

ANALISI DEI DATI CLINICI RELATIVI ALLE SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON GH AL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA

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

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

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), previsto dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e recentemente incluso nel DPCM del 3 marzo 2017 sulla "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" (1-6), è stato informatizzato nel 2011. Il sistema si basa su una scheda web che prevede l'inserimento *online* dei dati clinici previsti dalla Nota AIFA, consentendo, così, di verificare appropriatezza, efficacia, *effectiveness* e sicurezza della terapia con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH, o *recombinant* GH, rGH, o somatotropina). Le informazioni inserite tramite l'applicativo web del RNAOC portano alla costituzione di un database che include tutti i Centri autorizzati alla prescrizione di terapia a base di rGH delle regioni che hanno aderito al sistema.

Metodologia

Il Centro specialistico, o meglio l'Unità Operativa (UO) del Centro stesso, inserisce i dati anagrafici del paziente e le visite cui viene sottoposto con le relative prescrizioni. Quando la visita è completa, cioè sono stati inseriti tutti i dati obbligatori richiesti dalla Nota 39, la scheda visita può e deve essere "spedita", in modo da confermare la prescrizione. Possono essere spedite anche schede "Visita" in cui non è stata compilata la scheda "terapia" nei casi in cui viene chiesta la valutazione della Commissione Regionale per il GH oppure quelle che segnalano la fine o la sospensione del trattamento. Il sistema prevede controlli sia a livello della scheda web, quindi in corso di inserimento e/o di salvataggio dei dati inseriti, che sul database. I controlli attivi sulla scheda *online* sono legati a campi obbligatori, derivati dalla Nota 39, e schede obbligatorie, quali "Anagrafica", "Residenza", "Diagnosi" e "Terapia". Inoltre, sono attivi controlli su alcuni campi in termini di formato, range, ecc. Sul database vengono operate verifiche successive, utilizzando *query* di controllo, elaborate sulla base degli errori più comuni che sono stati riscontrati, a cui segue la richiesta di verifica e correzione da parte del supervisore della UO. L'elaborazione dei dati richiede, quindi, una continua verifica della scheda web e una efficiente interazione tra il RNAOC, i Centri clinici e il referente/Commissione Regionale.

Dati clinici

A dicembre 2018 il totale dei soggetti iscritti nel database dell'applicativo web del RNAOC è di 6712 su cui vengono effettuati successivi controlli di validazione. La prima elaborazione riguarda la suddivisione dei pazienti in trattamento per fasce d'età. La Tabella 1 riporta i dati

raccolti, incrociando l'età dichiarata dal medico compilatore (fascia età dichiarata in anagrafica) e l'età relativa alla diagnosi come indicato dalla Nota AIFA 39 (5), che prevede che le diagnosi per cui è autorizzata la rimborsabilità della terapia con rGH siano suddivise secondo la fascia d'età. Non essendo tuttavia possibile tracciare *cut-off* di età predefinite (soprattutto riguardo l'età di transizione) e, al fine di facilitare l'inserimento dei dati da parte del medico, è stato previsto che il clinico possa anche indicare, nella parte anagrafica della scheda paziente, la fascia d'età del paziente. Ciò ha prodotto, come si evince dalla Tabella 1, incongruenze nella raccolta delle informazioni (evidenziate in grigio).

Tabella 1. Soggetti trattati distribuiti per fasce d'età dichiarata e in base alla diagnosi, come segnalati all'applicativo web del RNAOC fino a dicembre 2018*

Fascia d'età secondo diagnosi prevista dalla Nota 39	Fascia età dichiarata in anagrafica					Totale	%
	Primi 2 anni di vita	Bambino	Età di transizione	Adulto	No info		
Primi 2 anni di vita	2	27	1	4		34	0,50
Età evolutiva	4	5388	69	15	3	5479	81,62
Età di transizione		56	117	25	1	199	2,96
Età adulta		5	10	966	2	983	14,64
No info		16	1			17	0,25
Totale	6	5492	198	1010	6	6712	

* in grigio le incongruenze nella raccolta delle informazioni

Tali incongruenze sono oggetto di verifica nel corso dei controlli di qualità, in primo luogo attraverso un controllo delle date di nascita e, successivamente, mediante richiesta di correzione di una delle due informazioni. Visto il notevole numero di dati non corretti, stiamo prendendo in considerazione una modifica di questo campo della scheda web. Le successive ulteriori procedure di validazione su database consentono di confermare 6663 soggetti.

Diagnosi

Le diagnosi validate sono 6695 in quanto possono essere presenti più diagnosi per lo stesso soggetto. L'elaborazione dei dati relativi alle diagnosi per cui viene prescritta la terapia con rGH sulla base della Nota 39 conferma i dati dello scorso anno in cui la maggioranza delle segnalazioni di terapia risulta riferita a soggetti in età evolutiva e di genere maschile (Tabella 2). In dettaglio, l'80,58% dei soggetti che hanno ricevuto terapia con rGH è costituito da soggetti nei primi due anni di vita e in età evolutiva; e, se aggiungiamo i "fuori nota" nelle corrispondenti fasce d'età, si arriva al 82,35%. Includendo l'età di transizione, in cui troviamo anche, e forse soprattutto, pazienti pediatrici, la percentuale sale al 83,49% e 85,31% rispettivamente. Le diagnosi di GHD (*Growth Hormone Deficiency*) in soggetti in trattamento in età adulta sono il 14,56% (14,68% con i "fuori nota"). Gli adulti rappresentano meno di 1/4 dei soggetti con GHD dell'età evolutiva e neonatale, e, quindi, non corrispondono al dato atteso derivato dalla letteratura di circa 1/3 dei GHD confermati in età adulta (7, 8). Questi dati potrebbero risentire di una parzialità della raccolta, per una ridotta segnalazione di prescrizioni in soggetti in età adulta da parte delle UO oppure per un loro mancato accreditamento. I dati mancanti (17 *No Info*) derivano dai pazienti "storici", quando disposizioni all'epoca in vigore prevedevano diagnosi non presenti nella normativa attuale, per cui non potranno comunque essere inseriti in queste elaborazioni.

Tabella 2. Diagnosi secondo Nota AIFA 39 suddivise per genere, segnalate all'applicativo web del RNAOC a dicembre 2018

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	F	M	Totale
Primi 2 anni di vita	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	14	17	31
Età evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	1741	2830	4571
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	230	-	230
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	8	24	32
	PWS geneticamente dimostrata	46	47	93
	Alterata funzione del gene SHOX	26	32	58
	SGA	192	188	380
Età di transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	16	12	28
	Panipituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	32	25	57
	Risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	8	13	21
	Risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	35	54	89
Età adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	158	216	374
	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	254	344	598
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	2	1	3
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	1	2	3
	Età evolutiva	49	66	115
	Età di transizione	1	3	4
	Età adulta	3	5	8
No info		11	6	17
Totale		2827	3885	6712
Totale diagnosi		2816	3879	6695

PWS: Prader-Willi Syndrome;

SHOX: Short stature Homeobox-containing;

SGA: Small for Gestational Age;

ITT: Insulin Tolerance Test;

GHRH: Growth Hormone-Releasing Hormone

Terapia

Sono state esaminate le prescrizioni relative a ciascuna specialità medicinale contenente somatotropina presente nell'elenco dei farmaci di fascia A AIFA, utilizzando i dati inseriti nella scheda "Terapia". Le prescrizioni sono suddivise in base al nome commerciale, indipendentemente dalla confezione e dalla posologia. Per ogni visita possono essere presenti più prescrizioni, laddove il clinico ritenga di dover utilizzare più di un farmaco o confezioni diverse dello stesso farmaco.

Riguardo ai farmaci prescritti, nella Tabella 3 sono conteggiate le prescrizioni effettuate alla prima visita e nella Tabella 4 le prescrizioni effettuate nelle visite di follow-up.

Tabella 3. Numero di prescrizioni delle specialità medicinali di somatotropina alla 1ª visita, suddivise per regione

Regione	Genotropin	Humatrope	Nordiflex	Norditropin simplex	Nutropinaq	Omnitrope	Saizen	Zomacton	Altro farmaco GH	Totale
Abruzzo	117	78	6	74	75	45	376	131	1	716
Basilicata	5	1	0	21	3	2	34	11	0	60
Calabria	9	14	6	13	6	1	40	19	0	88
Campania	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Emilia-Romagna	53	138	4	13	116	291	66	33	12	693
Friuli Venezia Giulia	21	21	3	16	12	31	50	19	1	149
Lazio	17	7	2	10	4	2	62	2	13	88
Liguria	66	29	0	3	48	15	30	0	2	178
Lombardia	84	127	2	18	14	25	58	28	19	346
Marche	112	112	7	101	94	55	444	94	11	808
Molise	37	25	0	9	13	11	32	10	1	122
Puglia	408	283	39	226	86	274	1076	146	3	2039
Sardegna	28	19	0	15	25	31	38	28	1	166
Sicilia	169	135	35	80	74	101	242	54	1	771
Toscana	11	9	0	19	9	6	4	2	0	58
Trentino-Alto Adige	25	27	4	19	16	18	50	1	0	135
Umbria	63	35	1	38	18	34	60	26	1	246
Totale	1225	1060	109	675	613	942	2662	604	68	6665

Tabella 4. Numero di prescrizioni delle specialità medicinali di somatotropina alle visite di follow-up, suddivise per regione

Regione	Genotropin	Humatrope	Nordiflex	Norditropin simplex	Nutropinaq	Omnitrope	Saizen	Zimoser	Zomacton	Altro farmaco GH	Vuoto	Totale
Abruzzo	449	222	1	220	287	96	528	0	422	0	28	2253
Basilicata	4	1	0	41	1	3	15	0	14	0	3	82
Calabria	10	9	2	8	0	0	11	0	7	0	0	47
Campania	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2
E.-Romagna	141	356	4	63	266	753	80	0	80	1	52	1796
Friuli V. Giulia	24	27	13	49	33	45	57	0	55	0	18	321
Lazio	33	22	1	10	0	4	56	0	5	7	2	140
Liguria	47	11	0	0	4	6	1	1	0	1	6	77
Lombardia	304	193	3	33	38	82	99	0	52	9	2	815
Marche	512	407	20	486	260	165	695	0	388	0	162	3095
Molise	126	99	0	26	87	30	51	0	40	0	4	463
Puglia	1630	680	21	893	275	752	1746	0	535	22	68	6622
Sardegna	153	77	0	82	119	96	68	0	137	0	35	767
Sicilia	398	273	64	97	142	68	153	0	86	0	18	1299
Toscana	6	6	0	50	24	16	0	0	6	5	4	117
Trentino- Alto Adige	14	9	4	8	9	1	8	0	0	0	0	53
Umbria	563	227	1	203	70	170	108	1	101	0	34	1478
Totale	4414	2619	134	2269	1615	2287	3676	2	1928	47	436	19427

L'opzione "Altro farmaco GH" è stata inclusa per consentire di inserire farmaci non presenti nel menu a tendina della scheda "Terapia". Questo elenco viene aggiornato periodicamente sulla base delle segnalazioni che il RNAOC riceve dall'AIFA o dagli utenti ma, nel caso in cui il nome del farmaco non fosse stato aggiornato oppure si tratta di un farmaco non più presente nell'elenco (sono comunque inclusi anche farmaci non più disponibili), l'utente può indicarlo con questa opzione e specificare nelle Note il nome che non ha trovato nel menu a tendina. È importante sottolineare che la scelta del farmaco è condizionata da numerosi fattori a discrezione del clinico, tra cui la tipologia di confezione disponibile o la *compliance* del paziente ma anche da regime di distribuzione della somatotropina deciso dalla regione. Un altro dato interessante riguarda il biosimilare (OMNITROPE®) che rappresenta il 14,13% delle prescrizioni nei soggetti neotrattati e l'11,77% delle prescrizioni di follow-up.

In considerazione della diversa quantità di somatotropina raccomandata in relazione alla diagnosi, abbiamo analizzato la posologia e, laddove presente, la dose, in mg/kg al giorno analizzandoli in base alla diagnosi come da Nota 39. L'analisi della posologia ha rivelato numerosi errori di inserimento in quanto, non è presente un controllo del range numerico in fase di riempimento del campo. Per poter effettuare analisi corrette, abbiamo, quindi, escluso tutti valori inferiori a 0,1 e superiori a 3. La Tabella 5 riporta la posologia prescritta in relazione alla diagnosi, in mg al giorno e numero di somministrazioni a settimana. Le visite totali in cui era presente, e valida, la prescrizione sono 25357.

Tabella 5. Posologia della terapia con rGH in relazione alla diagnosi secondo Nota AIFA 39, come segnalata nell'applicativo web del RNAOC

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	Posologia (mg/die)			Frequenza mediana	Visite n.
		mediana	5°	95°		
Primi 2 anni di vita	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	0,7	0,7	1,78	7	170
Età evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	1,9	1,08	2	6	17790
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	1,55	1,2	2,23	6,5	1055
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	1,75	0,9	2,05	7	111
	PWS geneticamente dimostrata	0,6	0,6	1,4	6	416
	Alterata funzione del gene SHOX	1	1	2	7	156
Età di transizione	SGA	0,95	0,8	1,5	6,5	1369
	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	1,2	1,2	2	6	84
	Panipituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	0,605	0,6	1,47	6,5	189
	Risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	0,7	0,8	1,39	6,5	61
	Risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	0,35	0,4	1,54	6	295
Età adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	0,28	0,28	0,8	7	1401
	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	0,3	0,3	0,8	7	1711
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	1	1	1	5	6
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	0,3	0,3	0,59	6	7
	Età evolutiva	0,75	0,89	1,59	7	443
	Età di transizione	0,68	0,68	1,45	6	8
	Età adulta	0,4	0,4	1	6	34
No info						51
Totale						25357

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

Nella Tabella 6 è riportata la dose di rGH prescritta, in mg/pro kg al giorno, analizzata sulla base della diagnosi come ricavata dalle schede terapia in cui era indicata.

Nel caso in cui fosse indicata la dose a settimana, è stata calcolata la dose/kg/die in base alla frequenza indicata.

Non trattandosi di un campo obbligatorio, le visite su cui si è potuto procedere all'elaborazione sono 10401. Il campo "Dose", inoltre, non presenta un controllo relativo al range numerico accettabile, per cui nel database sono presenti dati non utilizzabili ai fini di analisi corrette e abbiamo escluso tutti i valori inferiori a 0,001 e superiori a 0,1.

Il campo "Dose", pur non essendo obbligatorio, risulta molto utile per verificare l'appropriatezza e, eventualmente, l'efficacia della terapia nei soggetti in età evolutiva.

Inoltre, rappresenta una *utility* per i clinici e un campo utile al RNAOC, in quanto consente di effettuare controlli di qualità su errori di compilazione.

Tabella 6. Dose della terapia con rGH in relazione alla diagnosi secondo Nota AIFA 39, come segnalata nell'applicativo web del RNAOC

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	Dose mg/kg/die			Visite
		mediana	5°	95°	
Primi 2 anni di vita	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	0,0309	0,0309	0,0416	55
Età evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	0,0329	0,0329	0,0417	8496
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	0,0384	0,0384	0,0500	462
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	0,0365	0,0365	0,0500	47
	PWS geneticamente dimostrata	0,03	0,03	0,0416	153
	Alterata funzione del gene SHOX	0,0368	0,0368	0,0497	75
	SGA	0,0343	0,0343	0,0429	783
Età di transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	0,0357			1
	Panipituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	0,0220	0,0220	0,0437	9
	Risposta di GH <6µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	0,0275	0,0275	0,0338	4
	Risposta di GH <19µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	0,0300	0,0300	0,0343	36
Età adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	0,0201	0,0201	0,0395	20
	Ipopituitarismo idiopatico, post ipofisite autoimmune, post trauma cranio-encefalico, da terapie chirurgiche o radianti per neoplasie sellari e parasellari, da sella vuota primitiva, da Sindrome di Sheehan	0,0287	0,0287	0,0359	4
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	0,0416	0,0416	0,0416	5
	Età evolutiva	0,0308	0,0308	0,0417	238
	Età di transizione	0,0300	0,0300	0,0300	4
	Età adulta	0,0316	0,0316	0,0334	2
No info					7
Totale					10401

PWS: Prader-Willi Syndrome;

SHOX: Short stature Homeobox-containing;

SGA: Small for Gestational Age;

ITT: Insulin Tolerance Test;

GHRH: Growth Hormone-Releasing Hormone

Prevalenza e incidenza del trattamento con rGH

Sono state analizzate tutte le prescrizioni di terapia con rGH relative alle prime visite e ai follow-up dei soggetti in trattamento, segnalati attraverso l'applicativo web RNAOC negli anni 2012-2018, escludendo il 2011, perché il sistema non era a regime, e gli anni precedenti, in quanto i dati dei pazienti "storici" possono essere parziali.

Il totale dei casi è rappresentato dai soggetti che iniziano la terapia con rGH e dai casi che hanno avuto almeno una prescrizione per anno, e su questi gruppi sono stati effettuati i calcoli di incidenza e prevalenza del trattamento sulla base della regione di residenza.

Sono stati definiti casi prevalenti tutti i soggetti che hanno avuto una prescrizione o come ingresso in terapia (prima visita) o come follow-up per ogni anno esaminato.

La prevalenza di trattamento è stata calcolata per regione, utilizzando la popolazione residente nelle rispettive regioni per anno come da dati ISTAT (consultabili da <http://demo.istat.it/>).

La prevalenza di trattamento con rGH per regione e per anno è descritta nella Tabella 7, in cui la prevalenza totale è rappresentata dal totale dei casi sull'intera popolazione delle regioni che aderiscono al RNAOC web ed è stata calcolata la prevalenza media dei 7 anni.

Tabella 7. Prevalenza residenti per anno e media a 7 anni di soggetti in trattamento con rGH, suddivisa per regione

Prevalenza/100.000	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	media
Abruzzo	15,92	20,95	19,79	24,33	13,87	10,21	10,27	16,48
Basilicata	4,68	1,04	1,38	3,64	2,09	1,40	2,12	2,34
Calabria	0,77	0,97	0,71	1,87	3,55	4,78	7,56	2,89
Emilia-Romagna	1,59	1,71	1,93	5,55	4,25	7,82	14,06	5,27
Friuli Venezia Giulia	0,58	1,06	2,44	6,60	3,11	1,40	7,73	3,27
Liguria	0,26	0,19	0,82	1,20	1,02	1,28	1,03	0,83
Lombardia	0,51	0,39	0,39	0,85	1,14	1,29	1,49	0,86
Marche	5,78	9,13	24,34	50,10	30,12	29,52	41,65	27,23
Molise	23,95	24,57	30,50	12,13	3,21	2,90	3,57	14,40
Puglia	10,35	10,54	12,49	32,08	21,27	19,00	19,00	17,82
Sardegna	3,54	4,33	5,29	10,64	5,55	4,30	4,00	5,38
Sicilia	0,46	0,58	1,35	4,12	4,91	5,32	10,52	3,90
Toscana	0,65	0,54	0,53	0,16	0,29	0,32	0,27	0,40
Trentino-Alto Adige	0,29	0,87	0,95	1,61	2,64	3,76	5,53	2,24
Umbria	13,02	11,51	6,25	12,96	7,74	6,75	9,84	9,72
Totale	3,06	3,35	4,25	8,76	6,12	6,18	8,51	5,75

Sono stati considerati casi incidenti tutti i soggetti con una prima prescrizione di terapia nell'anno considerato, cioè nuovi casi, in base alla regione di residenza e l'incidenza dei trattati è stata calcolata in rapporto alla popolazione residente nelle rispettive regioni per anno da dati ISTAT.

L'incidenza del trattamento con rGH per anno e per regione è descritta nella Tabella 8 e l'incidenza totale del trattamento è calcolata su tutti i casi incidenti nell'intera popolazione delle regioni che aderiscono al RNAOC web.

Tabella 8. Incidenza residenti per anno e media a 7 anni di nuovi casi trattati con rGH, suddivisa per regione

Incidenza/100.000	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	media
Abruzzo	5,59	5,56	4,65	2,25	3,92	3,33	3,12	4,06
Basilicata	3,46	0	0,52	1,39	0,70	0,35	0,35	0,97
Calabria	0,61	0,72	0,51	1,47	2,18	1,73	1,43	1,24
Emilia-Romagna	1,43	0,66	0,92	1,21	1,03	4,27	2,00	1,65
Friuli Venezia Giulia	0,25	0,57	1,63	0,82	1,97	0,66	2,47	1,19
Liguria	0,26	0,19	0,75	0,25	0,13	0,26	0,13	0,28
Lombardia	0,12	0,03	0,08	0,14	0,85	0,60	0,28	0,30
Marche	2,86	4,79	9,14	9,80	6,80	5,98	4,38	6,25
Molise	9,58	7,98	7,94	3,51	0,96	0,32	0,65	4,42
Puglia	5,70	2,10	4,11	10,42	6,06	5,78	4,32	5,50
Sardegna	0,98	1,04	1,14	1,86	0,78	0,73	0,24	0,97
Sicilia	0,38	0,48	1,18	3,38	2,11	1,60	3,28	1,77
Toscana	0,03	0,05	0,05	0	0	0	0	0,07
Trentino-Alto Adige	0,29	0,87	0,95	1,61	2,64	2,45	1,97	1,54
Umbria	1,25	0,90	0,22	2,24	0,79	1,13	1,47	1,14
Totale	1,40	0,96	1,48	2,48	1,96	2,03	1,70	1,71

È evidente una notevole disomogeneità dei dati tra le regioni che può dipendere da diversi fattori tra cui l'adesione e l'attività di segnalazione dei Centri, la distribuzione della popolazione rispetto a età e genere e la migrazione sanitaria. Tali variabili saranno più chiare con il prolungamento del periodo di osservazione, il confronto con altri database amministrativi (come si sta operando con la regione Marche attraverso un progetto di collaborazione scientifica) e integrare correttamente i database delle regioni che hanno propri sistemi di raccolta. Quest'ultimo rappresenta un criticismo importante in quanto le regioni coinvolte rappresentano circa la metà della popolazione residente italiana e ciò costituisce un aspetto importante trattandosi di patologie rare.

Criticità

Le criticità maggiori relative alle informazioni cliniche riguardano sia aspetti relativi alla correttezza delle informazioni inserite che alla loro completezza.

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

Sul database vengono effettuati controlli successivi all'inserimento che ci hanno consentito di rilevare errori, di cui alcuni si sono rivelati più frequenti.

Per quanto riguarda in generale la scheda "visita", sono state evidenziate diverse tipologie di errore, tra cui, ad esempio, casi di schede visita, per un dato paziente, aperte con la medesima data. Nella maggior parte dei casi, che sono stati corretti, si trattava di nuove visite inserite per correggere dati errati posti nella prima. In questo modo, però, risultano registrati nel database entrambe le visite con i conseguenti errori di analisi dei dati. In altri casi si è trattato di visite aggiunte in un secondo momento con errori relativi alla data effettiva. In questi casi, quindi, il

gruppo di lavoro dell'Istituto Superiore di Sanità del RNAOC deve intervenire chiedendo al medico/clinico di correggere o chiarire ed eventualmente eliminare i doppioni.

Un'altra criticità riguarda la spedizione della visita; la mancata spedizione a completamento della visita stessa o, come riscontrato spesso, la spedizione solo al momento dell'apertura della visita successiva, in genere a distanza di 6 mesi dalla precedente. Ciò impedisce l'acquisizione delle informazioni in tempo reale o comunque in tempo utile per la elaborazione dei dati del registro stesso e, di conseguenza, delle regioni che verificano le statistiche disponibili sulla piattaforma oppure chiedono dettagli al RNAOC.

Riguardo le sottoschede, i controlli sui dati inseriti hanno evidenziato lacune rilevanti nelle schede "Diagnosi" e "Terapia".

Per la diagnosi, come evidenziato dalla Tabella 1, risultano incongruenze tra l'età del paziente e la diagnosi registrata. Si ricorda, infatti, che la diagnosi per cui la Nota 39 ammette la rimborsabilità della terapia con somatotropina è correlata alla attuale fascia d'età del soggetto e non a diagnosi pregresse. In base alle nostre analisi, infatti, supponiamo che alcune diagnosi dell'adulto siano state registrate come diagnosi dell'età evolutiva in quanto fanno riferimento alla diagnosi per la quale il paziente è entrato in terapia ma non alla diagnosi legata alla sua età effettiva.

Nella scheda "Terapia" numerosi errori riguardano soprattutto i campi "Dose", che indica la quantità per chilo del farmaco, e "Posologia", che specifica la quantità di farmaco che il medico prescrive di somministrare giornalmente. Oltre alla probabile confusione tra i due campi, sono presenti numerosi casi di quantità prescritta non compatibile con la reale posologia del farmaco stesso.

Per quanto detto circa gli errori rilevati e per l'importanza del tipo di informazioni ai fini degli obiettivi del registro stesso, sono stati posti controlli sui numeri inseriti nei due campi e si sta valutando di rendere anche il campo "Dose" e "Peso", insieme all'indicazione della Posologia, obbligatori nella compilazione della scheda "Terapia". Questo consentirebbe, infatti, al clinico di ottenere un calcolo corretto della posologia e all'amministratore del sistema di verificare eventuali errori di compilazione attraverso la verifica di possibili incongruenze.

Riguardo la durata della terapia, non sembrano numericamente congrue le segnalazioni di "Fine del trattamento", con la conseguenza di una errata valutazione del volume di pazienti in terapia. Ricordiamo che quando il paziente cessa il trattamento, perché non è più necessario o perché non viene più seguito in quella UO, deve essere chiusa la cartella. In questo modo si può conoscere meglio il consumo reale di somatotropina e si evita il problema di possibili sovrapposizioni nei casi di trasferimento del paziente da una UO a un'altra.

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

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

Conclusioni

Il database del RNAOC risulta in progressiva implementazione e i dati forniscono elaborazioni che vengono comunicate alle autorità competenti, agli utenti e alla comunità scientifica (9).

La diffusione dei dati avviene attraverso la pubblicazione del rapporto annuale nella serie *Rapporti ISTISAN* edita dall'Istituto Superiore di Sanità e con la newsletter quadrimestrale che il

RNAOC invia agli accreditati al registro web (documenti disponibili nel sito del registro: <http://www.iss.it/rnoc/index.php>).

In conclusione, il RNAOC si propone come uno strumento a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale per attuare una efficace farmacovigilanza, diffusione e aggiornamento scientifico, con l'auspicio e l'impegno a fornire informazioni sempre più corrette e complete, attraverso la collaborazione di tutti i suoi utenti, nell'interesse del paziente in primo luogo ma anche del medico stesso e del Sistema Sanitario nel suo insieme.

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 7 del 10 gennaio 2007.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 22 settembre 2009. Modifica, con riferimento alla Nota AIFA 39, alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 26 novembre 2009. Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determinazione del 22 settembre 2009. *Supplemento ordinario n. 229 alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 286 del 9 dicembre 2009.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
6. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 109 del 12 maggio 2017.
7. Rose SR, Cook DM, Fine MJ. Growth hormone therapy guidelines: clinical and managed care perspectives *Pharmacy Times* 2014; 13:18:47. Disponibile all'indirizzo: https://www.pharmacytimes.com/publications/ajpb/2014/AJPB_SeptemberOctober2014/Growth-Hormone-Therapy-Guidelines-Clinical-and-Managed-Care-Perspectives; ultima consultazione 29/10/2019.
8. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):352-6.
9. Pricci F, Villa M, Maccari F, Agazio E, Rotondi D, Panei P, Roazzi P. The Italian Registry of GH Treatment: electronic Clinical Report Form (e-CRF) and web-based platform for the national database of GH prescriptions. *J Endocrinol Invest* 2019;42(7):769-77