it"/>	Supervisori	f m	<input type="button" value="Disabilita"/>

- **Disabilita/Abilita:** consente di disabilitare e/o abilitare gli utenti, anche temporaneamente.
- Gestione UO:** apre la scheda che consente di associare all'utente altre UO, se coordinate dallo stesso supervisore (**"Gestione Unità Operative dell'utente"**, sezione **Aggiungi Unità**) oppure di eliminare (Del  l'UO già assegnata).

Utente: admingh Gruppo: Admins [LogOut](#) | [Profilo](#) | [Gestione utenti](#)

Istituto Superiore di Sanità
Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita

Elenco pazienti > [Gestione Utenti](#) > [Gestione UO](#)

Gestione Unità Operative dell'utente

Utente:

Nome utente: suprova
 Ruolo: Supervisor
 Nome: f
 Cognome: m
 Data inizio: 27/11/2009 8:12:00
 Enpam:
 Provincia:

Aggiungi Unità:

Unità operativa:

idUserUO	Regione	Centro Prescrittore	Unità Operativa	Del
22	LAZIO	ISS	Settore Informatico	

[Torna all'applicativo](#)

Profilo “Utente”

Il profilo “**Utente**” è creato dal Supervisore dell’UO. Ad ogni UO possono corrispondere più utenti.

Le attività consentite sono:

- Inserimento, aggiornamento e lettura delle schede della propria UO.

Profilo “Esaminatore”

Il profilo “**Esaminatore**” viene creato dall’amministratore dell’RNAOC e non consente di apportare modifiche alle schede dei pazienti.

Le attività consentite sono solo di lettura e le schede accessibili differiscono in base alla struttura di riferimento.

L’**Esaminatore del Centro** viene creato in base alle indicazioni del Responsabile del Centro e le attività consentite sono: *Lettura di tutte le schede del Centro.*

L’**Esaminatore della Regione** viene creato in base alle indicazioni della Commissione Regionale, laddove istituita, o del referente regionale per il GH, e corrisponde ad un unico accesso. Le attività consentite sono: *Lettura di tutte le schede della propria Regione, sia in riferimento ai Centri che ai pazienti residenti nella propria Regione, anche se assistiti presso una Regione diversa.*

L’Esaminatore Regionale, dopo accesso con credenziali, può, quindi, scegliere di visionare le schede in base a:

- Pazienti associati alle UO: pazienti assistiti nei centri della propria regione.
- Pazienti presso altre regioni: pazienti residenti nella propria regione e assistiti in centri extraregionali.

Istituto Superiore di Sanità
Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita

Elenco pazienti

Elenco pazienti

Ricerca

1. Cognome:

2. Centro prescrittore:

Ordina per:

[Cerca](#) [Annulla](#)

Inserisci nuovo paziente

Centro prescrittore:

Paziente associati alle UO Pazienti presso altre regioni

ID	Rif	Nome	Sesso	Data Nascita	Comune di Nascita	Centro prescrittore - Unità operativa	Data Spedizione/Commissione	Apri
----	-----	------	-------	--------------	-------------------	---------------------------------------	-----------------------------	------

SCHEDA DI SEGNALAZIONE WEB

La scheda è strutturata come una cartella clinica e comprende dei campi obbligatori definiti dalla normativa che regola la prescrizione di farmaci a base di GH.

L'accesso avviene tramite la procedura di autenticazione e le funzioni abilitate dipendono dal profilo.

Le schede dei pazienti sono associate all'UO, pertanto ogni utente autorizzato può accedere alle informazioni relative ai pazienti registrati presso la propria unità. Non è possibile accedere, visualizzare o effettuare modifiche su pazienti in carico ad altre UO oppure in altre Regioni.

I dati contenuti sono rappresentati dall'anagrafica del paziente (*scheda paziente*) e dalle visite associate (*scheda visita*) e le informazioni salvate sono sempre accessibili agli utenti autorizzati.

Le schede all'interno della scheda visita possono essere modificate fino al momento della spedizione della scheda *visita* stessa.

La spedizione della scheda *visita* costituisce o una segnalazione di terapia con GH all'RNAOC o una richiesta di autorizzazione al trattamento alla Commissione Regionale o ISS e può essere effettuata dopo avere compilato la sezione "Residenza", "Dati Paziente" e la scheda "Terapia". Nei casi di "Sospensione trattamento" o "Richiesta di Valutazione Commissione" la compilazione della scheda Terapia non è obbligatoria. La scheda spedita non può più essere modificata, ma resterà consultabile da parte degli utenti afferenti all'UO in cui il paziente è registrato.

Il sistema segnala due tipi di errori:

1) **Campo obbligatorio**: mancata compilazione di un campo obbligatorio. Non consente il salvataggio.

2) **Avvertenze**: segnalazione di dati non congrui o mancanti.

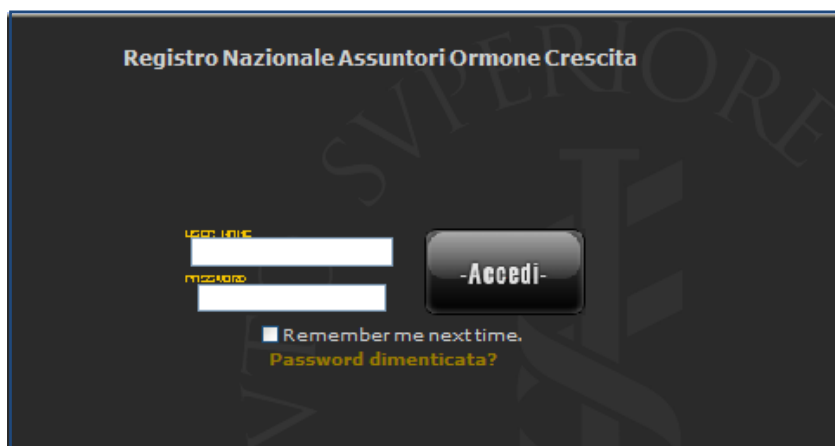
In rosso: dati inseriti non congrui ai controlli applicati, che consentono il salvataggio della visita ma non la sua spedizione.

In grigio: segnalazione di campi non inseriti, senza limitazione alla spedizione della visita.

Procedure di autenticazione

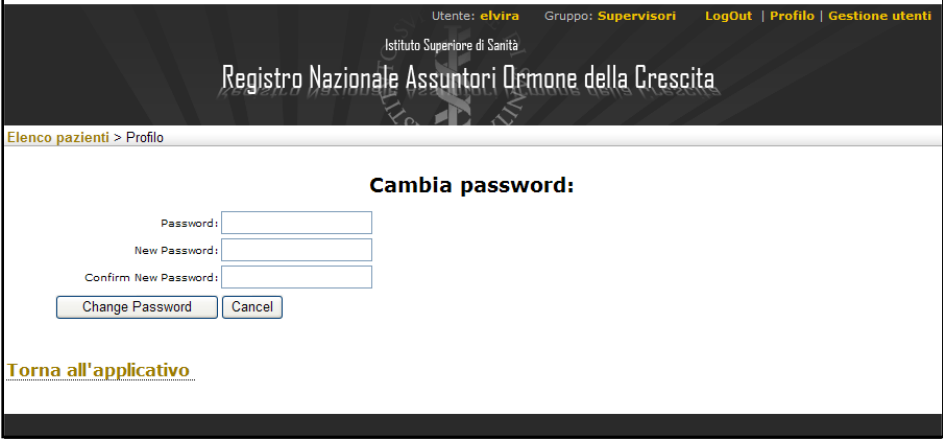
L'accesso alla scheda web è disponibile dall'homepage dell'RNAOC (<http://www.iss.it/site/GH/>) cliccando su "Area Riservata".

Nella pagina di accesso l'utente inserisce *username* e *password* e viene data la possibilità di memorizzare la password per gli accessi successivi. Si consiglia, al primo accesso, di copiare la password ricevuta per e-mail dall'amministratore RNAOC e di inserirla nel campo specifico. Si ricorda che si può utilizzare la funzione copia/incolla.



Primo accesso al Registro

Al primo accesso, dopo la procedura di autenticazione si passa automaticamente alla maschera “Cambia Password” della sezione “Profilo.”



The screenshot shows a web interface for the 'Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita'. At the top, it displays user information: 'Utente: elvira', 'Gruppo: Supervisor', and navigation links for 'LogOut', 'Profilo', and 'Gestione utenti'. The main header includes 'Istituto Superiore di Sanità' and the application title. Below the header, a breadcrumb trail reads 'Elenco pazienti > Profilo'. The central form is titled 'Cambia password:' and contains three input fields: 'Password:', 'New Password:', and 'Confirm New Password:'. Below these fields are two buttons: 'Change Password' and 'Cancel'. At the bottom left of the form area, there is a link labeled 'Torna all'applicativo'.

La nuova *password* deve essere di lunghezza pari a 6 caratteri e alfanumerica e deve essere inserita nella casella “**New Password**” e “**Confirm New Password**”. La maschera potrà essere utilizzata anche in seguito per ogni eventuale variazione.

Elenco pazienti

Dopo aver effettuato la procedura di autenticazione, si accede alla pagina Elenco Pazienti che contiene tutti i pazienti registrati presso l'Unità Operativa (nel caso di accesso con profilo *utente o supervisore*) o presso le UO/Centri afferenti al Centro o alla Regione (nel caso di profilo *esaminatore*).

Utente: Gruppo: **Supervisor** [LogOut](#) | [Profilo](#) | [Gestione utenti](#)

Istituto Superiore di Sanità
Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita

Elenco pazienti

Elenco pazienti

Ricerca

1. Cognome:

2. Centro prescrittore:

Ordina per:

[Cerca](#) [Annulla](#)

Inserisci nuovo paziente

Centro prescrittore:

ID	Rif	Cognome	Nome	Sesso	Data Nascita	Comune di Nascita	Centro prescrittore - Unità operativa	Data Spedizione/Commissione	Apri
37	Prova Manuale	F	16/06/2004	Bahama	ISS - RNAOC	16/03/2010			

SEZIONE “Ricerca”


Consente di effettuare la **ricerca** dei pazienti per Cognome e per Centro. La ricerca nel caso del singolo Centro/UO è limitata ai propri pazienti, mentre nel caso della regione è estesa a tutti i pazienti afferenti ai diversi Centri /UO regionali.

SEZIONE “Inserisci nuovo paziente”

- **Selezionare** il Centro-UO (se l'utente o il supervisore corrispondono a più centri-UO).
- **Inserisci:** Passa alla scheda “**Scheda Paziente.**”

SEZIONE “**Elenco**”: contiene i dati riassuntivi del paziente

- **ID** (codice identificativo univoco attribuito dal sistema)
- **Rif, Cognome, Nome, Sesso, Data di nascita, Comune di nascita, Centro Prescrittore-Unità Operativa.**
- **Data Spedizione/Commissione.** Riporta la data dell'ultima visita spedita e la valutazione commissione (non richiesta, richiesta, accettata). Cliccando sull'iperlink si ottiene un report riassuntivo della visita spedita (Scheda Riassuntiva Paziente).

Apri  **Consente** di aprire la scheda paziente selezionata.



Indica che la cartella è stata chiusa (per decesso o fine trattamento). Consente di visualizzare i dati inseriti ma non di modificarli.

La “Scheda Riassuntiva Paziente”: include dati relativi alla scheda visita spedita utilizzabili dalle Commissioni esaminatrici. Si tratta di una scheda anonima, in cui i dati identificativi sono sostituiti dagli ID assegnati dal sistema.

Scheda Riassuntiva Paziente

Data

		Centro prescrittore - Unità operativa - Regione			
Paziente	ID Paziente				
	ID Visita				
	Data di nascita				
	Sesso				
	Nazione				
Residenza	Regione di residenza				
	ASL				
Dati Visita	Data Visita				
Anamnesi	Familiare/Numero Nati				
	Familiare/Note Famiglia				
	Fisiologica/Nascita/Gestazione Settimane				
	Fisiologica/Nascita/Peso (g)				
	Fisiologica/Nascita/Gagliardi:Centile/DS				
	Fisiologica/Nascita/Lunghezza (cm)				
	Fisiologica/Note				
	Patologica remota /Note				
Patologica prossima/Note					
Esame obiettivo	Data esame obiettivo				
	Età (anni, millesimi)				
	Altezza (cm)				
	Peso (Kg)				
	Altezza/Curve di crescita				
	Altezza/Centile/DS				
	Velocità crescita/Data visita precedente				
	Velocità crescita/Altezza precedente (cm)				
	Velocità crescita/Velocità di crescita (cm/anno)				
	Velocità crescita/Curve di crescita				
	Velocità crescita/Centile/DS				
Note					
Data	Esame	Risultato	Unità di misura	Valore di rif/Metodo (Elisa...)	Referti/Note

Farmaco Terapia	Posologia (mg/ o UI/die)	Frequenza (somministrazioni/settimana)

Diagnosi	Diagnosi	
	Valutazione commissione	
	Note	

SCHEDA “PAZIENTE”

Vi si accede da Elenco Pazienti con “**Inserisci nuovo paziente**” oppure con “**Apri**”.
 Contiene i dati anagrafici e le visite del paziente e viene visualizzata ad ogni visita.

Le attività consentite sono:

- A) Inserire un nuovo paziente o modificare i dati anagrafici di pazienti già inseriti, se la scheda non è stata ancora spedita.
- B) Inserire una nuova visita.
- C) Visualizzare e consultare le visite effettuate dal paziente.
- D) Chiudere la cartella.

Utente: **admingh** Gruppo: **Utenti** [LogOut](#) | [Profilo](#) |

Istituto Superiore di Sanità
Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita

[Elenco pazienti](#) > Scheda paziente

Scheda paziente

Dati paziente

id Paziente: **37**

Riferimento Interno:

*Cognome:

*Nome:

*Sesso:

*Data di nascita:

*Comune di nascita:

Nazione di nascita:

*Codice Fiscale:

*Adulto/Bambino:

Note:

Unità operativa:

[Salva](#) [Annulla](#)

[Informativa per il trattamento dei dati sensibili](#)

Visite

idVisita	N° Visita	Data	Spedizione	Diagnosi	Val Commissione	Terapia	Apri	Del
2253	1	02/02/2010			Non Richiesta	<input type="text" value="Apri"/>		
54	2	02/03/2010	16/03/2010			<input type="text" value="Apri"/>		

Nuova visita



Chiusura cartella:

Fine trattamento
 Decesso

Legenda

- Visualizza il dettaglio della visita
- Cancella la visita
- La visita non è pronta per la spedizione
- La visita è spedibile

SEZIONE “Dati paziente”



- **Id Paziente:** (viene automaticamente generato dal sistema ed è unico per ogni paziente).
- **Riferimento Interno**
- **:**(codice a discrezione del centro).
- **Cognome:** Campo obbligatorio.
- **Nome:** Campo obbligatorio.
- **Sesso:** selezionare dal menù a tendina la voce di interesse. Campo obbligatorio.
- **Data di Nascita:** Campo obbligatorio (controllo: la data inserita deve essere uguale o precedente alla data di inserimento dei dati della scheda paziente).
- **Comune di nascita:** selezionare dal menù a tendina la voce di interesse. Campo obbligatorio.
- Cliccando su “Del”  è possibile svuotare il campo.
- **Nazione di nascita:** selezionare dal menù a tendina la voce di interesse. Campo obbligatorio.
- Cliccando su “Del”  è possibile svuotare il campo.
- **Codice fiscale:** il sistema effettua un controllo sui caratteri inseriti. Campo obbligatorio.
- **Adulto/Bambino:** selezionare dal menù a tendina la voce di interesse. Campo obbligatorio.
- **Note:** Eventuali informazioni aggiuntive (campo testo).

“Salva”: salvataggio dei dati (data e ora) /“Annulla”: annulla l’inserimento dei dati paziente.

Nella scheda è disponibile l’**informativa al trattamento dei dati sensibili**, ai sensi della legge 196/2003, in formato PDF, che l’operatore deve stampare e consegnare al paziente per metterlo a conoscenza della normativa vigente e delle motivazioni e modalità della raccolta dei suoi dati.

SEZIONE “Visite”

Appaiono le informazioni relative ad eventuali visite già presenti. Per ogni visita sono riportati:

- **Id visita, N. visita, data.**
- **Spedizione della visite:** visita spedita (data), pronta per essere spedita, oppure non spedibile.
- **Diagnosi:** la diagnosi correlata alla prescrizione di ormone della crescita.
- **Valutazione Commissione:** “non richiesta”; “richiesta Regione” o “richiesta ISS”; “autorizzata”.
- **Terapia (Crea):** apre la scheda “Terapia” della visita.
- **Apri**  visualizza la Visita corrispondente.
- **Del**  cancella i dati inseriti.

SEZIONE “Nuova Visita”





- **Data:** Inserire la data della visita e cliccare “Inserisci”. La data della nuova visita deve essere uguale o precedente alla data odierna e uguale o successiva alla data nascita.

**Il sistema non permette l’inserimento di una nuova visita,
se la visita precedente non è stata spedita.**

SEZIONE “Chiusura cartella”

Consente di chiudere una scheda paziente per “Fine trattamento” o “Decesso”. La chiusura della cartella non permette di aggiungere eventuali altre visite, ma consente, se necessario, di completare la compilazione della visita eventualmente ancora non spedita

SEZIONE “Legenda”

-  **Apri:** è possibile visualizzare il dettaglio della visita.
-  **Del:** è possibile cancellare la visita o il dato inserito.
-  la visita che si sta compilando contiene errori.
-  la compilazione della visita è completa e può essere spedita.

SCHEDA “VISITA”

Si accede attraverso “**Inserisci nuova visita**” o “**Apri**” dall’elenco visite e riporta i dati anagrafici del paziente e le informazioni relative alla visita stessa.

Utente: **admingh** Gruppo: **Utenti** [LogOut](#) | [Profilo](#) |

Istituto Superiore di Sanità
Registo Nazionale Assuntori Ormone della Crescita

[Elenco pazienti](#) > [manuale prova](#) > Scheda Visita 2253

Visita

Dati paziente

Riferimento Interno:
 Nome paziente: prova manuale
 Sesso: Femminile
 Data nascita: 16/06/2004
 Comune di Nascita:
 Nazione:
 Codice fiscale: cccfff22f22f504h
 Centro prescrittore- Unità operativa: ISS - RNAOC

Dati visita

ID Visita: 2253
 Data: 02/02/2010 [**Modifica**]
 Data Spedizione:

Residenza | Anamnesi | Esame obiettivo | Esami | Diagnosi | Altri deficit ipofisari | Terapia | Patologie intercorrenti/Eventi | Sospensione trattamento

ComuneResidenza	Indirizzo	Tel	Mail	DataSpedizione	Apri	Del

Avvertenze

- **Diagnosi:** Diagnosi non compatibile con i dati del paziente inseriti (Bambino);
- **Terapia:** La Posologia non è stata inserita (Scheda 3414);
- **Terapia:** Il farmaco non è stato inserito (Scheda 3414);

SEZIONE “Dati paziente”

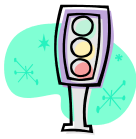
Riassume i dati anagrafici del paziente.

SEZIONE “Dati visita”

- **Data:** riporta la data inserita nella schermata precedente che viene anche attribuita a tutte le schede comprese nella visita stessa.
- **[Modifica]:** consente di modificare la data della visita. La data inserita deve essere uguale o precedente alla data odierna e uguale o successiva alla data nascita.

SEZIONE “Schede”

- **Residenza, Anamnesi, Esame obiettivo, Esami, Diagnosi, Altri deficit ipofisari, Terapia, Patologie intercorrenti/Eventi, Sospensione Trattamento**



L'accesso alle schede avviene cliccando su **Apri** o **Aggiungi**.

Nota: Quando si apre una scheda, essa viene memorizzata dal sistema anche se non sono stati inseriti dati e non è stata salvata.

Per eliminare una scheda vuota cliccare su

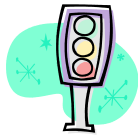


La nuova visita riporterà i dati relativi alle schede “Residenza”, “Anamnesi” e “Diagnosi” inseriti nella visita precedente.

SEZIONE “Avvertenze”

In rosso: dati inseriti non congrui ai controlli applicati, che consentono il salvataggio della visita ma non la sua spedizione.

In grigio: segnalazione di campi non inseriti, senza limitazione alla spedizione della visita.



Nota:

Il sistema consente l'inserimento anche di visite con date antecedenti la visita in corso di inserimento, a condizione che non siano presenti visite non spedite

“Residenza”

Contiene le informazioni relative alla residenza del paziente.

Ad ogni nuova visita vengono richiamati i dati inseriti che, se necessario, possono essere modificati.

Utente: **admingh** Gruppo: **Utenti** [LogOut](#) | [Profilo](#) |

Istituto Superiore di Sanità

Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita

[Elenco pazienti](#) > [Scheda manuale prova](#) > [Scheda Visita](#) > Residenza

Residenza

Modifica Residenza

ID residenza: 3091

Indirizzo:

CAP:

*Comune di Residenza:  

Località:

ASL:


Tel:

Fax:

Mail:

[Salva](#) [Annulla](#)

Id Residenza Viene automaticamente generato dal sistema ed è univoco.

- **Indirizzo:** Indirizzo di residenza del paziente.
- **CAP:** Codice di avviamento postale della residenza del paziente.
- **Comune di Residenza:** Selezionare dal menù a tendina **Campo obbligatorio**. Se il paziente non è residente in Italia è possibile selezionare “Eestero”.  Svuota il campo.
- **Località:** Località di residenza e/o di domicilio del paziente.
- **ASL:** Indirizzo l’ASL di appartenenza del paziente.
- **Tel:** Recapito telefonico del paziente.
- **Fax:** Recapito fax del paziente.
- **Mail:** Indirizzo e-mail del paziente.

“**Salva**”: salvataggio dei dati (data e ora) / “**Annulla**”: annulla l’inserimento dei dati.

“Anamnesi”

Istituto Superiore di Sanità Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita	
Utente: admingh Gruppo: Utenti Logout Profilo	
Elenco pazienti > Scheda manuale prova > Scheda Visita > Anamnesi	
Anamnesi	
Modifica Anamnesi	
ID Anamnesi	1139
Data Anamnesi	<input type="text" value="02/02/2010"/>
Familiare	
Tipo parto	<input type="text" value="Seleziona..."/>
Numero nati	<input type="text"/>
Numero fratelli	<input type="text"/>
Altezza padre (cm)	<input type="text"/>
Altezza madre (cm)	<input type="text"/>
Target genetico (cm)	<input type="text" value="Specificare altezza padre"/> <input type="button" value="Calcola"/>
Note famiglia	<input type="text"/>
Fisiologica	
Nascita	
Apgar 1'	<input type="text" value="Seleziona..."/>
Apgar 5'	<input type="text" value="Seleziona..."/>
Settimane gestazione	<input type="text"/>
Peso (g)	<input type="text"/>
Gagliardi: Centile/DS	<input type="text"/>
Lunghezza (cm)	<input type="text"/>
Adozione	<input type="radio"/> Si <input checked="" type="radio"/> No
Circ. cranica (cm)	<input type="text"/>
Note	<input type="text"/>
Età puberta (anni)	<input type="text"/>
Età menarca (anni)	<input type="text"/>
Ciclo mestruale	<input type="text" value="Seleziona..."/>
Numero gravidanze	<input type="text"/>
Età menopausa (anni)	<input type="text"/>
Potenza sessuale	<input type="text"/>
Patologica remota	
Note	<input type="text"/>
Patologica prossima	
Note	<input type="text"/>
Salva Annulla	

SEZIONE: “**Modifica Anamnesi**”

- **Id Anamnesi:** viene automaticamente generato dal sistema ed è unico per ogni riga del database.
- **Data Anamnesi:** il sistema attribuisce la data della visita, ma può essere modificata.

SEZIONE Anamnesi “**Familiare**”

- **Tipo parto:** selezionare dal menù a tendina la voce di interesse.
- **Numero nati:** numero dei nati se parto gemellare o plurimo.
- **Numero fratelli:** riportare il numero dei fratelli del paziente.
- **Altezza padre:** in cm.
- **Altezza madre:** in cm.
- **Target genetico: “calcola”** se sono compilati i campi “altezza padre” e ”altezza madre”.
- **Note famiglia:** (campo testo) altre informazioni relative all’anamnesi familiare.

SEZIONE Anamnesi “**Fisiologica**”

- **Nascita**
 - **Apgar 1’:** punteggio da 0 a 10 a 1 minuto dalla nascita.
 - **Apgar 5’:** punteggio da 0 a 10 a 5 minuti dalla nascita.
 - **Settimane gestazione:** settimane di gestazione alla nascita.
 - **Peso (g):** peso alla nascita in grammi.
 - **Gagliardi/DS:** calcolo di centile/DS del peso alla nascita in base alle tabelle di Gagliardi (viene visualizzato dopo “Salva”).
 - **Lunghezza:** lunghezza alla nascita in cm.
 - **Circonferenza cranica:** circ. cranica alla nascita in cm.
 - **Adozione:** riportare se il paziente è stato adottato (“**No**” in default).
 - **Nascita note:** (campo testo) altre informazioni relative alla nascita.
- **Età pubertà (anni):** età di comparsa della pubertà in anni.
- **Età menarca (anni):** età di comparsa del menarca in anni.
- **Ciclo mestruale:** selezionare dal menù a tendina la voce di interesse.
- **Numero gravidanze:** riportare il numero di gravidanze della paziente.
- **Età menopausa (anni):** età di comparsa della menopausa in anni.
- **Potenza sessuale:** informazioni cliniche relative.

SEZIONE Anamnesi “**Patologica Remota**”

- **Note:** informazioni relative a patologia/e remote (campo testo).

SEZIONE Anamnesi “**Patologica Prossima**”

- **Note:** informazioni relative a patologia/e prossime (campo testo).

“**Salva**”: salvataggio dei dati (data e ora) / “**Annulla**”: annulla l’inserimento dei dati.

“Esame obiettivo”

Istituto Superiore di Sanità	
Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita	
Utente: admingh Gruppo: Utenti Logout Profilo	
Elenco pazienti > Scheda manuale prova > Scheda Visita > Esame obiettivo	
<h2>Esame obiettivo</h2>	
Salva Annulla	
Modifica Esame obiettivo	
ID Esame Obiettivo	3079
Data Esame obiettivo	<input type="text" value="02/02/2010"/>
Età (anni, millesimi)	<input type="text" value="5,630"/>
Altezza (cm)	<input type="text"/>
Peso (Kg)	<input type="text"/>
Calcolo Altezza	
Curve di crescita	<input type="text" value="SIEDP"/>
Centile/DS*	<input type="text"/> Visualizza grafico
Calcolo Velocità di crescita	
Data visita precedente	<input type="text"/>
Altezza Precedente (cm)	<input type="text"/>
Velocità crescita (cm/anno)	<input type="text" value="Dati mancanti"/>
Curve di crescita	<input type="text" value="Tanner"/>
Centile/DS*	<input type="text"/> Visualizza grafico
Body Mass Index	<input type="text" value="Specificare peso e Altezza"/> <input type="button" value="Calcola"/>
Pressione diastolica (mmHg)	<input type="text"/>
Pressione sistolica (mmHg)	<input type="text"/>
Circonferenza vita (cm)	<input type="text"/>
Circ. cranica (cm)	<input type="text"/>
Età ossea (anni, mesi)	<input type="text"/>
PH (1÷5)	<input type="text"/>
PB (1÷5)	<input type="text"/>
PG (1÷5)	<input type="text"/>
Volume testicolare destro (ml)	<input type="text"/>
Volume testicolare sinistro (ml)	<input type="text"/>
Note	<input type="text"/>
Salva Annulla	
Note:	
* Il Centile/DS è espresso in riferimento - al centile/DS superiore nel caso di valori inferiori o uguali al 50° - al centile/DS inferiore nel caso di valori superiori o uguali al 50°	

SEZIONE: “**Modifica esame obiettivo**”

- **ID esame obiettivo:** viene automaticamente generato dal sistema ed è univoco.
- **Data Esame obiettivo:** il sistema attribuisce la data della visita, che può essere modificata.
- **Età:** il sistema calcola automaticamente l'età del paziente in anni/millesimi.
- **Altezza:** in cm (accetta valore numerico, con un decimale dopo la virgola (es. 103,3)).
- **Peso:** in Kg (accetta valore numerico con un decimale dopo la virgola (es. 35,5)).

SEZIONE “**Calcolo altezza**”

- **Curve di crescita:** selezionare dal menù a tendina le curve di riferimento.
- **Centile/DS:** Visualizza centile e DS calcolati.
- **Visualizzazione del grafico:** apre il grafico corrispondente.

SEZIONE “**Calcolo velocità crescita**”

- **Data visita precedente:** selezionare dal menù a tendina le date delle visite precedenti oppure immettere una data precedente (uguale o precedente alla data odierna).
- **Altezza Precedente (cm):** visualizza l'altezza in cm corrispondente alla visita precedente. selezionata o consente di immettere una misura corrispondente alla data precedente inserita.
- **Velocità crescita (cm/anno):** il sistema effettua il calcolo dall'*altezza/data* della visita in corso e dall'*altezza/data precedente* selezionate o inserite (si visualizza quando si “**Salva**” la scheda).
- **Curve di crescita:** selezionare dal menù a tendina le curve di riferimento.
- **Centile/DS:** visualizza centile e DS calcolati.
- **Visualizzazione del grafico:** apre il grafico corrispondente.

SEZIONE “**Modifica esame obiettivo**”

- **Body Mass Index:** calcola il BMI, se sono inseriti peso e altezza.
- **Pressione diastolica (mmHg):** accetta valore numerico intero tra 0 e 400.
- **Pressione sistolica (mmHg):** accetta valore numerico intero tra 0 e 400.
- **Circonferenza vita (cm):** accetta valore numerico intero.
- **Circ. cranica (cm):** accetta valore numerico intero.
- **Età ossea (anni) e (mesi):** accetta valore numerico decimale (corrispondente ad anni,mesi).
- **PH (1÷5):** “Pubic Hair stage” accetta valori numerici tra 1 e 5.
- **PB (1÷5):** “Pubertal Breast stage” accetta valori numerici tra 1 e 5.
- **PG (1÷5):** “Pubertal Genital stage” accetta valori numerici tra 1 e 5.
- **Volume testicolare destro (mL):** accetta valori numerici interi.
- **Volume testicolare sinistro (mL):** accetta valori numerici interi.

Note: altre informazioni relative all'esame obiettivo (campo testo).

“**Salva**”: salvataggio dei dati (data e ora) / “**Annulla**”: annulla l'inserimento dei dati.



I calcoli relativi ai parametri di altezza e velocità di crescita sono visualizzati dopo il salvataggio

Questa scheda consente anche di inserire informazioni relative ad esami obiettivi effettuati in date precedenti alla presa in carico del Centro prescrittore, se ritenuto utile per la cartella clinica del paziente.

La mancata compilazione della Scheda dell'Esame obiettivo è segnalata come “Avvertenza” ma consente la spedizione della scheda.

“Esami”

Contiene le informazioni relative ad esami diagnostici e di controllo, sia di laboratorio che strumentali.

Utente: Gruppo: **Supervisor** [Logout](#) | [Profilo](#) | [Gestione utenti](#)

Istituto Superiore di Sanità

Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita

[Elenco pazienti](#) > [Scheda manuale prova](#) > [Scheda Visita](#) > [Esame](#)

Esame

[Modifica Esame](#)

ID Esame: 980

Data:

Esame:

Risultato:

Unità di misura:

Valore di Riferimento/
Metodo(Elisa...):

Referti/Note:

[Salva](#) [Annulla](#) [Aggiungi nuovo](#)

- **ID Esame:** viene automaticamente generato dal sistema ed è univoco.
- **Data:** il sistema attribuisce la data della visita, che può essere modificata.
- **Esame:** selezionare dal menù a tendina la voce di interesse.

Utente: **admingh** Gruppo: **Admins** [LogOut](#) | [Profilo](#) | [Gestione utenti](#)

Istituto Superiore di Sanità

Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita

[Elenco pazienti](#) > [Scheda manuale](#) > [prova](#) > [Scheda Visita](#) > [Esame](#)

Esame

Modifica Esame

ID Esame: 3266
 Data:
 Esame:
 Risultato:
 Unità di misura:
 Valore di Riferimento/ Metodo(Elisa....):
 Referti/Note:

Seleziona...

Test diagnostici Arginina (GH)

Test diagnostici Clonidina (GH)

Test diagnostici Esercizio fisico (GH)

Test diagnostici GHRH (GH)

Test diagnostici GHRH+Arginina (GH)

Test diagnostici GHRH+GHRP-6 (GH)

Test diagnostici GHRH+Piridostigmina (GH)

Test diagnostici Glucagone (GH)

Test diagnostici IGF-I (IGF-I)

Test diagnostici ITT (GH)

Test diagnostici L-Dopa (GH)

Test diagnostici Secrezione spontanea media delle 24h (GH)

Test diagnostici Secrezione spontanea notturna (GH)

Test diagnostici Esame Citogenetico

Esami ematochimici Glicemia

Esami ematochimici Creatininemia

Esami ematochimici Colesterolemia

Esami ematochimici Trigliceridemia

Esami ematochimici Emocromo (GR, GB, Formula leucocitaria, Hb, Ht, Piastrine)

Esami strumentali RMN

Esami strumentali TC

Esami strumentali RX

Altro Specificare nelle note

[Salva](#) [Annulla](#) [Aggiungi nu](#)



La selezione dell'esame dal menù a tendina consentirà di evidenziarlo correttamente nel riepilogo della scheda "esami".

La scelta comprende i test diagnostici, gli esami ematochimici di routine più frequenti e i test strumentali

- **Risultato:** riportare nel campo testo il risultato numerico dell'esame di laboratorio selezionato (se esame strumentale vedi Note/ Referti).
- **Unità di misura:** selezionare dal menù a tendina la voce di interesse. Nel caso non sia presente l'unità di misura di interesse, riportare il dato nel campo note.
- **Valore di Riferimento/Metodo (Elisa....):** riportare il valore di riferimento del laboratorio che ha effettuato l'esame e/o il metodo diagnostico.
- **Note/Referti:** (campo testo) utilizzare questo campo per riportare i referti degli esami strumentali ed eventualmente altre informazioni relative agli esami effettuati.

“Salva”: salvataggio dei dati (data e ora) / “Annulla”: annulla l’inserimento dei dati.

“Aggiungi nuovo”: consente di aggiungere altri esami.

“Diagnosi”

Contiene la diagnosi correlata alla prescrizione di ormone della crescita. Consente di inserire la diagnosi effettuata dal Centro oppure una diagnosi effettuata presso altre strutture.

SEZIONE “Modifica Diagnosi”

- **ID Diagnosi:** viene automaticamente generato dal sistema ed è unico per ogni riga del database.
- **Diagnosi effettuata in data:** il sistema attribuisce la data della visita, che può essere modificata.
- **Presso:** selezionare “Lo stesso centro” o “Un altro centro”. Quest’ultima opzione apre:
 - Centro:** indicare il Centro in cui è stata effettuata la diagnosi.
 - Regione:** indicare la Regione in cui è stata effettuata la diagnosi.

SEZIONE “Diagnosi”

Indicare la diagnosi, come previsto dalla Nota AIFA 39 (G.U. del 18 novembre 2010) o la diagnosi fuori Nota 39.

Il sistema effettua un controllo tra la diagnosi indicata e i criteri corrispondenti (età, esami, altri deficit ipofisari).

Diagnosi

Età neonatale (*)

- In individui con evidenza neuroradiologica di malformazioni/lesioni ipotalamo ipofisarie e segni clinico-laboratoristici compatibili con la diagnosi di panipopituitarismo congenito;

Età evolutiva

- A) Bassa statura da deficit di GH definito da: (**)
 - I) Parametri clinico-auxologici:
 - I a) Statura < -3DS oppure statura < -2DS e velocità di crescita/anno < -1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità;
 - I b) Velocità di crescita/anno < -2DS o < -1,5 DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita;
 - I c) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisarie dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base al punto IB;
 - II) Parametri di laboratorio:
 - II a) Risposta di GH < 10 µg/L ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti (la risposta ad un solo test farmacologico >10 µg/L esclude la diagnosi di deficit di GH);
 - II b) Risposta di GH < 20 µg/L nel caso uno dei due test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina;
- B) Sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;
- C) Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
- D) Soggetti prepuberi affetti dalla sindrome di Prader Willi (PWS), geneticamente dimostrata, con Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) < 95^o, normale funzionalità respiratoria, non affetti da sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno;
- E) Bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA-Small for Gestational Age) che rispondono ai seguenti criteri:
 - Peso alla nascita nei nati singoli ≤ -2 DS (< 3^o centile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di Gagliardi e comunque < 2500 gr;
 - Età al momento della proposta di somministrazione del GH ≥ 4 anni;
 - Statura ≤ -2,5 DS e velocità di crescita < 50^o centile;
 - Autorizzazione della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH(***)

Età di transizione (compresa tra il raggiungimento della statura definitiva del soggetto e 25 anni) (****)

- I) Al raggiungimento della statura definitiva, proseguimento della terapia del GH senza ulteriori rivalutazioni, nei casi di:
 - I A) deficit di GH causato da mutazione genetica documentata;
 - I B) panipopituitarismo con difetto di secrezione ormonale multiplo di almeno tre ormoni ipofisari;
- II) Dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH, proseguimento della terapia del GH, nei casi di:
 - II A) risposta di GH < 6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT);
 - II B) risposta di GH < 19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina;

Età adulta (età > 25 anni)

- GH all'ITT < 3 µg/L o, se presenti controindicazioni all'ITT, picco di GH inadeguato dopo stimoli alternativi, nei casi di:
- A) Ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);
 - B) Ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari;

Fuori nota 39

- Diagnosi non compresa nella nota 39;

SEZIONE “Valutazione commissione”

Valutazione commissione

Non Richiesta
 Richiesta alla Regione
 Richiesta all'ISS
 Accettata Regione
 Accettata ISS
 Non Accettata Regione
 Non Accettata ISS

Data valutazione:

Note/Diagnosi fuori nota 39:

Altre patologie:

[Salva](#) [Annulla](#)

- **Non richiesta:** in *default*.
- **Richiesta alla Regione:** per sottoporre la prescrizione all'autorizzazione della Commissione Regionale.
- **Richiesta all'ISS:** per sottoporre la prescrizione all'autorizzazione della Commissione ISS (solo nei casi di Diagnosi di Small for Gestational Age in assenza della Commissione Regionale preposta).
- **Accettata Regione/ISS:** indicare se è stato ricevuto parere favorevole.
- **Non Accettata Regione/ISS:** indicare se è stato ricevuto parere sfavorevole.
- **Data Valutazione:** indicare la data della richiesta valutazione o della data in cui è stato rilasciato il parere da parte della Commissione. La data deve essere uguale o precedente alla data odierna.

La richiesta di valutazione da parte delle Commissioni apparirà nella schermata “Elenco Pazienti” con data della richiesta e report. I referenti delle Commissioni (es. Esaminatori Regionali) potranno, quindi, visualizzare le richieste corrispondenti ai Centri/Pazienti e salvare il report (in cui non sono presenti i dati identificativi del paziente, ma solo l'ID paziente) per sottoporlo ai componenti della Commissione. Il Centro riceverà la risposta secondo le modalità previste dalla Commissione stessa e potrà aprire una “Nuova visita” in cui riportare il parere ottenuto.

Note/Diagnosi fuori Nota 39: (campo testo) ulteriori informazioni relative alla diagnosi.

Altre patologie: (campo testo).

“**Salva**”: salvataggio dei dati (data e ora) / “**Annulla**”: annulla l'inserimento dei dati.

“Altri deficit ipofisari”

Consente di inserire la diagnosi relativa ad altri deficit ipofisari

Utente: Gruppo: **Supervisori** **LogOut** | **Profilo** | **Gestione utenti**

Istituto Superiore di Sanità

Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita

[Elenco pazienti](#) > [Scheda manuale](#) [prova](#) > [Scheda Visita](#) > Altri deficit ipofisari

Altri Deficit ipofisari

Modifica Deficit

ID Deficit Ipofisario: 18

Ormone:

Note:

ACTH

FSH/LH

TSH

ADH (diabete insipido)

[Salva](#) [Annulla](#) [Aggiungi nuovo](#)

- **ID Deficit Ipofisario:** viene automaticamente generato dal sistema ed è univoco.
- **Ormone:** selezionare dal menù a tendina la voce di interesse.
- **Note:** ulteriori informazioni relative al deficit ipofisario.

“**Salva**”: salvataggio dei dati (data e ora)/“**Annulla**”: annulla l’inserimento dei dati.

“**Aggiungi nuovo**”: consente di aggiungere altri deficit.

“Terapia”

Consente di inserire la prescrizione relativa alla visita del paziente, inserendo Farmaco, Posologia e Numero di somministrazioni a settimana.

È presente una *utility* per il calcolo della posologia in base alla dose in mg/kg/die o settimana, al peso e al numero di somministrazioni a settimana.

È, inoltre, possibile scaricare un modulo che riporta i dati necessari per la “Prescrizione”.

Utente: **admingh** Gruppo: **Utenti** [LogOut](#) | [Profilo](#) |

Istituto Superiore di Sanità

Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita

[Elenco pazienti](#) > [Scheda manuale prova](#) > [Scheda Visita](#) > [Terapia](#)

Terapia

Modifica Terapia

Prescrizione
[Visualizza la prescrizione \(PDF\)](#)

ID Terapia: 3414

Imposta da terapia precedente:

Data:

*Farmaco:

Peso (Kg):

Dose (mg o UI/kg):

*Frequenza (1+7 somministrazioni/settimana):

*Posologia (mg o UI/die):

Durata terapia (mesi):

Numero confezioni:

Data controllo successivo:

Note:

[Salva](#) [Annulla](#) [Aggiungi nuova](#)

- **ID Terapia:** viene automaticamente generato dal sistema ed è univoco.
- **Imposta da terapia precedente:** si apre un menù a tendina con le precedenti prescrizioni (da “schede terapia” di visite precedenti). Con “**Imposta**” si seleziona la terapia desiderata che viene riportata nei campi corrispondenti. Questi dati possono comunque essere modificati.
- **Data:** il sistema attribuisce la data della visita, che può essere modificata.
- **Farmaco:** selezionare dal menù a tendina il farmaco da prescrivere. **Campo Obbligatorio.**
- **Peso (Kg):** visualizza il peso inserito nella scheda “Esame Obiettivo” se presente, oppure può essere inserito direttamente (**valore numerico con la virgola per separare i decimali** es 123,1).
- **Dose (mg o UI/Kg):** inserire la dose del farmaco pro kg e “**seleziona**” per scegliere tra **die** o **settimana**.
- **Frequenza (1÷7 somministrazioni/settimana):** numero di somministrazioni del farmaco a settimana (accetta valore numerico intero tra 1 e 7). **Campo obbligatorio.**
- **Posologia (mg o UI/die):** prescrizione della quantità giornaliera del farmaco. **Campo obbligatorio.**
- **Calcola:** calcola la posologia in base alla dose, al numero di somministrazioni e al peso.

- **Durata terapia (mesi):** durata della terapia in mesi.
- **Numero confezioni:** numero delle confezioni di farmaco prescritto.
- **Data controllo successivo:** La data deve essere successiva alla data odierna.

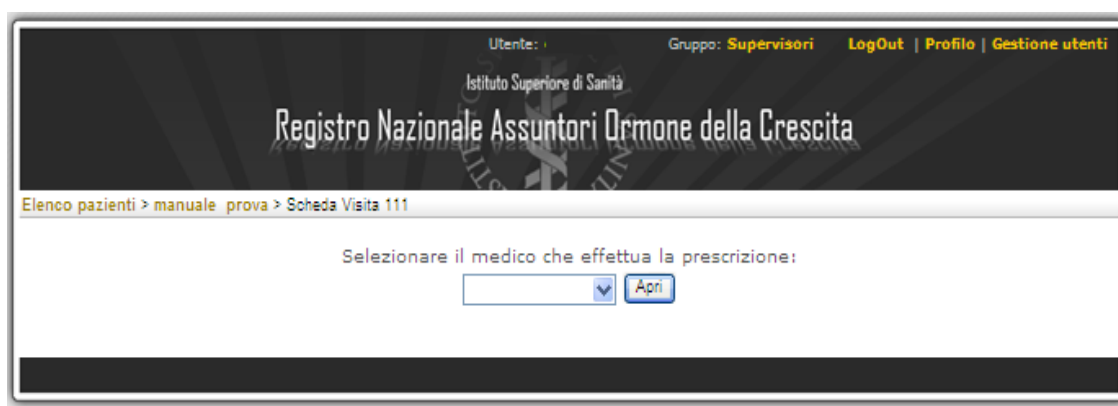
Note: ulteriori informazioni relative alla terapia.

NB: Le etichette dei campi “Dose” e “Posologia” prevedono **mg** e **UI** per consentire l’esatta prescrizione di tutte le preparazioni farmaceutiche attualmente in commercio. I calcoli vengono effettuati sul valore numerico e, quindi, il risultato può essere rapportato alle unità di misura previste dall’operatore.

Prescrizione

Visualizza i dati inseriti nella scheda terapia in un modulo base di Piano Terapeutico.

Cliccando su “**Visualizza la prescrizione**” si accede a:



“**Selezionare il medico che effettua la prescrizione**”: selezionare il nome del medico compilatore della prescrizione tra gli utenti (medici) autorizzati dell’UO.

“**Apri**”: viene generato il modulo in formato PDF con i campi derivati dalla scheda (numero dei campi con Farmaco prescritto corrispondente alle schede terapia inserite nella visita).

MODELLO PER LA DEFINIZIONE DEL PIANO TERAPEUTICO - NOTA 39

Paziente: manuale prova ID Visita: 111
 Et : 7 Data di nascita: 16/06/2004 Sesso: Femminile
 T.sanitaria o codice fiscale: cccff22f22f504h
 Az. USL di residenza assistito:
 Diagnosi:

PROGRAMMA TERAPEUTICO

Farmaco prescritto:
 ()
 Posologia (mg o UI/die): 0
 Frequenza (1÷7 somministrazioni/settimana): 0
 Durata terapia (mesi): 0
 Data controllo successivo:
 Data: 01/06/2010

Farmaco prescritto:
 ZIMOSER 1 fiala SC e IM 1,33 mg(BAKER PHARMA SpA)
 Posologia (mg o UI/die): 5,5
 Frequenza (1÷7 somministrazioni/settimana): 2
 Durata terapia (mesi): 4
 Data controllo successivo:
 Data: 01/06/2010

Prima prescrizione: Prosecuzione cura:

Timbro e firma del medico prescrittore

Timbro del centro

f m Cod ENPAM/n° iscrizione ALBO: Cod Fiscale:	RNAOC Viale Regina Elena, 299 00161 Roma
--	--

“Salva”: salvataggio dei dati (data e ora) / “Annulla”: annulla l’inserimento dei dati.

“Patologie intercorrenti / eventi avversi”

Questa scheda consente di riportare le patologie intercorrenti e gli eventi avversi la cui insorgenza può essere messa in relazione all'uso del GH).

È stato elaborato un elenco contenente le patologie (codificate secondo la “Classificazione Internazionale delle Malattie ICD-10”) che, in base alla letteratura scientifica, hanno mostrato una qualsiasi associazione al trattamento con ormone della crescita (l'elenco è scaricabile come documento pdf allegato alla scheda). È comunque possibile inserire anche altre patologie, sia come codice ICD-10 che in termini descrittivi.

Si sottolinea che la compilazione di questa scheda non sostituisce la segnalazione di sospetta reazione avversa al farmaco da effettuare all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<http://www.agenziafarmaco.it/>).

- **ID Patologie intercorrenti:** viene automaticamente generato dal sistema ed è univoco.
- **Data:** il sistema attribuisce la data della visita, che può essere modificata.
- **Capitolo:** selezionare dal menù a tendina il capitolo corrispondente alla categoria della patologia.
- **Classe:** selezionare dal menù a tendina il codice corrispondente alla classe della patologia.
- **ICD10:** selezionare dal menù a tendina il codice ICD-10 della patologia.

- **Compilare nel caso non siano indicati codice ICD-10 e/o patologia da segnalare:** nel caso in cui si riportino patologie non comprese nell'elenco:
 - **ICD10:** Riportare il codice ICD-10 della patologia.
 - **Patologia :** Descrivere la patologia da riportare
- **Scheda AIFA segnalazione eventi avversi:** scheda unica dell'Agenzia Italiana del Farmaco per la segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR), in documento *pdf*.
- **Evento avverso:** specificare se la patologia riportata è considerata un evento avverso.

Note: ulteriori informazioni relative alla patologia intercorrente/evento avverso. Per es. se l'utente ha selezionato dal menù a tendina la voce "alterazioni del sistema muscolo- scheletrico" potrà riportare sia il tipo di reazione (es. miopatie, mialgia, rabdomiolisi, crampi, dolori agli arti, ecc) che le alterazioni degli esami diagnostici (es. aumento della creatinfosfochinasi ematica).

"Salva": Salvataggio dei dati (data e ora) / **"Annulla":** annulla l'inserimento dei dati.

"Aggiungi nuovo": per aggiungere altre patologie/eventi avversi

“Sospensione trattamento”

Contiene le informazioni relative ad una sospensione anche temporanea del trattamento con GH.

Utente: **admingh** Gruppo: **Admins** [LogOut](#) | [Profilo](#) | [Gestione utenti](#)

Istituto Superiore di Sanità

Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita

[Elenco pazienti](#) > [Scheda manuale prova](#) > [Scheda Visita](#) > Sospensione Trattamento

Sospensione trattamento

Modifica sospensione Trattamento

ID Sospensione
Trattamento: 23

Data:

Motivo:
Seleziona...
Non più rintracciabile
Passato ad altro centro
Sospensione decisa dal paziente
Sospensione decisa dal medico
Insorgenza di eventi avversi
Scarsa compliance

Note:

[Salva](#) [Annulla](#)

- **ID Sospensione trattamento:** viene automaticamente generato dal sistema ed è univoco.
- **Data:** il sistema attribuisce la data della visita, che può essere modificata.
- **Motivo:** selezionare dal menù a tendina la voce di interesse.
- **Note:** ulteriori informazioni relative alla sospensione del trattamento.

“**Salva**”: Salvataggio dei dati (data e ora) / “**Annulla**”: annulla l’inserimento dei dati.

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, luglio-settembre 2012 (n. 3) 7° Suppl.