

REGIONE VENETO

Cinzia Minichiello (a), Olivia Basadonna (b), Monica Mazzucato (a), Andrea Vianello (a), Laura Guazzarotti (c), Nella Augusta Greggio (f), Roberto Castello (d), Susanna Zardo (e), Giovanna Scroccaro (b), Paola Facchin (a)

(a) *Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Regione del Veneto, Padova*
 (b) *Direzione Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, Regione del Veneto, Venezia*
 (c) *Azienda Ospedale Università di Padova, Regione del Veneto, Padova*
 (d) *Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Regione del Veneto, Verona*
 (e) *Azienda ULSS 3 Serenissima, Regione del Veneto, Venezia*
 (f) *Esperto endocrinologo*

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone* o GH), nella Regione Veneto, è stata istituita con DGR 2170/2008 (1), la quale ne definiva anche la composizione. Con Decreto 177/2008 (2) la Commissione è stata nominata, con validità triennale. Con il Decreto 60/2018 (3) si è provveduto all'ultimo rinnovo triennale e con il Decreto n. 14/2019 (4), alla sostituzione e integrazione di un componente.

Dai compiti definiti dalla DGR 2170/2008, si sono delineati sostanzialmente due generi di azioni in capo alla Commissione Regionale: da un lato la valutazione dei singoli casi per cui è richiesta l'autorizzazione all'uso del GH, quando non rientrano nelle condizioni previste dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), dall'altra la funzione di programmazione della rete di servizi esistenti per questi pazienti e di pianificazione degli strumenti e delle azioni idonee per facilitare i percorsi assistenziali, l'accesso al farmaco, il monitoraggio dei trattamenti in essere e la valutazione dei risultati. Come prodotto e conseguenza di questa seconda area di azione, dal 2015 in Regione Veneto è attivo il sistema informativo denominato Registro GH, secondo quanto previsto dalla DGR 248/2014 (5). Lo sviluppo, la gestione e la manutenzione del Registro sono affidati al Coordinamento regionale per le malattie rare.

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

Di seguito verranno descritti, oltre al disegno e all'organizzazione, i dati raccolti dal sistema informativo fino a tutto l'anno 2019.

Attività valutativa

Con DGR 1451/2018 (6), la Giunta Regionale ha provveduto al rinnovo dei Centri prescrittori di GH già autorizzati, rispettivamente, con le DGR 1121/2016 (7), 754/2015 (8) e 641/2013 (9), in adempimento a quanto previsto dalla Nota AIFA.

La revisione della lista dei Centri autorizzati alla prescrizione del GH nel 2018, ha tenuto conto dei criteri di accreditamento proposti nel Rapporto ISTISAN 17/9 (10).

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

Si tratta di un registro web-based che collega tutti i professionisti della rete di assistenza regionale coinvolti nella presa in carico dei pazienti in trattamento con GH: i Centri abilitati alla

prescrizione del farmaco, i reparti ospedalieri individuati per seguire il follow-up dei pazienti, le farmacie ospedaliere e/o territoriali delle Aziende Unità Locali Socio-Sanitarie (ULSS) di residenza, che devono erogare il farmaco, la Commissione Regionale che valuta e autorizza gli usi del farmaco sia extra-Nota AIFA 39 che *off-label*, secondo quanto stabilito dalla DGR 756/2015 (11).

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

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

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

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

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

Nel complesso, i pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di GH attraverso il sistema informativo regionale fino a fine anno 2019 sono 1521 (di cui 210 nuovi casi per l'anno 2019). La Tabella 1 riporta la distribuzione percentuale dei pazienti in funzione della diagnosi, indipendentemente che si tratti di una diagnosi di patologia rara, di cui all'Allegato 7 del DPCM 12 gennaio 2017, oppure di una diagnosi di patologia non rara.

Tabella 1. Distribuzione percentuale per diagnosi dei pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di GH attraverso il sistema informativo fino a fine anno 2019

Diagnosi	Soggetti (%) (n. 1521)
Deficit congenito di GH	38,9
Ipopituitarismo idiopatico	13,4
Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)	7,5
Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale	5,1
Sindrome di Turner	5,1
Small for Gestational Age	4,1
Altre patologie	25,9
Totale	100,0

Il numero complessivo di piani terapeutici contenenti GH, formulati nel sistema informativo per i pazienti di competenza del Veneto e/o seguiti da Centri prescrittori del Veneto, è di 5798 (di cui 1100 nuovi piani redatti nel 2019).

Come negli anni precedenti, anche per l'anno 2019, la prescrizione del GH in funzione dell'età conferma un andamento peculiare interessando, in netta prevalenza, i soggetti pediatrici (fino a 17 anni) nel 70,7% dei casi, considerando nell'insieme le diverse patologie.

Nell'anno 2019, la spesa per somatropina è risultata pari a 3,97 milioni di euro (+ 10,27% rispetto al 2018). La prescrizione del prodotto biosimilare ha impattato per il 26,5% sul totale delle specialità prescritte a base di GH, con un trend d'uso in aumento negli ultimi anni in entrambi i sottogruppi di pazienti (rari e non rari), in accordo con quanto raccomandato dalle linee di indirizzo, specificamente elaborate dalla Commissione Regionale GH, in applicazione al Decreto 112/2018, di recepimento dell'Allegato A "Documento regionale di approfondimento sui Medicinali Biosimilari" (12). Di rilievo, nell'anno 2019, l'uso del biosimilare ha riguardato il 40% del totale delle prescrizioni di pazienti *naïve* al trattamento con GH.

Attività autorizzativa

Come descritto, la prescrizione, eventuale autorizzazione e dispensazione del GH per usi non ricompresi all'interno dei criteri definiti dalla Nota AIFA 39, oppure *off-label*, avvengono attraverso l'applicativo regionale informatizzato. Le richieste vengono valutate dalla Commissione Regionale nell'arco di 30 giorni. Lo strumento informativo consente ai membri della Commissione la visualizzazione diretta delle richieste di GH in attesa di valutazione, nonché di tutte le informazioni necessarie alla valutazione della richiesta (motivazioni, parametri, condizioni cliniche del paziente). Nel contempo, la Commissione dispone di un archivio delle richieste di autorizzazione e dei rispettivi pareri espressi, consultabile in linea in tempo reale.

Lo stato di valutazione, l'esito e i motivi che hanno condotto a tale esito possono essere visualizzati direttamente nell'applicativo dal medico prescrittore, nonché dagli utenti abilitati del Distretto, della Farmacia ospedaliera e/o territoriale dell'Azienda ULSS di residenza attraverso cui avviene la distribuzione del farmaco. In questo modo, all'autorizzazione corrisponde in tempo reale, in caso di parere favorevole, la vista per le strutture deputate all'erogazione, riducendo per i pazienti i tempi per l'ottenimento del trattamento.

Nell'anno 2019, sono state valutate e autorizzate le richieste di trattamento con GH contenute nei piani terapeutici di 70 pazienti il cui dettaglio è riportato in Tabella 2. Come si può osservare, le autorizzazioni hanno riguardato sia usi di GH per pazienti con diagnosi comprese nella Nota AIFA 39 ma non corrispondenti ai criteri definiti dalla stessa Nota e/o per dosaggi non previsti in Scheda Tecnica-RCP, sia usi di GH per indicazioni terapeutiche *off-label*.

Tabella 2. Autorizzazioni al trattamento con GH rilasciate nella Regione Veneto. Anno 2019

Diagnosi	Soggetti (n.)
<i>Idiopathic short stature</i>	33
Deficit congenito di GH	9
Sindrome di Noonan	4
Sindrome di Russell Silver	4
SGA (Small for Gestational Age)	3
Altre patologie	17
Totale	70

Bibliografia

1. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 2170 del 8 agosto 2008. Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 77 del 16 settembre 2008.
2. Regione del Veneto. Decreto del Dirigente della Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari 177 del 23 dicembre 2008. Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita: nomina componenti. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 4 del 13 gennaio 2009.
3. Regione del Veneto. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale 60 del 19 aprile 2018. Commissione regionale per la sorveglianza e il monitoraggio dei trattamenti con ormone della crescita. Rinnovo. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 43 del 8 maggio 2018.
4. Regione del Veneto. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale 14 del 30 gennaio 2019. Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita. Sostituzione e integrazione della composizione. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 18 del 19 febbraio 2019.
5. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 248 del 11 marzo 2014. Attivazione dell'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, la dispensazione e il monitoraggio dell'ormone della crescita (GH). *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 32 del 21 marzo 2014.
6. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 1451 del 8 ottobre 2018. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico: aggiornamento e ricognizione - anno 2018. *Bollettino Ufficiale del Veneto* 104 del 19 ottobre 2018.
7. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 1121 del 29 giugno 2016. DGR 754 del 14.5.2015. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico ed approvazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci con PT. Modifiche. *Bollettino Ufficiale del Veneto* 68 del 15 luglio 2016.
8. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 754 del 14 maggio 2015. Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico e approvazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci con PT. *Bollettino Ufficiale del Veneto* 52 del 26 maggio 2015.
9. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 641 del 7 maggio 2013. Elenco dei Centri Prescrittori per l'impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione del Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo. *Bollettino Ufficiale del Veneto* 45 del 28 maggio 2013.
10. Pricci F, Panei P, Borraccino A, Cavallo F, Ravaglia A, Cappa M, Garofalo P, Aimaretti G, Colao A, Ghigo E, Lombardi G, Bona G, Buzi F, Loche S, Maghnie M, Mazzanti L, Bernasconi S, Boscherini B, Cianfarani S, Saggese G. A supporto delle Commissioni Regionali per il trattamento con ormone della crescita: i criteri regionali di accreditamento dei Centri per la prescrizione di terapia a base di ormone della crescita. Documento congiunto In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita* (2016). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2017. (Rapporti ISTISAN 17/9).
11. Regione del Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale 756 del 14 maggio 2015. Modalità di prescrizione, autorizzazione e dispensazione dell'ormone della crescita (GH) in caso di uso *off-label*. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 53 del 29 maggio 2015.
12. Regione del Veneto. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale 112 del 13/09/2018. Medicinali Biosimilari. Aggiornamento a maggio 2018. *Bollettino Ufficiale della Regione del Veneto* 99 del 2 ottobre 2018.