

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

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

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

L'AIFA, infatti, regola sia le indicazioni d'uso dei farmaci, attraverso le procedure di autorizzazione al commercio, che la loro rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che, per alcuni farmaci, avviene attraverso le cosiddette "Note". Nel caso della terapia a base di somatropina, la rimborsabilità è regolamentata dalla Nota 39 che definisce le diagnosi e i criteri diagnostici per la sua prescrizione in fascia A. La Nota 39 ha, inoltre, formalizzato dal 2004 l'incarico al registro nazionale RNAOC della sorveglianza epidemiologica del trattamento con rGH nella popolazione italiana (1) e, nell'aggiornamento del 2007, ne ha richiesto l'informatizzazione, ponendo l'iscrizione nello stesso come condizione necessaria alla rimborsabilità da parte dell'SSN (2), confermandolo negli aggiornamenti successivi (3-9). Il RNAOC è stato anche incluso nel Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017 che comprende tutti i registri e le sorveglianze di interesse nazionale (10).

L'informatizzazione del registro è stata attuata attraverso la realizzazione di una piattaforma web (RNAOC web), attiva dal 2011, mediante la quale i centri clinici delle regioni italiane aderenti al registro nazionale inviano online le segnalazioni di terapia a base di rGH. Il RNAOC raccoglie anche i dati provenienti dalle regioni che non aderiscono direttamente alla piattaforma web ma che con questa comunicano, allo scopo di garantire la sorveglianza epidemiologica su tutto il territorio nazionale. I dettagli sulla piattaforma web e le procedure di accreditamento sono descritti nei precedenti volumi della serie *Rapporti ISTISAN* dedicati al RNAOC e sono raccolti nella pagina web del sito ISS: <https://www.iss.it/rnaoc>.

Piattaforma web del RNAOC e Regioni

Le regioni e le province autonome autorizzano i centri clinici che possono prescrivere la terapia con somatropina sulla base di criteri specifici che, in genere, sono definiti dalle commissioni regionali per il GH sulla base di aspetti legati all'assistenza, alla ricerca scientifica e alla didattica (11). Le regioni che aderiscono al RNAOC web comunicano le strutture autorizzate e i clinici di riferimento e che vengono, quindi, accreditate, creando appropriati profili di accesso per i clinici di riferimento.

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

Questi sono organizzati al loro interno in ambulatori, dipartimenti, *day hospital*, ecc. accreditati presso il registro web come Unità Operative (UO) (es. l'Unità Operativa Speciale,

UOS, di Endocrinologia Pediatrica, UO di Endocrinologia, ecc.). Il clinico di riferimento verrà associato alla UO con il profilo di “Supervisore”.

A giugno 2022 aderivano al registro RNAOC web 17 Regioni e le 2 Province Autonome di Trento e Bolzano, includendo la Regione Lazio che, pur non aderendo alla piattaforma web, segnala i pazienti, residenti in altre regioni, in terapia presso i propri centri.

La Regione Campania ha recentemente aderito al RNAOC web affiancando la segnalazione in piattaforma alla registrazione nel sistema regionale SANI.ARP (SANItà a centralità dell’Assistito e della Risposta Prescrittiva). Tale decisione si è basata sull’osservazione della necessità di disporre delle informazioni cliniche richieste dalla Nota 39 per la valutazione della rimborsabilità.

La Regione Lombardia ha aderito inizialmente al registro web con 28/39 Centri/UO ma ha poi messo in opera una specifica modalità di presa in carico delle persone affette da malattie croniche (*Chronic Related Group*, CReG) per cui non sono state inserite segnalazioni fino al 2017, anno in cui ha deciso di aderire nuovamente alla piattaforma web del RNAOC.

La Regione Veneto dispone di un proprio registro regionale dedicato, e la Regione Lazio ha attivo il sistema di registrazione online WebCare che comunica direttamente con le farmacie e, come già accennato, segnala al registro RNAOC web solo i pazienti provenienti da altre regioni.

La Regione Piemonte sta attuando una nuova modalità di raccolta delle prescrizioni.

La Regione Piemonte ha attivo un proprio registro dedicato alle prescrizioni di somatropina.

Piattaforma web del RNAOC e Centri clinici prescrittori

A giugno 2022, le strutture cliniche accreditate alla piattaforma sono 154 centri e 219 UO, distribuiti in 17 Regioni e nelle 2 Province Autonome di Trento e Bolzano (Tabella 1).

Il numero dei centri/UO non si discosta sostanzialmente da quelli già registrati l’anno precedente, con l’eccezione dell’acquisizione della Regione Campania.

Tabella 1. Centri e UO accreditati alla piattaforma web RNAOC a giugno 2022

Regione/PA	Centri (n.)	UO (n.)
Abruzzo	5	9
Basilicata	7	8
Bolzano	1	1
Calabria	10	13
Campania	9	14
Emilia-Romagna	18	26
Friuli Venezia Giulia	5	7
Lazio	9	13
Liguria	4	5
Lombardia	32	43
Marche	8	14
Molise	3	4
Puglia	16	22
Sardegna	4	5
Sicilia	7	8
Toscana	10	17
Trento	1	2
Umbria	4	7
Valle d’Aosta	1	1
Totale	154	219

I centri/UO accreditati sono soggetti a un continuo aggiornamento che viene effettuato sulla base delle comunicazioni regionali che possono richiedere nuovi accreditamenti oppure la revoca di centri non più autorizzati.

Le UO pediatriche costituiscono il 54,3 % delle UO totali e la ripartizione tra le regioni è mostrata nella Tabella 2.

Tabella 2. UO pediatriche e dell'adulto accreditate alla piattaforma web del RNAOC a giugno 2022

Regione/PA	UO pediatriche	UO per adulti	UO totali
Abruzzo	5	4	9
Basilicata	4	4	8
Bolzano	1	0	1
Calabria	10	3	13
Campania	9	5	14
Emilia-Romagna	12	14	26
Friuli Venezia Giulia	4	3	7
Lazio	5	8	13
Liguria	3	2	5
Lombardia	21	22	43
Marche	11	3	14
Molise	2	2	4
Puglia	12	10	22
Sardegna	1	4	5
Sicilia	4	4	8
Toscana	9	8	17
Trento	1	1	2
Umbria	5	2	7
Valle d'Aosta	0	1	1
Totale	119	100	219

Piattaforma web del RNAOC e profili di accesso

Per quanto riguarda i clinici, l'accesso alla piattaforma del RNAOC prevede due diversi profili di autenticazione:

- profilo di “Utente”, che può inserire i dati relativi ai pazienti seguiti presso la UO a cui è associato;
- profilo di “Supervisore”, che corrisponde al responsabile della UO e che, oltre a poter inserire i dati relativi ai pazienti seguiti presso di essa, crea gli “Utenti” all'interno della propria UO e ne abilita/disabilita l'accesso.

È importante sottolineare che i pazienti sono legati all'unità operativa e non all'utente che ne inserisce i dati.

Per quanto riguarda le regioni, su richiesta del referente regionale per il GH viene creato il profilo di “Esaminatore regionale” che corrisponde al referente regionale e/o alla commissione regionale per il GH.

Questo profilo non consente l'inserimento di dati clinici ma permette di visualizzare i dati dei pazienti seguiti presso centri e UO della propria regione e i dati dei pazienti residenti nella propria regione seguiti presso centri di altre regioni.

Inoltre, questo profilo prevede l'accesso a una serie di *utility*, definite “Statistiche”, che permettono di visualizzare conteggi utili ai fini di eventuali controlli su appropriatezza e correttezza.

Ad esempio, sono disponibili i conteggi di pazienti e visite, delle diagnosi, delle prescrizioni di somatropina, delle cartelle chiuse e dei pazienti della propria regione assistiti presso altre regioni con diagnosi e terapia.

Su esplicita richiesta del referente regionale, inoltre, il RNAOC effettua analisi sui dati, fornendo elaborazioni sulla base delle specifiche necessità della regione e/o della commissione regionale per il GH.

I profili di accesso alla piattaforma RNAOC web come “Supervisore”, “Utente” ed “Esaminatore regionale” attivi a giugno 2022 per le diverse regioni sono riportati nella Tabella 3.

Tabella 3. “Esaminatori regionali”, “Supervisori” e “Utenti”, suddivisi per Regione e Province Autonome (PA) attivi a giugno 2022

Regione/PA	Esaminatori regionali	Supervisori (n.)	Utenti (n.)
Abruzzo	sì	15	6
Basilicata	sì	7	1
Bolzano		1	1
Calabria	sì	14	5
Campania	sì	15	4
Emilia-Romagna	sì	28	40
Friuli Venezia Giulia	sì	8	2
Lazio		16	10
Liguria	sì	5	9
Lombardia	sì	41	27
Marche	sì	15	12
Molise	sì	4	3
Puglia	sì	25	20
Sardegna	sì	7	11
Sicilia	sì	8	16
Toscana	sì	29	24
Trento		2	2
Umbria	sì	8	1
Valle d'Aosta		1	2
Veneto	sì	0	0
Totale	16	256	198

Aggiornamento degli accreditamenti

Per poter garantire dati attendibili e fruibili in tempo reale, gli accreditamenti alla piattaforma RNAOC web devono essere tenuti costantemente aggiornati, sia riguardo le strutture che per i clinici e i riferimenti regionali.

Le strutture cliniche vengono, infatti, periodicamente aggiornate dalle regioni e i responsabili delle UO possono cambiare in seguito a trasferimenti o pensionamenti oppure in conseguenza di modifiche nell'autorizzazione dei centri o delle UO stesse.

Anche il profilo di “Esaminatore” è oggetto di aggiornamento continuo in relazione a modifiche indicate dai referenti regionali.

Il database del registro RNAOC conserva, comunque, tutti i dati inseriti per cui è comunque disponibile lo storico degli accreditamenti e delle segnalazioni.

L'aggiornamento degli accreditamenti è fondamentale e richiede una interazione costante tra coloro i quali sono coinvolti nelle attività del registro, in particolare tra l'amministratore del RNAOC e i referenti regionali.

Riunioni periodiche con referenti regionali e centri clinici

Nel 2021 il RNAOC ha avviato un programma di riunioni periodiche con i referenti regionali e i responsabili dei centri clinici accreditati: lo scopo è quello di verificare l'utilizzo della scheda di segnalazione web e di evidenziarne le criticità, sia dal punto di vista delle analisi del database che da quello degli utenti e dei referenti regionali, in considerazione delle diverse realtà locali. È evidente, infatti, che, per ottemperare alla normativa AIFA (1-9) e al DPCM del 3 marzo 2017 (10) che incaricano l'ISS della farmacovigilanza nazionale relativa alla terapia con somatropina attraverso il registro informatizzato, è necessaria la attiva collaborazione delle regioni e dei centri clinici.

Il programma di incontri prevede una prima riunione con il referente regionale per il GH per fare il punto della situazione locale e per concordare una successiva riunione con i responsabili dei centri.

I punti all'ordine del giorno delle riunioni riguardano:

1. verifica ed eventuale aggiornamento dei centri clinici e dei relativi supervisor regionali accreditati alla piattaforma web del RNAOC;
2. verifica delle attività dei centri nell'inserimento delle informazioni relative alle prescrizioni di somatropina.

Nel 2021 sono state organizzate 5 riunioni, in modalità online, con i referenti regionali di Abruzzo, Campania, Puglia, Lombardia e Toscana a cui sono seguite le riunioni con gli utenti dei centri clinici.

Conclusioni

La partecipazione della maggior parte delle regioni italiane al registro nazionale RNAOC web permette di raccogliere e di trasmettere alle autorità competenti un insieme di dati e di informazioni sufficientemente completo relativamente alla realtà del trattamento con l'ormone della crescita in Italia. Resta ancora una importante criticità in tal senso legata alle difficoltà di integrare i database delle regioni non aderenti, prevalentemente dovuta a questioni tecniche (diversità dei campi raccolti, decodifiche non armonizzate, problematiche di condivisione, ecc.).

Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004. Revisione delle note CUF. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 259 - *Supplemento ordinario* n. 162 del 4 novembre 2004.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 7 del 10 gennaio 2007.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 22 settembre 2009. Modifica, con riferimento alla Nota AIFA 39, alla Determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 26 novembre 2009. Modifica alla Nota AIFA 39 cui alla Determinazione del 22 settembre 2009. *Supplemento ordinario n. 229 alla Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 286 del 9 dicembre 2009.

5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39 di cui alla Determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
6. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla Determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
7. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA 617/2014. (Determina 458/2020). (20A02428). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 117 del 8 maggio 2020
8. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 6 aprile 2021. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG 390/2021). (21A02189). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 87 del 12 aprile 2021.
9. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina del 16 aprile 2021. Rettifica dell'Allegato alla Determina n. 390/2021 del 6 aprile 2021, concernente la modifica della Nota AIFA 39 di cui alla Determina AIFA n. 458/2020. (Determina n. DG/430/2021). (21A02402). *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 100 del 27 aprile 2021.
10. 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.
11. Agazio E, Pricci F. Criteri regionali per valutare e individuare i Centri autorizzati alla prescrizione di GH: survey delle disposizioni regionali. In: Pricci F, Agazio E, Villa M (Ed.). *Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2018)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2019. (Rapporti ISTISAN 19/25). p. 25-49.