



RAPPORTI ISTISAN 20|31

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2019)

A cura di
F. Pricci, E. Agazio, M. Villa



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia:
rapporto annuale del Registro Nazionale
degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2019)**

a cura di Flavia Pricci, Elvira Agazio, Marika Villa

Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

**Rapporti ISTISAN
20/31**

Istituto Superiore di Sanità

Trattamento con l'ormone somatotropo in Italia: rapporto annuale del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (2019).

A cura di Flavia Pricci, Elvira Agazio, Marika Villa

2020, iv, 110 p. Rapporti ISTISAN 20/31

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è gestito dall'Istituto Superiore di Sanità al fine di condurre l'attività di sorveglianza nazionale relativa al trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o somatotropina) sulla base della normativa vigente. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con la Nota 39, che regola la rimborsabilità dei farmaci a base di somatotropina stabilendone l'appropriatezza prescrittiva, ha previsto l'informatizzazione del RNAOC. Il RNAOC informatizzato è attivo dal 2011 e si basa su una piattaforma web, che consente la segnalazione online delle prescrizioni di terapia a base di GH da parte dei Centri accreditati di 15 regioni e 2 province autonome, e sulla raccolta degli altri database locali, attivati in base alle disposizioni regionali. Il RNAOC è stato, inoltre, incluso nel DPCM del 3 marzo 2017 che identifica i sistemi di sorveglianza e i registri nazionali e regionali per attuare la sorveglianza epidemiologica su patologie e trattamenti di rilevanza per la salute pubblica. La Nota dell'AIFA prevede la pubblicazione di un rapporto annuale delle attività del RNAOC che, come ogni anno, sono raccolte in questo volume. I contributi comprendono le elaborazioni sui dati raccolti fino al 2019, una *survey* sulle Commissioni Regionali per il GH e i contributi delle Commissioni Regionali per il GH, in termini di attività autorizzativa e valutativa.

Parole chiave: Ormone della crescita; Registro Nazionale; Farmacovigilanza

Istituto Superiore di Sanità

Growth hormone treatment in Italy: annual report of the National Register of Growth Hormone therapy (2019).

Edited by Flavia Pricci, Elvira Agazio, Marika Villa

2020, iv, 110 p. Rapporti ISTISAN 20/31 (in Italian)

The National Register of Growth Hormone therapy (Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, RNAOC) has been assigned to the Istituto Superiore di Sanità (the National Institute of Health in Italy) in order to perform the national surveillance on the use of Growth Hormone (GH) therapy. The RNAOC has been included in the Decree of the President of the Council of Ministers of March 3rd 2017, which identifies national and regional surveillance systems and registries to perform epidemiological surveillance on treatments and diseases relevant in public health. The Note #39 by the Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA, Italian Medicines Agency), which regulates the reimbursement of medicinal products containing GH and their appropriateness of use, has also required the computerization of the register and the annual reporting of data. The RNAOC consists of a web platform for the online reporting of GH-prescription therapy by the Centres of 15 regions and 2 autonomous provinces regionally authorized to GH prescription and includes other independent regional GH-registries transmitted to the national database. As every year, this volume represents the RNAOC annual report, publishing RNAOC data collected by the end of 2019 and a survey on the regional commissions on GH therapy. The activities of the regional GH-commissions are reported in terms of their authorization and evaluation prerogatives.

Key words: Growth Hormone; Italian National Register; Pharmacoepidemiological survey

Si ringraziano Francesca Latini e Matilde Bocci per il prezioso lavoro di supporto tecnico-editoriale.

Per informazioni su questo documento scrivere a: rnaoc@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Citare questo documento come segue:

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 (2019)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020. (Rapporti ISTISAN 20/31).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Silvio Brusaferrò*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Sandra Salinetti e Manuela Zazzara*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



INDICE

Premessa	iii
-----------------------	------------

PRIMA PARTE

Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita: ottavo anno del registro web

Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita web e le Regioni <i>Flavia Pricci, Arianna Valerio, Elvira Agazio, Marika Villa, Daniela Rotondi</i>	3
Segnalazioni di terapia con somatropina alla piattaforma web del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita <i>Flavia Pricci, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Marika Villa, Arianna Valerio</i>	8
Analisi dei dati clinici relativi alle segnalazioni di terapia con somatropina alla piattaforma web del RNAOC <i>Flavia Pricci, Marika Villa, Daniela Rotondi, Elvira Agazio, Arianna Valerio</i>	17
Revisione Nota AIFA 39 <i>Flavia Pricci, Marika Villa, Daniela Rotondi, Arianna Valerio</i>	26
Commissioni Regionali per il GH: survey delle disposizioni regionali <i>Elvira Agazio, Flavia Pricci, Marika Villa.</i>	32

SECONDA PARTE

Commissioni Regionali per il GH

Segnalazioni di terapia con somatropina alla piattaforma web del RNAOC e le unità operative regionali <i>Daniela Rotondi, Flavia Pricci</i>	59
Regione Basilicata <i>Maria Rosalia Puzo.....</i>	65
Provincia Autonoma di Bolzano <i>Silvia Longhi, Paola Cristina Cappelletto</i>	66
Regione Calabria <i>Giacomo Brancati, Rita Francesca Scarpelli, Francesca Saullo, Valentina Salerno, Roberta Rogliano, Adele Emanuela De Francesco.....</i>	67
Regione Campania <i>Ugo Trama, Rosamaria Iommelli, Imma Mancini</i>	70
Regione Emilia-Romagna <i>Ilaria Mazzetti, Maria Chiara Silvani, Anna Maria Marata.....</i>	73
Regione Friuli Venezia Giulia <i>Gianluca Tornese, Chiara Roni, Erica Zimarelli.....</i>	76

Regione Lazio	
<i>Valeria Desiderio</i>	78
Regione Lombardia	
<i>Alba Pilotta, Ida Fortino, Alberto Strada</i>	83
Regione Marche	
<i>Luigi Patregnani</i>	85
Regione Molise	
<i>Antonella Lavallo, Mariateresa Sisto, Giuseppina Trofa, Stefania Falciglia,</i> <i>Antonio Melillo, Annamaria Macchiaroli</i>	88
Regione Puglia	
<i>Paolo Stella, Maria Cristina Carbonara, Pietro Leoci, Vito Bavaro, Vito Montanaro</i>	90
Regione Sardegna	
<i>Paolo Carta, Enrico Serra, Stefano Ledda, Donatella Garau</i>	95
Regione Sicilia	
<i>Claudia Minore, Claudia La Cavera, Pasquale Cananzi</i>	98
Regione Toscana	
<i>Maria Laura De Feo, Rosetta Pansino</i>	100
Provincia Autonoma di Trento	
<i>Riccardo Roni, Andrea Polverino, Vittoria Cauvin, Maria Enrica Cecchini</i>	101
Regione Umbria	
<i>Mariangela Rossi</i>	104
Regione Valle d'Aosta	
<i>Alessandra Caci, Jacopo Luboz, Emma Lillaz</i>	105
Regione Veneto	
<i>Cinzia Minichiello, Olivia Basadonna, Monica Mazzucato, Andrea Vianello,</i> <i>Laura Guazzarotti, Nella Augusta Greggio, Roberto Castello, Susanna Zardo,</i> <i>Giovanna Scroccaro, Paola Facchin</i>	107

PREMESSA

Il trattamento con ormone della crescita – *Growth Hormone* (GH), o *recombinant GH* (rGH) o somatropina – è indicato in patologie piuttosto eterogenee, per cause, età di insorgenza e quadro endocrinologico. Il suo uso è prescritto nella terapia del deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency GHD*), a insorgenza in età pediatrica e/o in età adulta ma è anche utilizzato nella cura di sindromi caratterizzate da normale secrezione di GH endogeno, come, per esempio, la sindrome di Turner nelle bambine. Nonostante la eterogeneità delle condizioni cliniche per le quali è prescritto, si tratta in ogni caso di un trattamento cronico, di durata più o meno prolungata, che, in quanto tale, pone importanti questioni di sicurezza, oltre che di efficacia, e non secondarie questioni relative al suo impatto economico. Insieme al tema della sicurezza sono anche da considerare gli aspetti di appropriatezza d'uso determinati dal possibile uso dopante dei farmaci a base rGH per migliorare le prestazioni sportive. Nonostante l'impiego nella pratica clinica da oltre 30 anni, diversi aspetti legati alla sicurezza, alla efficacia e all'appropriatezza d'uso del trattamento con ormone della crescita necessitano ancora di essere approfonditi e per questo monitorati.

In Italia, il trattamento con l'ormone somatotropo è regolamentato da normative dedicate che si propongono di garantire la tutela della salute pubblica e la sostenibilità delle risorse del Servizio Sanitario Nazionale. Tali normative dispongono l'incarico all'Istituto Superiore di Sanità della sorveglianza nazionale della terapia con rGH attraverso il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), divenuto registro informatizzato (RNAOC web) a partire dal 2011.

Le attività del RNAOC consistono nella raccolta delle segnalazioni di terapia con rGH in un database nazionale e nella elaborazione e diffusione delle informazioni ai fini dell'attività di farmacosorveglianza, in costante contatto con le regioni e i referenti regionali per il GH e con le società scientifiche coinvolte, al fine di mantenere il registro nazionale aggiornato ed efficiente e di produrre dati aggiornati e attendibili. Da diversi anni, l'Istituto Superiore di Sanità ha avviato anche l'attività di formazione a distanza con accreditamento ECM (Educazione Continua in Medicina).

Il database nazionale deriva essenzialmente dalla piattaforma web (RNAOC web) a cui aderiscono i Centri autorizzati di 15 Regioni e delle 2 Province Autonome di Trento e Bolzano; in più, il database include i dati provenienti dalle regioni che non aderiscono o aderiscono solo parzialmente alla piattaforma web (Campania, Lazio, Piemonte e Veneto), consentendo così una raccolta di informazioni più ampia, estesa anche ai sistemi di record extra RNAOC web.

L'accREDITAMENTO alla piattaforma RNAOC web comporta un costante aggiornamento sia delle strutture cliniche autorizzate alla prescrizione di rGH che dei diversi operatori autorizzati all'accesso al registro web (supervisor, utenti e referenti regionali), sulla base di approvazione e integrazione di normative regionali e del processo di turnover/mobilità del personale stesso. Questa attività richiede contatti regolari tra il RNAOC, i referenti regionali e i supervisor delle unità operative (UO) ed è cruciale per il mantenimento di un sistema aggiornato in grado di rispondere alle esigenze cliniche e amministrative degli utenti.

Anche la scheda online di segnalazione della terapia con somatropina, disponibile sulla piattaforma RNAOC web, deve essere tenuta aggiornata allo scopo di assicurare l'aderenza alla normativa vigente – Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e ai farmaci autorizzati.

Il RNAOC esegue costantemente dei controlli di qualità per garantire l'accuratezza e correttezza delle informazioni inserite dai Centri clinici, consentendo, quindi, di validare i dati che successivamente vengono elaborati per le analisi statistiche, attraverso un contatto costante

con i clinici, i referenti regionali e il supporto informatico, per effettuare modifiche e integrazioni al sistema di controllo di qualità.

Le attività del registro vengono disseminate utilizzando tre canali complementari che consentono di raggiungere più utenti interessati alla tematica, quali: la produzione di un rapporto annuale, pubblicato in un volume dei *Rapporti ISTISAN* e inviato all'AIFA e alla conferenza degli Assessori Regionali alla Salute; l'invio di una newsletter quadrimestrale a tutti gli utenti accreditati al registro, per l'aggiornamento sulle attività del RNAOC, la normativa, le novità scientifiche e gli appuntamenti nell'area della pediatria endocrinologica e l'endocrinologia dell'adulto; la revisione del sito web del RNAOC con informazioni aggiornate nell'ambito della tematica del trattamento con rGH, i contatti con i referenti regionali per il GH, le pubblicazioni e le newsletter.

In considerazione dei frequenti aggiornamenti che riguardano la piattaforma web e la normativa di riferimento, il RNAOC organizza corsi FAD (formazione a distanza) accreditati ECM sull'utilizzo della piattaforma web con l'obiettivo ultimo di favorire l'adempimento agli obblighi normativi e di raccogliere dati completi e corretti.

Il RNAOC collabora con le Società Scientifiche per l'elaborazione di documenti scientifici che possano essere resi disponibili agli operatori interessati. Inoltre, è stato pubblicato il primo articolo su rivista indicizzata in cui è illustrata la struttura della piattaforma web e i primi risultati ottenuti (*J Endocrinol Invest* 2019;42(7):769-77).

Il presente volume, quindi, raccoglie le attività del Registro Nazionale informatizzato e delle Commissioni Regionali per il GH, rappresentando il rapporto che il RNAOC invia annualmente alle autorità competenti previste dalla Nota dell'AIFA. Il volume contiene l'aggiornamento dei dati del database nazionale, una *survey* sulle Commissioni Regionali per il GH e i contributi sulle attività valutative e autorizzative delle Commissioni Regionali per il GH.

Le attività del RNAOC sono il risultato del lavoro di un team multidisciplinare in cui si integrano competenze scientifiche, cliniche, tecniche e amministrative che consentono la gestione del database nazionale in termini di aggiornamento della scheda di segnalazione, accreditamenti alla piattaforma web, integrazione di database regionali, analisi dei dati ed elaborazioni statistiche, attività di disseminazione, informazione e formazione.

A tutti va il nostro sentito ringraziamento.

Flavia Pricci
Responsabile Scientifico
Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita
Dipartimento Malattie Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche
e Invecchiamento
Istituto Superiore di Sanità, Roma

PRIMA PARTE

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

REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA E LE REGIONI

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

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è attivo presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sin dalla fine degli anni '80 e raccoglie le segnalazioni di terapia con ormone della crescita (o somatropina; *Growth Hormone*, GH; *recombinant* GH, rGH).

Nel 2004 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), attraverso la Nota 39 che regola le condizioni di rimborsabilità della terapia a base somatropina da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ha incaricato il RNAOC della sorveglianza epidemiologica della terapia con ormone della crescita nella popolazione italiana (1). Nei successivi aggiornamenti della Nota 39 del 2007, l'AIFA ha chiesto l'informatizzazione del RNAOC, ponendo l'iscrizione nello stesso come condizione necessaria alla rimborsabilità da parte dell'SSN (2-6).

Il RNAOC è stato anche incluso nel Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017 (7).

L'informatizzazione del RNAOC è stata attuata attraverso la progettazione di una piattaforma web, attiva dal 2011, che consente l'invio online delle segnalazioni di terapia a base di rGH da parte dei Centri clinici delle regioni che aderiscono al sistema.

Le regioni che non aderiscono alla piattaforma web devono inviare i propri database al RNAOC costituendo, così, il RNAOC informatizzato, cioè la raccolta dati centralizzata.

Il funzionamento del registro informatizzato RNAOC prevede l'accreditamento alla piattaforma web delle strutture cliniche e la creazione di profili di accesso per i medici a queste affiliati e per i referenti regionali coinvolti.

Le strutture cliniche autorizzate dalle Regioni alla prescrizione di farmaci a base somatropina, che corrispondono in genere a strutture ospedaliere o universitarie (es. Ospedale di Xxx) vengono accreditate presso la piattaforma web RNAOC 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. UOS di Endocrinologia Pediatrica, UO di Endocrinologia, ecc.).

In base al ruolo svolto, l'accreditamento alla piattaforma web di medici e referenti regionali consente l'accesso ai dati in misura diversa e si differenzia nei seguenti profili:

- “Supervisore” corrisponde al responsabile della UO e può inserire i dati relativi ai pazienti seguiti presso di essa. Il “Supervisore”, inoltre, crea gli “Utenti” all'interno della medesima UO;
- “Utente” corrisponde ai clinici e, quindi, può inserire i dati relativi ai pazienti seguiti presso la UO a cui è associato;
- “Esaminatore Regionale” può vedere 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.

I dettagli sull'applicativo web e le procedure di accreditamento sono descritti nei precedenti volumi della serie *Rapporti ISTISAN* dedicati al RNAOC si possono leggere alla pagina web del sito ISS: <https://www.iss.it/rnaoc>.

Piattaforma web RNAOC e Regioni

Le Regioni decidono autonomamente se aderire al Registro RNAOC web. In caso di adesione, il referente regionale comunica al RNAOC le strutture cliniche autorizzate dalla regione alla prescrizione di farmaci a base di somatropina. In questo modo, il gruppo ISS può procedere all'accreditamento presso la piattaforma web delle strutture stesse come Centri prescrittori (ospedali, università, ecc.) e delle unità operative correlate (UO; ambulatori, *day hospital*, ecc.), nonché dei medici responsabili delle UO, con il profilo di "Supervisor". A dicembre 2019 aderivano al registro web RNAOC 17 regioni e le 2 province autonome di Trento e Bolzano: 15 regioni aderiscono totalmente mentre Lazio e Campania segnalano solo i pazienti in terapia presso di loro, residenti in altre regioni. La Campania e il Veneto dispongono di registri regionali dedicati e il Piemonte sta mettendo a punto una nuova modalità di raccolta delle prescrizioni. Il Lazio ha aderito in un primo tempo e ha poi attivato il sistema online WebCare, che comunica direttamente con le farmacie; attualmente segnala i pazienti provenienti da altre regioni. La 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 ma nel 2017 ha deciso di aderire nuovamente alla piattaforma web.

Piattaforma web RNAOC e Centri clinici prescrittori

Le strutture cliniche autorizzate dalle Regioni alla prescrizione di farmaci a base di somatropina corrispondono in genere a strutture ospedaliere o universitarie (Ospedale di Xxx) e vengono accreditate presso la piattaforma web RNAOC come Centri prescrittori. Questi sono organizzati al loro interno in ambulatori, dipartimenti, *day hospital*, ecc. accreditati presso il registro web come UO (es. UOS di Endocrinologia Pediatrica, UO di Endocrinologia, ecc.). In Tabella 1 è riportato il numero di Centri e UO accreditati presso la piattaforma web RNAOC per ciascuna regione.

Tabella 1. Centri e UO accreditati alla piattaforma web RNAOC a giugno 2020

Regione/PA	Centri (n.)	UO (n.)
Abruzzo	5	9
Basilicata	7	8
Bolzano	1	1
Calabria	10	13
Campania RNAOC	2	2
Emilia-Romagna	18	26
Friuli Venezia Giulia	5	7
Lazio RNAOC	9	13
Liguria	4	5
Lombardia	32	43
Marche	8	14
Molise	3	4
Puglia	16	21
Sardegna	4	5
Sicilia	7	8
Toscana	10	17
Trento	1	2
Umbria	4	7
Valle d'Aosta	1	1
Totale	147	206

In grigio le regioni che non aderiscono alla piattaforma web del RNAOC ma segnalano i soggetti, residenti in altre regioni, in cura presso i loro centri

A giugno 2020 risultavano accreditati al RNAOC web 147 Centri e 206 UO in totale, distribuiti in 17 regioni e nelle 2 province autonome di Trento e Bolzano.

I numeri ricalcano sostanzialmente le cifre già riscontrate per l'anno 2018.

Da notare che le regioni Campania e Lazio, pur avendo un proprio sistema di registrazione delle prescrizioni, compaiono in Tabella 1 perché presentano Centri accreditati alla piattaforma RNAOC: ne hanno fatto richiesta in modo da poter inserire nel registro nazionale i pazienti provenienti da altre regioni.

Piattaforma web RNAOC e Utenti

I profili di accesso alla piattaforma web RNAOC sono come noto “Supervisore”, “Utente” ed “Esaminatore Regionale”. In Tabella 2 è riportata la situazione delle 3 figure per ciascuna regione, come risultava a giugno 2020.

Come già illustrato, la regione/il referente regionale segnala al gruppo RNAOC in ISS il responsabile dell'UO; questi viene accreditato con il profilo di “Supervisore” e autorizza all'accesso alla piattaforma web uno o più clinici per ciascuna Unità Operativa (UO) con il profilo di “Utente”. È importante sottolineare che i pazienti sono legati all'UO e non all'Utente che ne inserisce i dati.

Tabella 2. “Esaminatori” regionali, “Supervisori” e “Utenti”, suddivisi per regione e Province Autonome (PA)

Regione/PA	Esaminatori	Supervisori (n.)	Utenti (n.)
Abruzzo	sì	10	3
Basilicata	sì	7	1
Bolzano		1	1
Calabria	sì	14	5
Campania		2	1
Emilia-Romagna	sì	27	22
Friuli Venezia Giulia	sì	8	2
Lazio		15	9
Liguria	sì	5	8
Lombardia	sì	41	25
Marche	sì	14	10
Molise	sì	4	2
Piemonte		0	0
Puglia	sì	21	22
Sardegna	sì	7	10
Sicilia	sì	8	14
Toscana	sì	18	4
Trento		2	2
Umbria	sì	8	1
Valle d'Aosta		1	2
Veneto	sì	0	0
Totale	15	213	144

In grigio le regioni che non aderiscono alla piattaforma web del RNAOC

Piattaforma web RNAOC e Commissioni Regionali GH

Le Commissioni Regionali per il GH sono state istituite secondo le indicazioni della Nota AIFA 39 al fine di mettere in atto le procedure di controllo delle prescrizioni a base di somatropina in termini di appropriatezza prescrittiva e di contenimento della spesa farmaceutica.

Attraverso il profilo di “Esaminatore Regionale”, attivato su richiesta, le Regioni hanno accesso al registro RNAOC web: questo consente ai referenti regionali e/o alle Commissioni Regionali GH di accedere ai dati relativi alle prescrizioni di terapia inseriti dai propri Centri prescrittori regionali oppure di visualizzare i pazienti residenti in regione ma in cura presso Centri di altre regioni, purché queste ultime aderiscano alla piattaforma web.

A dicembre 2019 il profilo di “Esaminatore Regionale” risulta attivato in 15 regioni (Tabella 2).

Il profilo di “Esaminatore” consente anche la possibilità di accedere alle “Statistiche” ovvero alle elaborazioni del conteggio 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.

Il RNAOC effettua analisi dei dati regionali su richiesta del referente regionale, fornendo dati ed elaborazioni in base alle necessità della regione e/o della Commissione Regionale per il GH.

Aggiornamento degli accreditamenti

Gli accreditamenti alla piattaforma web devono essere aggiornati in modo costante.

I Centri e le UO autorizzati alla prescrizione di rGH vengono regolarmente rivisti e aggiornati dalle regioni sulla base di criteri, definiti da ogni regione, che tengono conto di diversi parametri (8).

Gli accessi come “Supervisore” vengono aggiornati in base alle comunicazioni regionali: i responsabili delle UO infatti possono cambiare in seguito a trasferimenti o pensionamenti oppure in conseguenza di modifiche nell’autorizzazione dei Centri o delle UO stesse. Anche gli accessi come “Esaminatore” sono oggetto di aggiornamento continuo in relazione a modifiche indicate dai referenti regionali.

Su richiesta della regione, l’amministratore RNAOC può, inoltre, disattivare profili di “Supervisore”/“Utenti” e/o accreditarli in altri Centri/UO. Il database del registro RNAOC conserva, comunque, tutti i Centri/UO accreditati: anche quando accade che la regione ne revochi l’autorizzazione, mantiene tutti i dati inseriti. In questi casi, il Centro o la UO vengono semplicemente disattivati e gli utenti connessi non possono più immettere dati.

L’aggiornamento degli accreditamenti è un’attività fondamentale che richiede una interazione costante tra gli attori coinvolti nelle attività del registro e in particolare l’amministratore del RNAOC e i referenti regionali.

Conclusioni

L’adesione della maggior parte delle Regioni italiane alla piattaforma web RNAOC consente di fornire alle autorità competenti un quadro sufficientemente completo della realtà del trattamento con l’ormone della crescita in Italia. Una delle criticità in tal senso è, tuttavia, ancora 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 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 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* 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 229 alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 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* 270 del 18 novembre 2010.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 154 del 5 luglio 2014.
6. 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.
7. 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* 109 del 12 maggio 2017.
8. Agazio E, Pricci F. Criteri regionali per valutare e individuare i Centri autorizzati alla prescrizione di GH: survey delle disposizioni regionali. In: *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. (Rapporto ISTISAN 19/25).

SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON SOMATROPINA ALLA PIATTAFORMA WEB DEL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA

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

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale relativa al trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH; o somatropina) dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1-5) che definisce gli ambiti di rimborsabilità delle prescrizioni a base di ormone della crescita a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN); il RNAOC è stato di recente incluso nel DPCM del 3 marzo 2017 che regola i sistemi di sorveglianza disposti dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (6).

La Nota 39, nel suo aggiornamento del 2007, ha disposto l'informatizzazione del RNAOC e dal 2011 è stata attivata una piattaforma web (RNAOC web) che consente l'invio online delle segnalazioni di terapia con somatropina, dando origine a un database nazionale di informazioni relative ai pazienti e al loro trattamento.

La segnalazione di terapia con somatropina avviene mediante compilazione di un modulo online, ovvero una cartella clinica elettronica (*electronic-Case Report Form*, e-CRF), predisposta sulla base delle indicazioni della Nota AIFA 39 (7).

Il modulo online è articolato in:

- scheda paziente, in cui vengono registrati i dati anagrafici di ogni nuovo paziente (nome, cognome, data e comune di nascita, codice fiscale, ecc.);
- scheda visita, che consente di inserire informazioni cliniche, quali anamnesi, diagnosi, terapia, ecc. utili alla gestione del paziente nonché alle attività di farmacovigilanza del RNAOC.

Per ciascun paziente è possibile inserire i dati di una nuova visita, consentendo in questo modo di registrare le informazioni di follow-up, e ogni scheda visita va chiusa e spedita online appena ultimata la compilazione dei campi necessari. Alcuni campi sono, infatti, obbligatori e devono essere riempiti al fine di poter procedere con la spedizione della visita stessa. Va sottolineato, a tal proposito, che l'analisi dei dati può svolgersi solo sulle schede che siano state spedite in quanto considerate complete e corrette.

Campi specifici della scheda visita consentono, inoltre, la richiesta di autorizzazione al trattamento da rivolgere alla Commissione Regionale per il GH oppure la segnalazione di "sospensione trattamento" nei casi in cui il clinico ritenga di dover concludere la visita senza una prescrizione di terapia e di programmare un successivo controllo per una eventuale ripresa della terapia stessa.

Le schede visita spedite sono sottoposte a controlli di qualità da parte del gruppo RNAOC in ISS, ciò attraverso *query* specifiche applicate ai dati inseriti, per garantire accuratezza e correttezza delle informazioni raccolte. Deve essere sottolineato che i clinici possono inserire pazienti e visite effettuate in date antecedenti la data di inserimento, per cui i dati raccolti possono variare rispetto agli anni precedenti.

Inoltre è prevista, data l'autonomia regionale in materia sanitaria, la possibilità da parte delle regioni di raccogliere dati in maniera autonoma, fatta salva la successiva comunicazione al RNAOC in modo da consentire l'attività di sorveglianza epidemiologica a livello nazionale.

In questa sezione del rapporto vengono presentati i dati relativi alle segnalazioni ricevute attraverso la piattaforma web relativamente ai soggetti in trattamento con somatropina e alle visite a cui vengono sottoposti, fino a dicembre 2019.

Dati nazionali e regionali

A dicembre 2019 risultavano 7248 soggetti totali, con 30665 visite spedite, segnalati attraverso la piattaforma web RNAOC dai Centri clinici delle regioni aderenti (15 regioni e 2 province autonome).

I numeri totali sopraindicati includono anche soggetti e visite effettuate prima dell'attivazione della piattaforma web in quanto, anche su richiesta di alcune regioni, i Centri clinici hanno inserito cartelle "storiche", cioè visite effettuate prima del 2011.

L'andamento delle segnalazioni di nuovi soggetti e delle relative visite registrate nella piattaforma web indica un inserimento costante negli anni 2015-2019, con una progressiva graduale stabilizzazione delle registrazioni che potrebbe indicare una crescente aderenza alla normativa AIFA (Figura 1).

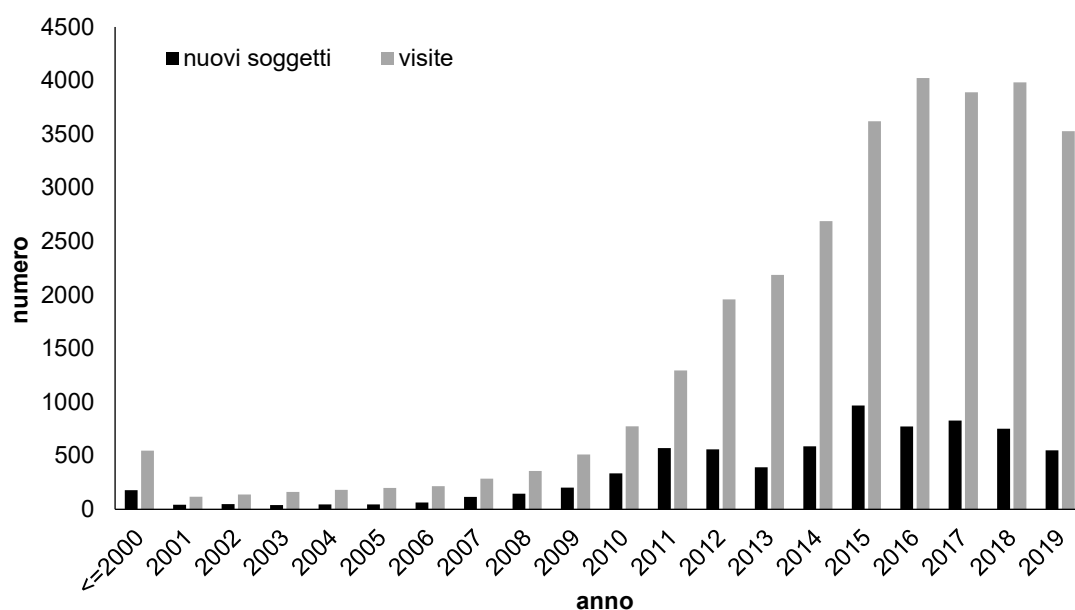


Figura 1. Segnalazioni di terapia con somatropina suddivise in base ai nuovi soggetti e alle visite effettuate per anno, come pervenute alla piattaforma web RNAOC fino a dicembre 2019

Le segnalazioni dei soggetti e delle relative visite sono state analizzate sulla base delle regioni dei Centri clinici: nella Tabella 1 sono riportati i soggetti che iniziano la terapia con somatropina, cioè i nuovi casi, suddivisi per regione e per anno e nella Tabella 2 le visite effettuate presso i Centri clinici della regione nel corso di ogni anno.

Tabella 1. Nuovi soggetti in trattamento per anno (o intervallo di anni) suddivisi in base alla regione del centro prescrittore

Regione	Σ																				Tot.
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
Abruzzo		4			7	9	13	22	38	57	78	68	89	90	73	33	37	34	36	20	708
Basilicata											9	44	6			1					60
Calabria										1	1	2	12	14	9	4	12	17	24	22	118
Campania RNAOC											2										2
Emilia-Romagna	1	1		1	2	3	4	7	14	20	38	51	67	31	46	71	69	236	141	132	935
Friuli V. Giulia					1	1	1	2	5	5	4	6	5	8	27	16	29	9	37	7	163
Lazio RNAOC										3	9	9	12	14	7	9	8	9	3	1	84
Liguria	39	9	9	3	6	6	10	19	11	8	16	16	4	3	11	4	1		1	1	177
Lombardia		3		1	2		1	4	7	14	23	46	13	3	8	14	117	65	31	46	398
Marche	1	1	1	1	2	1	6	9	10	26	39	67	45	64	131	130	105	66	48	69	822
Molise		1	1					1	3	1	11	17	25	24	22	6		4	5	1	122
Puglia	129	22	34	21	18	14	18	22	28	25	28	109	228	78	160	409	209	227	179	167	2125
Sardegna			1							3	20	33	16	18	18	31	12	12	5	6	175
Sicilia				1		2	3	14	5	14	18	18	18	24	60	199	133	103	195	61	868
Toscana			1	4	3	3	2	3	5	5	7	21	1	2	1						58
Trentino-Alto Adige				1			1	2	3	1	6	9	5	9	11	23	33	34	33	7	178
Umbria	9	2	1	7	4	7	5	11	17	20	26	56	14	10	4	18	8	12	14	10	255
Totale	179	43	48	40	45	46	64	116	146	203	335	572	560	392	588	968	773	828	752	550	7248

In grigio le regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti, residenti in altre regioni, in cura presso i loro centri

Tabella 2. Visite spedite per anno (o intervallo di anni) suddivise in base alla regione del centro prescrittore

Regione	Σ																				
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Tot.
Abruzzo	4				7	11	16	28	58	113	157	198	403	571	501	339	286	164	126	78	3060
Basilicata											9	60	30	9	6	8	8	6	6	2	144
Calabria										1	1	3	12	14	11	6	21	40	36	26	171
Campania RNAOC											4										4
Emilia-Romagna	1	2	3	3	4	9	12	18	35	59	98	61	97	119	131	278	377	623	839	885	3654
Friuli V. Giulia					1	1	2	3	10	15	13	24	12	20	51	117	63	28	131	68	559
Lazio RNAOC										3	15	22	28	15	12	24	31	40	42	30	262
Liguria	41	9	9	3	6	6	12	20	12	11	23	18	4	3	12	19	16	19	14	12	269
Lombardia	4			4	3	5	3	12	16	31	49	115	122	82	91	93	190	199	170	188	1377
Marche	1	1	1	1	2	1	6	11	12	29	46	83	106	181	568	771	766	725	656	550	4517
Molise		1	2	2	2	1	1	1	6	7	14	46	95	128	160	40	16	29	34	30	615
Puglia	446	76	101	111	112	110	112	112	123	140	189	324	681	672	782	1371	1435	1204	968	900	9969
Sardegna			1							3	24	60	88	115	146	175	158	110	72	56	1008
Sicilia				1		2	3	15	5	14	18	28	26	30	78	237	499	551	716	615	2838
Toscana			1	4	4	5	4	7	11	9	14	44	28	22	21						174
Trentino-Alto Adige				1			1	2	3	1	6	9	5	9	11	23	34	48	73	7	233
Umbria	59	20	20	32	40	48	44	57	67	75	95	201	222	197	107	119	123	104	100	81	1811
Totale	548	117	138	162	181	199	216	286	358	511	775	1296	1959	2187	2688	3620	4023	3890	3983	3528	30665

In grigio le regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti, con le rispettive visite, in cura presso i loro centri ma residenti in altre regioni

Si evidenzia una disomogeneità nel numero delle segnalazioni tra le regioni aderenti alla piattaforma che può essere attribuita a diversi fattori perlopiù legati alle politiche sanitarie regionali. Lazio e Campania aderiscono solo parzialmente alla piattaforma web, in quanto dotati di un proprio sistema di raccolta, e segnalano i soggetti, con le rispettive visite, in cura presso i loro Centri ma residenti in altre regioni. Inoltre, analizzando le segnalazioni inviate dai singoli centri (Tabella 3), si osserva come solo 108 delle 206 UO attualmente abilitate abbiano inviato almeno una segnalazione fino al 2019.

Tabella 3. Centri e Unità Operative accreditati alla piattaforma web RNAOC che hanno inviato almeno una segnalazione entro dicembre 2019, suddivisi in base alla Regione/PA

Regione/PA	Centri (n.)	UO (n.)
Abruzzo	5	6
Basilicata	3	3
Bolzano	1	1
Calabria	6	6
Campania RNAOC		
Emilia-Romagna	13	15
Friuli Venezia Giulia	3	4
Lazio RNAOC	6	7
Liguria	3	3
Lombardia	8	9
Marche	8	13
Molise	2	2
Puglia	15	21
Sardegna	3	3
Sicilia	7	8
Toscana	1	1
Trento	1	1
Umbria	4	5
Valle d'Aosta	0	0
Totale	89	108

In grigio le regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti, residenti in altre regioni, in cura presso i loro centri

La piattaforma web prevede di indicare la fine del trattamento mediante la “chiusura cartella”, esattamente come per una cartella clinica classica, e consente di specificarne la motivazione per “fine trattamento” o per “decesso”. A dicembre 2019 risultavano chiuse, a partire dal 2011, 1404 cartelle (Tabella 4), il che consente di calcolare approssimativamente il numero dei pazienti attualmente in terapia, pari a 5844.

Tabella 4. Pazienti con cartelle chiuse suddivise per anno

Anno	Cartelle chiuse (n.)
2011	203
2012	38
2013	64
2014	73
2015	75
2016	123
2017	238
2018	160
2019	430
Totale	1404

La data di chiusura della cartella è quella del giorno in cui viene effettuata ed è inserita automaticamente dal sistema. Ciò significa che anche le cartelle inserite con date antecedenti l'attivazione della piattaforma riportano date di chiusura dal 2011 in poi.

Quindi le cartelle chiuse dei pazienti "storici" risulteranno, comunque, chiuse dal 2011 in poi.

La Tabella 5 riporta in dettaglio il numero di soggetti totali trattati e di cartelle chiuse per regione di appartenenza dell'UO avente in carico i pazienti, come risultava a dicembre 2019.

Tabella 5. Soggetti totali e cartelle chiuse come segnalati alla piattaforma web RNAOC fino a dicembre 2019, suddivisi in base alla regione dell'UO

Regione	Soggetti (n.)	Cartelle chiuse (n.)	(%)
Abruzzo	708	100	14,12
Basilicata	60	9	15,00
Calabria	118	0	0,00
Campania RNAOC	2	0	0,00
Emilia-Romagna	935	44	4,71
Friuli Venezia Giulia	163	28	17,18
Lazio RNAOC	84	1	1,19
Liguria	177	1	0,56
Lombardia	398	48	12,06
Marche	822	152	18,49
Molise	122	0	0,00
Puglia	2125	824	38,78
Sardegna	175	34	19,43
Sicilia	868	49	5,65
Toscana	58	14	24,14
Trentino-Alto Adige	178	3	1,69
Umbria	255	97	38,04
Totale	7248	1404	19,37

In grigio le regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti, residenti in altre regioni, in cura presso i loro centri

La piattaforma web prevede anche che in una visita sia possibile segnalare la sospensione temporanea del trattamento in modo da poter rivalutare il soggetto in seguito, se necessario.

In questo modo, la visita può essere spedita anche senza prescrizione di terapia e la cartella clinica resta aperta.

Nella Tabella 6 sono indicate, per regione di appartenenza della UO, il totale delle visite "spedite" e delle segnalazioni di sospensione del trattamento.

Abbiamo analizzato la migrazione sanitaria dei pazienti da entrambi i punti di vista possibili, adottando cioè come punto di osservazione in un caso la regione di residenza del paziente (regione di residenza), nell'altro la regione che presta assistenza (regione della UO), calcolando quindi, rispettivamente, la percentuale di soggetti in uscita o in entrata dalla data regione osservata.

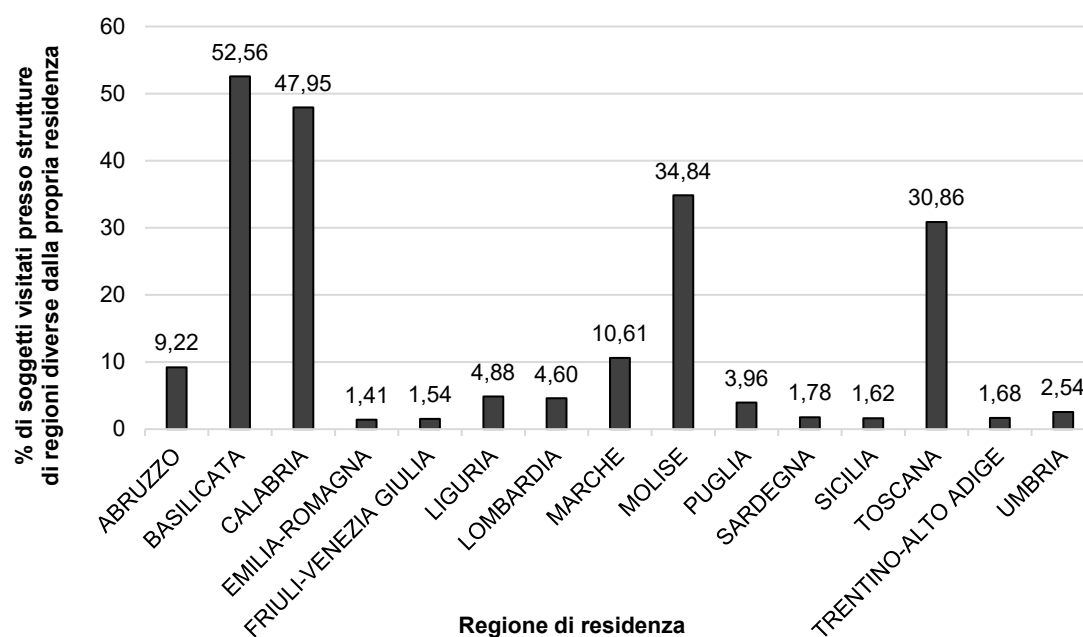
Non sono state incluse le regioni che non aderiscono alla piattaforma web in quanto segnalano solo soggetti residenti in altre regioni.

Nella Figura 2 è riportata per ciascuna regione di residenza la percentuale dei pazienti che "migrano", cioè che si recano presso Centri autorizzati di regioni diverse dalla propria regione di residenza.

Tabella 6. Visite e segnalazioni di sospensione del trattamento segnalate alla piattaforma web RNAOC fino a dicembre 2019, suddivise in base alla regione della UO

Regione	Visite	Sospensione trattamento	
	(n.)	(n.)	(%)
Abruzzo	3060	64	2,09
Basilicata	144	3	2,08
Calabria	171	1	0,58
Campania RNAOC	4		0,00
Emilia-Romagna	3654	114	3,12
Friuli Venezia Giulia	559	20	3,58
Lazio RNAOC	262	1	0,38
Liguria	269	22	8,18
Lombardia	1377	10	0,73
Marche	4517	200	4,43
Molise	615	27	4,39
Puglia	9969	310	3,11
Sardegna	1008	45	4,46
Sicilia	2838	51	1,80
Toscana	174	31	17,82
Trentino-Alto Adige	233		0,00
Umbria	1811	68	3,75
Totale	30665	967	3,15

In grigio le regioni che non aderiscono alla piattaforma web RNAOC ma segnalano i soggetti, residenti in altre regioni, in cura presso i loro centri

**Figura 2. Soggetti trattati con somatropina (%) che migrano in regioni diverse dalla propria regione di residenza**

Nella Figura 3 è illustrata per ogni regione la percentuale di soggetti trattati provenienti da regioni diverse. I dati della migrazione dei pazienti tra regioni sono legati a diverse situazioni che includono la vicinanza di Centri specialistici al domicilio, la loro distribuzione sul territorio e la loro raggiungibilità con i mezzi di trasporto. Inoltre, c'è da considerare l'attrattività esercitata dai Centri clinici di eccellenza e la disponibilità di appuntamenti.

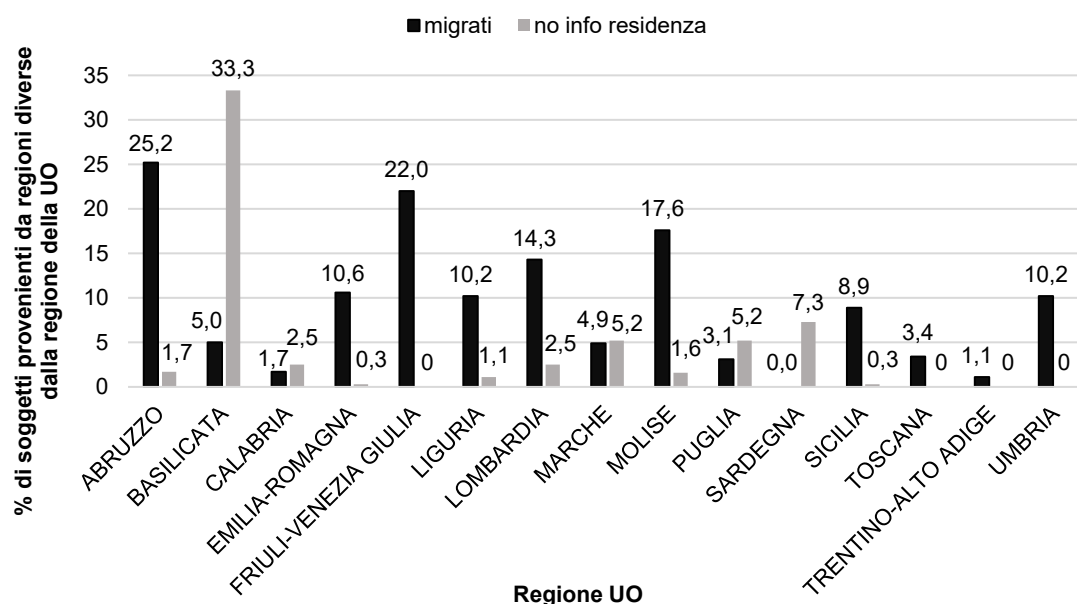


Figura 3. Soggetti trattati con somatropina (%) provenienti da regioni diverse dalla regione della UO

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* 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* 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* 229 alla *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 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* 270 del 18 novembre 2010.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 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* 109 del 12 maggio 2017.
7. 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.

ANALISI DEI DATI CLINICI RELATIVI ALLE SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON SOMATROPINA ALLA PIATTAFORMA WEB DEL RNAOC

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), informatizzato nel 2011, è previsto dalla Nota 39 dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ed è incluso nel DPCM del 3 marzo 2017 che regola i sistemi di sorveglianza disposti dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (1-6). Il RNAOC si basa su una piattaforma web per le segnalazioni di terapia che prevede l’inserimento online dei dati clinici previsti dalla Nota AIFA consentendo, così, l’attività di sorveglianza epidemiologica e la valutazione dell’appropriatezza prescrittiva del trattamento con ormone della crescita (somatropina, *Growth Hormone*, GH, o *recombinant GH*, rGH). Le informazioni inserite tramite la piattaforma web del RNAOC vengono raccolte in un database gestito presso l’Istituto Superiore di Sanità (ISS) che include tutte le segnalazioni provenienti dai Centri autorizzati delle regioni aderenti. In questa sezione del rapporto viene presentata l’elaborazione dei dati relativi agli aspetti clinici.

Metodologia

L’inserimento dei dati relativi ai soggetti in trattamento con somatropina viene effettuato, in occasione della visita del paziente, dal clinico accreditato alla piattaforma web col profilo di “Utente” presso l’Unità Operativa (UO) del Centro autorizzato. Il clinico inserisce le informazioni compilando la scheda paziente, che riporta i dati anagrafici, nel caso di una prima visita, e la scheda visita, con i dati clinici, relativa alla visita in corso.

La scheda visita deve essere “spedita” al momento della sua conclusione per poter essere considerata nel database e la sua “spedizione” è possibile solo se sono stati valorizzati tutti i campi “obbligatori” in quanto previsti dalla Nota 39 ai fini della rimborsabilità e della valutazione dell’appropriatezza prescrittiva. La “spedizione” della visita rappresenta, quindi, sia un controllo della sua completezza che la sua validazione da parte del clinico. Per questo, le elaborazioni dei dati vengono eseguite dal gruppo RNAOC dell’ISS solo sulle schede visita spedite.

La piattaforma web è provvista di sistemi di controllo sia in corso di inserimento e/o di salvataggio dei dati inseriti, sia in fase di analisi successiva sul database vero e proprio. I controlli attivi sulla scheda online sono legati a campi e schede obbligatori, quali “Anagrafica”, “Residenza”, “Diagnosi” e “Terapia”. Inoltre, sono attivi controlli su alcuni campi che ne verificano il formato, range, ecc. Sul database vengono eseguite verifiche successive, utilizzando *query* di controllo, elaborate sulla base degli errori più comuni 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. Ci sono due casi in cui è possibile spedire anche visite senza aver compilato la scheda “Terapia”: i casi in cui viene chiesta la valutazione della Commissione Regionale per il GH e quelli che segnalano la fine o la sospensione del trattamento.

Diagnosi

A dicembre 2019 il totale dei soggetti iscritti nel database della piattaforma web RNAOC era di 7248 pazienti: per 7232 di questi era presente l'informazione relativa alla diagnosi (16 segnalazioni "no info") di cui 3024 femmine (F) e 4208 maschi (M). Le diagnosi per le quali viene prescritta la terapia a base di somatropina sono state raccolte mediante la sottoscheda (obbligatoria) "Diagnosi" sulla base delle fasce d'età definite dalla Nota AIFA 39 ed elaborate per genere. Si conferma quanto già osservato nel 2018 ovvero che la maggioranza delle segnalazioni di terapia risulta riferita a soggetti in età evolutiva e di genere maschile (Tabella 1).

Tabella 1. Diagnosi secondo Nota AIFA 39 suddivise per genere, segnalate alla piattaforma web RNAOC fino a dicembre 2019

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	20	20	40
Età evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	1890	3108	4998
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	244	-	244
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	9	32	41
	PWS geneticamente dimostrata	54	50	104
	Alterata funzione del gene SHOX	38	43	81
	SGA	221	220	441
Età di transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	16	12	28
	Panipituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	26	23	49
	Risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	7	9	16
	Risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	22	34	56
Età adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	160	225	385
	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	250	347	597
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	2	1	3
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	1	2	3
	Età evolutiva	59	74	133
	Età di transizione	2	3	5
	Età adulta	3	5	8
No info		10	6	16
Totale		3034	4214	7248

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

Nel dettaglio, l'82,08% dei soggetti sottoposti a terapia con somatropina è costituito da pazienti nei primi due anni di vita e in età evolutiva (n=5949) e se aggiungiamo i "fuori nota" nelle corrispondenti fasce d'età si arriva al 83,95% (n=6085). Se includiamo anche i soggetti con diagnosi in età di transizione anche fuori nota, pazienti prevalentemente pediatrici, la percentuale sale al 86,08% (n=6239). Le diagnosi di GHD (*Growth Hormone Deficiency*) in età adulta corrispondono al 13,59% del totale (n=985) e al 13,70% con i "fuori nota" (n=993).

Gli adulti in trattamento con somatropina rappresentano circa 1/6 dei soggetti con GHD dell'età evolutiva e neonatale. Questi dati non confermano i dati presenti in letteratura che mostrano che circa 1/3 dei GHD dell'età evolutiva permangono nell'età adulta (i cosiddetti *child-onset*), a cui vanno sommati i GHD acquisiti in età adulta (i cosiddetti *adult-onset*) (7, 8), facendo ipotizzare una sottostima delle segnalazioni per una ridotta segnalazione di prescrizioni nei soggetti in età adulta da parte delle UO oppure per il mancato accreditamento delle UO stesse.

I dati mancanti ("No info" n=16) corrispondono allo 0,2% delle segnalazioni raccolte e derivano dai pazienti "storici", quando disposizioni all'epoca in vigore prevedevano diagnosi non presenti nella normativa attuale, per cui non possono essere inseriti in queste elaborazioni.

Terapia

Le informazioni relative alle terapie a base di somatropina prescritte sono state raccolte mediante la sottoscheda (obbligatoria) "Terapia" e analizzate sulla base delle specialità medicinali contenenti somatropina presenti nella lista dei farmaci di fascia A dell'AIFA. Le prescrizioni sono suddivise in base al nome commerciale dei farmaci per ditta produttrice, indipendentemente dalla confezione e dalla posologia.

Va sottolineato che per ogni visita possono essere presenti più prescrizioni, laddove il clinico ritenga di dover utilizzare più di un farmaco o confezioni diverse dello stesso.

A dicembre 2019, le prescrizioni alla prima visita risultano 7181 e 22932 nelle visite di follow-up. Le prescrizioni sono state analizzate in base alla regione della UO (Tabelle 2 e 3), quindi in base al Centro prescrittore, e in base alla regione di residenza del soggetto in trattamento (Tabelle 2a e 3a), quindi in base alla regione che eroga il farmaco, suddividendo le prescrizioni alla prima visita e ai follow-up successivi.

L'opzione "Altro farmaco GH" viene selezionata nel caso in cui il nome del farmaco non sia presente nell'elenco dei farmaci perché non più disponibile in commercio o non più rimborsabile, ad esempio nel caso di pazienti cosiddetti "storici".

Va sottolineato che non tutte le regioni aderiscono alla piattaforma web o vi aderiscono in maniera parziale (es. Lazio e Campania inseriscono solo pazienti residenti in altre regioni) per cui sono presenti informazioni parziali nei dati analizzati e che sono presenti prescrizioni di soggetti residenti in regioni che non aderiscono alla piattaforma web ma che sono seguiti presso UO di regioni accreditate alla piattaforma, da cui le differenze tra le due analisi.

Inoltre, è importante sottolineare che il numero di prescrizioni per farmaco è legato a numerosi fattori sia a discrezione del clinico, tra cui la tipologia di confezione disponibile o la *compliance* del paziente, sia in base al regime di distribuzione della somatropina deciso dalla regione.

Un dato interessante riguarda le prescrizioni del biosimilare (OMNITROPE®) che rappresentano il 16,68% delle prescrizioni nei soggetti neotrattati e il 14,91% nelle visite di follow-up, rispettivamente il 18,05% e il 26,68% in più rispetto allo scorso anno.

In considerazione della diversa quantità di somatropina raccomandata in relazione alla diagnosi, abbiamo analizzato la posologia (in mg/die) e la dose (in mg/kg/die), laddove presente, in base alla diagnosi, come da Nota 39.

L'analisi della posologia ha rivelato numerosi errori di inserimento in quanto non era presente un controllo del range numerico in fase di riempimento del campo che è stato previsto nel corso dell'ultimo anno con un valore massimo accettato dal sistema di 3. Per poter effettuare analisi corrette, abbiamo, quindi, escluso tutti valori inferiori a 0,1 e superiori a 3.

Tabella 2. Numero di prescrizioni delle specialità medicinali di somatropina alla 1ª visita, suddivise per regione della UO

Regione	Genotropin	Humatrope	Norditropin	Nutropinaq	Omnitrope	Saizen	Zomacton	Altro farmaco GH	Totale
Abruzzo	120	75	80	76	46	179	130	1	707
Basilicata	5	1	21	3	2	17	11	0	60
Calabria	11	23	27	6	1	26	24	0	118
Campania RNAOC	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Emilia-Romagna	68	182	24	158	409	37	44	0	922
Friuli Venezia Giulia	22	21	20	13	39	28	19	0	162
Lazio RNAOC	16	6	12	4	2	29	2	0	71
Liguria	65	29	3	48	16	14	0	0	175
Lombardia	89	135	26	18	41	33	37	0	379
Marche	114	111	107	87	79	217	96	0	811
Molise	36	25	9	14	11	16	10	0	121
Puglia	391	286	315	139	293	532	129	37	2122
Sardegna	29	21	15	26	35	20	28	0	174
Sicilia	178	143	126	75	142	143	59	1	867
Toscana	11	9	19	9	6	2	2	0	58
Trentino-Alto Adige	24	35	26	17	40	29	7	0	178
Umbria	62	37	41	19	36	32	27	0	254
Totale	1241	1139	871	712	1198	1354	625	41	7181

Tabella 2a. Numero di prescrizioni delle specialità medicinali di somatropina alla 1ª visita, suddivise per regione di residenza

Regione Residenza	Genotropin	Humatrope	Norditropin	Nutropinaq	Omnitrope	Saizen	Zomacton	Altro farmaco GH	Totale
No info residenza	37	29	43	19	26	45	24	6	229
Abruzzo	102	64	61	74	29	135	102	1	568
Basilicata	12	8	12	3	2	8	8	0	53
Calabria	32	54	40	17	6	41	28	0	218
Campania	11	2	2	5	3	6	3	3	35
Emilia-Romagna	54	174	11	152	391	18	38	0	838
Friuli Venezia Giulia	17	20	13	11	30	24	14	0	129
Lazio	24	10	13	10	7	21	9	0	94
Liguria	60	24	3	46	14	17	0	0	164
Lombardia	77	112	24	18	40	30	31	0	332
Marche	114	105	101	79	81	238	98	0	816
Molise	30	30	16	12	13	32	16	0	149
Piemonte	2	5	1	1	3	0	0	0	12
Puglia	371	272	299	130	283	513	134	30	2032
Sardegna	29	23	15	24	33	18	25	0	167
Sicilia	163	118	123	64	140	136	54	1	799
Toscana	15	14	23	10	8	7	3	0	80
Trentino-Alto Adige	25	37	25	17	39	29	7	0	179
Umbria	56	32	39	17	35	29	25	0	233
Veneto	10	6	7	3	15	7	6	0	54
Totale	1241	1139	871	12	1198	1354	625	41	7181

Tabella 3. Numero di prescrizioni delle specialità medicinali di somatropina alle visite di follow-up, suddivise per regione della UO

Regione	Genotropin	Humatrope	Norditropin	Nutropinaq	Omnitrope	Saizen	Zimoser	Zomacton	Altro farmaco GH	Totale
Abruzzo	477	230	520	291	102	556	0	435	0	2321
Basilicata	4	1	43	1	3	15	0	14	0	81
Calabria	13	11	9	1	0	11	0	8	0	55
Campania RNAOC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E-Romagna	211	502	462	395	1229	134	0	122	1	2669
Friuli V. Giulia	27	29	98	44	66	80	0	59	0	379
Lazio RNAOC	42	24	12	0	4	81	0	4	2	173
Liguria	58	14	4	4	6	1	1	0	0	84
Lombardia	391	228	82	42	113	108	0	87	2	1021
Marche	599	511	832	311	260	848	0	422	0	3518
Molise	155	100	152	124	30	52	0	40	0	529
Puglia	1851	778	1260	325	1050	1950	0	586	43	7591
Sardegna	160	85	217	123	126	76	0	145	0	809
Sicilia	534	382	312	187	212	286	0	110	0	1984
Toscana	6	6	75	24	16	0	0	6	5	114
Trentino-Alto Adige	21	15	20	11	8	14	0	0	0	84
Umbria	586	238	278	71	195	112	1	105	0	1520
Totale	5135	3154	4376	1954	3420	4324	2	2143	53	22932

Tabella 3a. Numero di prescrizioni delle specialità medicinali di somatropina alle visite di follow-up, suddivise per regione di residenza

Regione Residenza	Genotropin	Humatrope	Norditropin	Nutropinaq	Omnitrope	Saizen	Zimoser	Zomacton	Altro farmaco GH	Totale
No info residenza	170	128	167	63	130	158	1	59	2	878
Abruzzo	473	211	189	278	81	458	0	388	0	2078
Basilicata	27	16	44	6	5	37	0	35	0	170
Calabria	75	159	76	60	2	55	0	27	0	454
Campania	68	1	6	6	8	19	0	3	8	119
Emilia-Romagna	163	469	52	373	1182	65	0	102	1	2407
Friuli Venezia Giulia	19	22	44	37	45	68	0	39	0	274
Lazio	51	40	23	102	13	32	0	27	1	289
Liguria	62	8	0	4	6	13	0	0	0	93
Lombardia	330	212	50	40	110	103	0	78	1	924
Marche	590	473	505	292	271	900	0	421	1	3453
Molise	93	101	38	43	28	95	0	47	0	445
Piemonte	2	0	0	0	1	0	0	0	0	3
Puglia	1708	708	915	312	972	1826	0	563	34	7038
Sardegna	148	81	85	104	120	71	0	129	0	738
Sicilia	484	262	255	128	212	265	0	94	0	1700
Toscana	51	10	76	22	20	11	0	7	5	202
Trentino-Alto Adige	21	16	14	11	8	14	0	0	0	84
Umbria	543	223	185	59	168	114	1	101	0	1394
Veneto	57	14	23	14	38	20	0	23	0	189
Totale	5135	3154	2747	1954	3420	4324	2	2143	53	22932

La Tabella 4 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 29656.

Tabella 4. Posologia della terapia con rGH in relazione alla diagnosi secondo Nota AIFA 39, come segnalata alla piattaforma web RNAOC

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	Posologia (mg/die)			Frequenza	Visite
		mediana	5°	95°	mediana	n.
Primi 2 anni di vita	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	0,7	0,2	1,71	7	208
Età evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	1,04	0,5	2	6	20569
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	1,2	0,36	2,2	6	1227
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	0,9	0,5	2	6	142
	PWS geneticamente dimostrata	0,6	0,2	1,4	6	516
	Alterata funzione del gene SHOX	1	0,5	2	7	248
	SGA	0,8	0,4	1,5	6	1713
Età di transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	1,2	0,5	2	6	84
	Panipituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	0,6	0,2	1,6	7	238
	Risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	0,8	0,3	1,5	6	68
	Risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	0,4	0,2	1,53	7	335
Età adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	0,3	0,11	0,8	7	1615
	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	0,15	0,8	7	2065
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	1	0,4	1	5	9
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	0,4	0,2	0,8	6	11
	Età evolutiva	0,88	0,4	1,55	7	556
	Età di transizione	0,74	0,4	1,8	6	12
	Età adulta	0,4	0,2	1	6,5	40
Totale						29656

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 5 è riportata la dose di somatropina prescritta, in mg/kg/die, ricavata dalle schede “Terapia” in cui era indicata e analizzata sulla base della diagnosi. Nel caso in cui fosse indicata la dose a settimana, la dose/kg/die è stata ricavata in base alla frequenza indicata. Trattandosi di un campo non obbligatorio, le visite su cui si è potuto procedere all’elaborazione sono 20245. 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: abbiamo, quindi, 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 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 sugli errori di compilazione.

Tabella 5. Dose della terapia con rGH in relazione alla diagnosi secondo Nota AIFA 39, come segnalata alla piattaforma web RNAOC

Fascia d'età	Diagnosi secondo Nota AIFA 39	Dose mg/kg/die			Visite
		mediana	5°	95°	n.
Primi 2 anni di vita	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	0,0289	0,0143	0,0417	127
Età evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	0,03	0,0201	0,0417	15165
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	0,04	0,016	0,052	984
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	0,0382	0,028	0,05	64
	PWS geneticamente dimostrata	0,025	0,011	0,0416	432
	Alterata funzione del gene SHOX	0,038	0,025	0,0487	199
	SGA	0,0329	0,0233	0,0438	1366
Età di transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	0,0338	0,0315	0,0454	4
	Panipituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	0,0121	0,0035	0,0264	122
	Risposta di GH <6µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	0,013	0,0048	0,025	52
	Risposta di GH <19µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	0,0083	0,0028	0,03	185
Età adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	0,004	0,001	0,0147	496
	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	0,0045	0,0015	0,023	584
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	0,015	0,0143	0,015	3
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	0,0417	0,03	0,0417	9
	Età evolutiva	0,03	0,021	0,0417	432
	Età di transizione	0,0275	0,005	0,03	12
	Età adulta	0,02	0,002	0,0336	9
Totale					20245

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

Criticità

Le criticità maggiori relative alla raccolta delle informazioni cliniche riguardano gli aspetti legati alla correttezza e alla completezza delle informazioni inserite.

Il sistema prevede una serie di controlli sia durante l'inserimento dei dati che al salvataggio delle singole schede ma va detto che 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.

Attraverso i controlli successivi all'inserimento, effettuati sul database, è stato possibile rilevare gli errori più comuni o frequenti.

Per quanto riguarda in generale la scheda "Visita", sono state evidenziate diverse tipologie di errore tra cui, ad esempio, i casi di schede visita, per un dato paziente, aperte con la medesima data. In molti casi si tratta di nuove visite che vengono inserite per correggere dati errati della visita precedente. In questo modo, però, vengono registrate nel database entrambe le visite con i conseguenti errori in fase di analisi dovuti alla duplicazione. In altri casi, si tratta di visite aggiunte in un secondo momento con errori relativi alla data effettiva. In tutti questi casi, il gruppo di lavoro RNAOC dell'Istituto Superiore di Sanità deve intervenire chiedendo al medico/clinico di correggere o chiarire ed eventualmente eliminare i doppi.

Un'altra criticità riguarda la spedizione della visita: si verifica frequentemente la mancata spedizione a completamento della visita stessa oppure, 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, sia a livello nazionale sia a livello locale, da parte delle regioni.

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

Per la diagnosi, sono state riscontrate incongruenze tra l'età del paziente al momento della visita e la diagnosi registrata. Si ricorda, infatti, che la diagnosi per cui la Nota 39 ammette la rimborsabilità della terapia con somatropina è correlata alla fascia d'età attuale 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 (mg/kg/die), e "Posologia", che specifica la quantità di farmaco che il medico prescrive di somministrare giornalmente (mg/die). Oltre alla probabile confusione tra i due campi, come già accennato, 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, nella scheda "Terapia" è stato aggiunto il controllo sui numeri inseriti nel campo Posologia con l'accettazione di valori compresi tra 0,1 e 3 ed è stato reso obbligatorio il campo "Peso".

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 attualmente in trattamento. Ricordiamo che quando il paziente cessa la terapia, perché non è più necessario o perché non viene più seguito in quella UO, la cartella deve essere chiusa. In questo modo si può conoscere meglio il consumo reale di somatropina 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 è in continua 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: <https://www.iss.it/rnaoc>).

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* 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* 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* 229 alla *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 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* 270 del 18 novembre 2010.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 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* 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.

REVISIONE NOTA AIFA 39

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

Le Note per l'uso appropriato dei farmaci introdotte dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) rappresentano uno strumento normativo necessario a garantire l'appropriatezza d'impiego dei farmaci e l'accesso a tutte le specialità medicinali definite essenziali per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Le Note sono sottoposte periodicamente ad aggiornamento da parte della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA con l'obiettivo di adeguare le limitazioni di rimborsabilità del farmaco alle nuove evidenze scientifiche e di superare eventuali criticità emerse nella pratica clinica. Nello specifico, la Nota 39 definisce le indicazioni terapeutiche per le quali le specialità medicinali a base di ormone della crescita (somatropina; *Growth Hormone*, GH, o *recombinant* GH, rGH) sono rimborsabili a carico dell'SSN, promuovendo in questo modo scelte terapeutiche che tengano conto di prove di efficacia documentata e di una maggiore sicurezza d'uso.

La prima Nota AIFA 39 è stata introdotta nel 2004 (1), successivamente è stata oggetto di diversi processi di revisione e l'attuale Nota è entrata in vigore a maggio del 2020 (2).

La revisione della Nota AIFA 39 è stata sottoposta alla CTS dell'AIFA da un *panel* di esperti che hanno ritenuto opportuno chiedere un aggiornamento, in considerazione delle più recenti evidenze disponibili nella letteratura scientifica.

Le differenze essenziali tra la Nota AIFA 39 attuale e la precedente (3) riguardano:

- introduzione di una nuova fascia d'età - periodo neonatale - e delle relative condizioni per la prescrizione a carico dell'SSN;
- riformulazione in modo più efficace delle condizioni relative alla prescrizione in Età di Transizione;
- precisazione su ruolo e attività di competenza delle Commissioni Regionali;
- precisazioni sull'uso *off-label* del farmaco e sulla sua regolamentazione.

Nel dettaglio, riguardo le diagnosi previste per le prime fasi di vita, è stato introdotto il periodo neonatale, definendolo esattamente entro il primo mese di vita.

In questi casi non è necessario effettuare test farmacologici se sono presenti alterazioni ipofisarie alla risonanza magnetica in soggetti con GH serico <5 ng/mL durante una crisi ipoglicemica.

A partire dal secondo mese di vita fino a 2 anni di età si confermano le indicazioni della precedente Nota 39 riferite ai primi due anni di vita (Figura 1).

Per l'età evolutiva è confermata la rimborsabilità per la diagnosi di "Bassa statura da deficit di GH" definita da precisi parametri clinico-auxologici e di laboratorio.

Tuttavia, riguardo ai parametri di laboratorio è stato specificato che uno dei due test farmacologici da utilizzare per fare diagnosi può essere il test GHRH+arginina. In questo caso la diagnosi di GHD è determinata da una risposta di GH <20 µg/L.

Si precisa, inoltre, che per diagnosi di GHD effettuate prima del 2014, in cui si considerava un *cut-off* di GH <10 ng/mL, non è necessario confermare la diagnosi ripetendo i test da stimolo (Figura 2).

Nota AIFA 39 del 2014 <i>Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014</i>		Nota AIFA 39 del 2020 <i>Gazzetta Ufficiale del 8 maggio 2020</i>	
PRIMI DUE ANNI DI VITA		PERIODO NEONATALE (entro il primo mese di vita)	
Al di sotto di 2 anni di vita non è necessario praticare i test farmacologici se la RMI ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo o/e della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia.		Se durante una crisi ipoglicemica il GH serico <5 ng/mL e se è presente almeno un altro deficit ipofisario e/o le classiche anomalie morfologiche RMN (ectopia della neuroipofisi, ipoplasia della adenoipofisi con anomalie del peduncolo). In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.	
		A PARTIRE DAL SECONDO MESE FINO A DUE ANNI DI VITA	
		Se la RMN ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi associata a quella del peduncolo e/o della neuroipofisi in un bambino con decelerazione della velocità di crescita (perdita di almeno 0,5 SDS di lunghezza) valutato per almeno 6 mesi e/o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia. In tali casi non è necessario praticare i test farmacologici.	

Figura 1. Diagnosi previste per le prime fasi di vita: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2014 e quella del 2020

Nota AIFA 39 del 2014 <i>Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014</i>	Nota AIFA 39 del 2020 <i>Gazzetta Ufficiale del 8 maggio 2020</i>
ETÀ EVOLUTIVA	
BASSA STATURA DA DEFICIT DI GH (definito da parametri di laboratorio)	
a) Risposta di GH < 8 µg/L a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti b) Risposta di GH < 20 µg/L nel caso il test impiegato sia GHRH + arginina	Risposta di GH <8 µg/L a due diversi test farmacologici eseguiti in giorni differenti. Uno dei due test può essere GHRH+arginina e in tal caso per GHD si intende una risposta di GH < 20 µg/L. <i>Nota: nei pazienti con diagnosi di deficit di GH effettuata prima del 2014 (nota 39 in cui il cut-off per il GHD era picco di GH <10 ng/mL) non è necessario ripetere i test da stimolo per la conferma diagnostica.</i>

Figura 2. Diagnosi previste per il deficit di GH in età evolutiva: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2014 e quella del 2020

Per quanto riguarda l'età di transizione vengono integrate le diagnosi per cui la prosecuzione del trattamento è prevista senza la necessità di effettuare rivalutazioni successive. Si conferma il GHD su base genetica e si precisa che la terapia può essere proseguita nelle diagnosi di panipopituitarismo o ipopituitarismo che presentano 3 o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti (Figura 3).

Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014	Nota AIFA 39 del 2020 Gazzetta Ufficiale del 8 maggio 2020
ETÀ TRANSIZIONE	
<i>La terapia con rGH può essere proseguita senza successive rivalutazioni nei soggetti con:</i>	
panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la sindrome di Prader Willi	panipopituitarismo o ipopituitarismo comprendente 3 o più deficit ipofisari congeniti o acquisiti

Figura 3. Diagnosi previste per il proseguimento della terapia nell'età di transizione: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2014 e quella del 2020

Sempre nell'ambito dell'età di transizione vengono, inoltre, specificate le condizioni cliniche e i parametri clinici e di laboratorio che consentono la prosecuzione della terapia nei soggetti con sindrome di Prader Willi. La diagnosi di panipopituitarismo congenito o acquisito organico oppure la presenza di 3 deficit ante-ipofisari associati sono le condizioni cliniche prese in considerazione per la prosecuzione della terapia. Oltre a queste viene tenuta in considerazione la risposta al test ITT (*Insulin Tolerance Test*) (GH < 6 ng/L) dopo un mese dalla sospensione del trattamento oppure nei casi in cui non è possibile eseguire il test ITT, viene indicato di valutare il BMI (*Body Mass Index*) e la sua relazione con il test GHRH+arginina (Figura 4).

Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014	Nota AIFA 39 del 2020 Gazzetta Ufficiale del 8 maggio 2020
ETÀ TRANSIZIONE	
<i>nei soggetti con Sindrome di Prader-Willi la terapia può essere proseguita se presentano:</i>	
a) tre deficit ipofisari associati; b) risposta di GH dopo test farmacologico con GHRH + arginina < 4.1 µg/L dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH.	• panipopituitarismo congenito o acquisito organico; - oppure • tre deficit ante-ipofisari associati - oppure • se dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con GH si ottiene una risposta di GH < 6 ng/ml dopo un test dell'ipoglicemia insulinica (ITT). Se controindicato l'ITT, effettuare una valutazione del BMI ed eseguire un test di stimolo combinato con GHRH + arginina e riprendere la terapia con GH se: – BMI < 25: picco di GH < 11,5 ng/ml – BMI 25-30: picco di GH < 8 ng/ml – BMI > 30: picco di GH < 4,1 ng/ml

Figura 4. Diagnosi previste per la prosecuzione della terapia nei soggetti con sindrome di Prader Willi nell'età di transizione: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2014 e quella del 2020

Nell'età adulta sono confermate le diagnosi per cui la prescrizione della terapia con somatotropina è rimborsata dall'SSN e vengono specificati i test diagnostici e i livelli plasmatici di riferimento di somatotropina per fare diagnosi di deficit di GH (Figura 5).

Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014	Nota AIFA 39 del 2020 Gazzetta Ufficiale del 8 maggio 2020
ETÀ ADULTA	
<i>Test diagnostici e livelli di GH</i>	
• in pazienti adulti (con BMI <29.9 kg/m²), con età maggiore di 25 anni, se presentano un picco di GH dopo test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) < 3 µg/L • dopo test GHRH + arginina < 9 µg/L; per pazienti obesi (BMI > 30 kg/m²) il picco di GH dopo GHRH + arginina dovrà essere < 4 µg/L	• in pazienti obesi (BMI >30 kg/m²): utilizzare GHRH+arginina; GH deficit se il picco di GH <4 µg/L • in pazienti con BMI <29,9 kg/m² e con età >25 anni: GH deficit se con il test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) GH <3 µg/L oppure con il test GHRH+arginina GH <9 µg/L

Figura 5. Test diagnostici previsti il deficit di GH nell'età adulta: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2014 e quella del 2020

Nella sezione “Razionale” è precisato il ruolo e le attività di competenza delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

La nuova nota specifica che le Commissioni Regionali per il GH svolgono attività sia valutativa che autorizzativa.

Per quanto riguarda l'attività autorizzativa, le Commissioni Regionali per il GH possono autorizzare la rimborsabilità della terapia con somatropina per diagnosi non incluse nella Nota 39 dell'AIFA ma previste nelle indicazioni del farmaco.

Nel caso in cui la Commissione Regionale GH riceva richieste di autorizzazione di rimborsabilità del trattamento per indicazioni d'uso diverse dalle indicazioni del farmaco, l'uso della somatropina è considerato *off-label* e l'iter autorizzativo deve seguire la procedura disposta dalla Legge 648/1996.

Nella stessa sezione vengono integrati i criteri di cui la Commissione Regionale per il GH deve tener conto per autorizzare la rimborsabilità del trattamento con somatropina nell'età evolutiva in caso di grave deficit auxologico con livelli di GH ai limiti della normalità.

Si tratta, infatti, di casi specifici che la letteratura scientifica internazionale descrive come deficit di GH e quindi rientranti nelle indicazioni dei farmaci a base di somatropina.

Inoltre, vengono indicate le diagnosi per le quali la terapia deve essere sospesa al raggiungimento del target staturale (Figura 6).

Rispetto alla precedente Nota 39, nel “Razionale” dell'attuale normativa viene introdotta una indicazione che interessa sia l'età di transizione che l'età adulta.

In particolare, viene specificato che in soggetti con GHD congenito e in soggetti con ipopituitarismo che presentano 3 o più deficit ipofisari l'esecuzione dei test di stimolo può essere a discrezione del medico prescrittore in quanto la presenza di deficit di GH è fortemente probabile.

Nella Nota aggiornata vengono, inoltre, integrati alcuni aspetti riguardanti la sorveglianza epidemiologica nazionale del trattamento con ormone somatotropo.

Viene confermata l'obbligatorietà della segnalazione della prescrizione di somatropina al RNAOC per la rimborsabilità della terapia e, inoltre, viene specificato che le prescrizioni di somatropina segnalate in registri regionali che non aderiscono al RNAOC devono, comunque, rispettare i criteri della Nota 39 e, in particolare, devono essere registrate nel RNAOC (Figura 7).

Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014	Nota AIFA 39 del 2020 Gazzetta Ufficiale del 8 maggio 2020
DESCRIZIONE COMPLETA DELLA NOTA: Razionale	
Età evolutiva	
In soggetti con statura < -3 DS oppure statura < -2 DS e velocità di crescita/anno < -1 DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata con le stesse modalità a distanza di almeno 6 mesi e con normale secrezione di GH, la terapia può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH in base alle più recenti acquisizioni scientifiche in materia.	<u>In soggetti di età inferiore a 8 anni nelle femmine e 9 anni nei maschi o di età maggiore purché <u>impuberi</u></u> (G1, B1, PH1 di Tanner) con statura < -3 DS oppure statura < -2,5 DS e velocità di crescita/anno < -1 DS Rispetto alla norma per età e sesso, misurata con le stesse modalità a distanza di almeno 6 mesi e che <u>pur non presentando una chiara riduzione dei livelli di GH ricadono in una condizione clinicamente riconducibile al deficit di GH</u>, la terapia può essere rimborsata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH. <u>Nella sindrome di Turner, nei pazienti con IRC, e nei bambini SGA e SHOXD, la terapia deve essere sospesa al raggiungimento della statura finale.</u>

Figura 6. Razionale: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2014 e quella del 2020

Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014	Nota AIFA 39 del 2020 Gazzetta Ufficiale del 8 maggio 2020
DESCRIZIONE COMPLETA DELLA NOTA: Razionale	
Sorveglianza	
L'Istituto Superiore di Sanità è incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (GH) in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. La registrazione delle prescrizioni è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte dell'SSN. Annualmente l'Istituto Superiore di Sanità provvederà a redigere un rapporto e ad inviarlo AIFA e alla Conferenza degli Assessori alla Sanità delle Regioni e Province autonome.	L'ISS è incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (<u>Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita - RNAOC</u>), incluso nel DPCM 3 marzo 2017- allegato B (G.U. 12/5/2017). L'attività del registro nazionale si svolge in stretta collaborazione con le Commissioni Regionali, nominate dalle singole Regioni, <u>che indicano i Centri autorizzati alla prescrizione del rGH e supervisionano l'attività dei Centri stessi.</u> La registrazione delle prescrizioni nel registro dell'ISS, <u>o in Registri Regionali (compreso quello delle Malattie rare), che devono comunque prevedere la raccolta delle informazioni richieste dalla Nota 39 e l'integrazione nel database nazionale del RNAOC</u>, è condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte dell'SSN. Annualmente l'ISS provvederà a redigere un rapporto e a inviarlo AIFA e alla Conferenza degli Assessori alla Sanità delle Regioni e Province autonome.

Figura 7. Razionale: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2014 e quella del 2020

Oltre a questo, viene precisato il ruolo delle Regioni nell'indicare i Centri autorizzati alla prescrizione di somatropina e nel controllare l'attività dei centri.

L'attuale Nota, infine, affronta la questione degli atleti in trattamento con somatropina che partecipano a competizioni sportive e che sono esposti a violazioni del codice antidoping.

In questi casi, i soggetti in terapia con ormone della crescita che svolgono attività sportiva con tesseramento alla federazione internazionale competente e/o del CONI e/o del comitato italiano paralimpico devono attivare una procedura per l'ottenimento di una esenzione a fini terapeutici in conformità alle norme antidoping.

Bibliografia

1. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004. Revisione delle Note CUF. *Gazzetta Ufficiale* 259 del 4 novembre 2004, Supplemento Ordinario 162. Allegato 3 art. 1 (parte 2).
2. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 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.
3. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* 154 del 5 luglio 2014.

COMMISSIONI REGIONALI PER IL GH: SURVEY DELLE DISPOSIZIONI REGIONALI

Elvira Agazio, Flavia Pricci, Marika Villa.

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

Le Commissioni preposte alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (somatropina, ormone della crescita; *Growth Hormone*, GH) sono state istituite dalle singole regioni/province autonome italiane a seguito della pubblicazione della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nel 2004 (1). Il ruolo fondamentale delle Commissioni per il GH è di attuare, a livello locale, le procedure di controllo sulla somministrazione e appropriatezza prescrittiva della terapia con GH anche ai fini del contenimento della spesa farmaceutica. Nel corso degli ultimi anni tutte le Regioni hanno istituito tali commissioni, fatta eccezione per la Valle d'Aosta.

In linea generale, le Commissioni per il GH sono multidisciplinari e includono esperti clinici, amministrativi, farmaceutici, ecc. L'attività delle Commissioni GH è centrata su una costante funzione di controllo e valutazione sui numerosi aspetti relativi al trattamento con ormone somatotropo, compreso l'accreditamento e il monitoraggio dell'attività dei Centri prescrittori, il monitoraggio della spesa farmaceutica e l'esame delle richieste di autorizzazione al trattamento.

In considerazione dei numerosi aspetti riguardanti soprattutto i compiti e le modalità di attuazione, è stata analizzata la documentazione a disposizione del RNAOC, fornita dai referenti regionali o dalle Commissioni Regionali per il GH, oppure attraverso ricerche effettuate sul web, al fine di ottenere una fotografia complessiva nazionale delle diverse esperienze locali.

Compiti delle Commissioni Regionali

Attività valutativa

Le Commissioni Regionali per il GH provvedono al monitoraggio del consumo e della spesa terapeutica attraverso una adeguata raccolta delle prescrizioni di terapia con somatropina, con lo scopo di avere informazioni sull'appropriatezza delle prescrizioni necessarie, valutare l'uso corretto dei farmaci ed eludere diversità e scarsità di risorse. Le Commissioni Regionali a tale scopo possono accedere alle informazioni contenute nel RNAOC informatizzato attraverso il profilo di "Esaminatore Regionale". A ottobre 2020, tale profilo è attivo per 15 Regioni ed è connesso ai referenti e/o alle Commissioni Regionali, permettendo la visualizzazione di tutte le visite inserite dai Centri regionali e delle prescrizioni effettuate a pazienti residenti nella propria regione ma in cura presso Centri specialistici di altre regioni, in modo da monitorare con esattezza la spesa farmaceutica regionale. Inoltre, il profilo di "Esaminatore Regionale" consente di visualizzare le richieste di autorizzazione alla terapia, con la possibilità di produrre un pdf anonimo contenente le informazioni cliniche necessarie e che può essere condiviso tra tutti i componenti tramite e-mail. Questa opzione è stata utilizzata anche da Regioni che non aderiscono al registro web, che possono così accedere a dati non presenti nel proprio database regionale.

Le Commissioni Regionali per il GH svolgono anche altre attività, come:

- elaborazione di documenti finalizzati a fornire linee di indirizzo ai medici prescrittori nei casi di utilizzo *off-label* di GH
- valutazione del consumo del biosimilare
- preparazione di rapporti periodici sui risultati della propria attività
- valutazione delle relazioni presentate dai Centri prescrittori in merito ai trattamenti in autorizzazione.

Nella Tabella 1 sono riportate le attività e le modalità di valutazione delle Commissioni Regionali e provinciali per il GH. Le attività che prevedono l'uso del RNAOC per la sorveglianza epidemiologica, la valutazione delle richieste di autorizzazione al trattamento e la valutazione dell'appropriatezza sono comuni a tutte le Regioni.

Tabella 1. Attività valutative delle Commissioni Regionali e Province Autonome

Attività	Regioni/PA
Sorveglianza epidemiologica e valutazione delle richieste di autorizzazione al trattamento	Tutte le regioni
Valutazione appropriatezza prescrittiva utilizzando il RNAOC	Tutte le regioni
Autorizzazione dell'uso del GH nei casi previsti dalla Nota AIFA 39 e fuori Nota	Tutte le regioni
Promuovere la compilazione al RNAOC	Abruzzo, Basilicata, Calabria, FVG, Lombardia, Marche, Puglia, Sicilia, Umbria
Promuovere l'inserimento del codice identificativo del RNAOC durante la registrazione della prescrizione	Abruzzo, Puglia
Promuovere la prescrizione del piano online	Lazio
Le schede di diagnosi (predisposte dalla Commissione) vincolanti per la prescrizione	Abruzzo
Analisi e monitoraggio dei dati di prescrizione in relazione alle caratteristiche dei pazienti utilizzatori, alle indicazioni d'uso, agli eventi avversi	Abruzzo, Basilicata, Bolzano, Lazio, Liguria, Puglia, Veneto
Predisporre disposizioni e raccomandazioni inerenti la prescrizione di ormone somatotropo	Abruzzo
Fornire pareri in merito alla modalità distributiva dei farmaci di cui alla Nota 39 dell'AIFA	Abruzzo
Valutare i contenuti del monitoraggio in modo da adeguarlo alla verifica dell'efficacia e sicurezza del trattamento e dell'attività dei Centri prescrittori	Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Puglia, Veneto
Analizzare le informazioni attraverso tutti gli strumenti disponibili (dati di prescrizione farmaceutica, RNAOC, registro di farmacovigilanza)	Basilicata, Lazio, Sardegna, Trento, Veneto
Migrazione dei dati regionali al RNAOC	Campania, Lazio, Piemonte, Veneto
Raccordo del RNAOC con il Registro delle Malattie Rare	Lombardia, Veneto
Predisporre rapporti periodici riportanti il risultato delle analisi e le informazioni relative a specifiche autorizzazioni di prescrizione	Basilicata, Lazio, Marche, Veneto
Rivalutazione delle terapie autorizzate	Calabria, Piemonte
Elaborazione documento di indirizzo per la valutazione delle richieste di trattamento con GH a partire da quello elaborato dal Documento Congiunto	Emilia-Romagna, Puglia
Verifica della conformità dei trattamenti effettuati dai Centri alle linee guide condivise dalle società scientifiche	Piemonte
Definizione di raccomandazioni e/o linee guida da adottare sul territorio regionale	Liguria, Lombardia

Attività autorizzativa

Le Commissioni Regionali per il GH, previa valutazione di tutta la documentazione necessaria, possono autorizzare esclusivamente la rimborsabilità della terapia con somatropina nei casi di indicazioni autorizzate (come da scheda tecnica del farmaco) ma non corrispondenti ai criteri previsti dalla Nota 39 dell'AIFA (fuori nota).

A tal proposito, l'ultima Nota AIFA del 2020 consiglia di prendere visione dei documenti su tale tema elaborati congiuntamente dalle Società Scientifiche, dall'AIFA e dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (2).

Nei casi in cui venga richiesta l'autorizzazione della Commissione Regionale all'utilizzo di un farmaco a base di somatropina per una patologia non compresa nelle indicazioni del farmaco prescritto, l'uso è da ritenersi *off-label* ed è, pertanto, soggetto alla normativa AIFA specifica (3) con le procedure indicate.

Sulla base dei resoconti annuali delle Commissioni Regionali pubblicati nei *Rapporti ISTISAN* è stato possibile rilevare il numero e la tipologia delle richieste di autorizzazione presentate dai Centri clinici.

Nella Tabella 2 sono riportati alcuni esempi di attività inerenti la valutazione di appropriatezza.

Tabella 2. Valutazioni di appropriatezza

Attività	Regioni
Monitorare e valutare l'appropriatezza della prescrizione del GH soprattutto nei casi <i>off-label</i>	Bolzano, Calabria, Piemonte, Puglia, Sicilia, Toscana
Definire criteri per valutazione circa eleggibilità trattamento <i>off-label</i>	Puglia
Incentivare la prescrizione dell'ormone somatotropo biosimilare nel paziente <i>naïve</i>	Abruzzo
Supporto scientifico alle gare d'acquisto dell'ormone della crescita	Emilia-Romagna

Individuazione e autorizzazione di Centri specialistici

Altra importante attività delle Commissioni Regionali per il GH è l'individuazione e l'autorizzazione di Centri specialistici per la diagnosi e predisposizione del piano terapeutico.

Con l'obiettivo di fornire alle regioni uno strumento utile a condurre a scelte più uniformi, atte ad assicurare la minore disuguaglianza possibile in tema di salute, il RNAOC ha coordinato un gruppo di esperti, indicati dalle Società Scientifiche coinvolte nella tematica, che ha elaborato un documento congiunto in cui sono proposti criteri per l'individuazione dei Centri abilitati alla diagnosi e alla terapia del deficit di GH e delle altre patologie suscettibili di trattamento con GH, che includono criteri di assistenza, numerosità della casistica, criteri di ricerca scientifica e criteri di didattica (4).

Nella Tabella 3 sono riportate alcune attività e modalità di individuazione e autorizzazione di Centri specialistici, indicate nei documenti normativi inviati dalle Regioni/PA, e attuate in alcuni contesti regionali con differenti tipologie e modalità.

In tale ambito, le Commissioni per il GH svolgono anche il compito di monitorare il peso delle attività dei vari Centri, verificare la funzionalità e il possesso di standard qualitativi e quantitativi, al fine di razionalizzare la distribuzione territoriale dei Centri nell'ottica della specializzazione delle competenze e, eventualmente, per ridurre il numero di quelli autorizzati.

Tabella 3. Attività di individuazione e autorizzazione di Centri specialistici

Attività	Regioni
Individuazione e aggiornamento dei Centri regionali abilitati alla formulazione di diagnosi e piani terapeutici	Basilicata, Lazio, Sardegna, Toscana, Puglia
Valutazione attività dei Centri, verifica del peso dell'attività dei vari Centri	Marche, Piemonte
Aggiornamento dei criteri per l'individuazione dei Centri autorizzati al rilascio dei piani terapeutici	Emilia Romagna, Toscana, Puglia
Verifica della funzionalità e possesso di standard qualitativi e quantitativi dei Centri	Puglia

Composizione delle Commissioni Regionali

Dallo studio della documentazione è emerso che pressoché tutte le Regioni hanno provveduto a individuare e aggiornare i componenti delle Commissioni Regionali.

Nella Tabella 4 è riportata la normativa che stabilisce l'istituzione/rinnovo e la durata della carica di ogni Commissione Regionale.

Tabella 4. Normativa di istituzione/rinnovo e durata in carica delle Commissioni per il GH

Regione	Normativa	Durata
Abruzzo	DGR 229/2019	3 anni
Basilicata	DD 13 AQ 2017/d00701/2017	Non specificata
Bolzano	Delibera 59/2020	Non specificata
Calabria	Decreto 7752/2006	Non specificata
Campania	Decreto Presidenziale 47/2019	Non specificata
Emilia-Romagna	Determina 4493/2019 Determina 6531/2020 Determina 10741/2020	Fino al 31/12/2020
Friuli Venezia Giulia	Decreto 1149/SPS del 10/08/2018	3 anni
Lazio	DR G 04380/2019	2 anni
Liguria	DGR 901/2010	Non specificata
Lombardia	Decreto 8415/2020	1 anno
Marche	Decreto del Direttore dell'ARS n. 87/2018	Fino al 31/12/2020
Molise	Decreto del Commissario <i>ad acta</i> 75/2011	In fase di ricostituzione
Piemonte	DD 312/2018	3 anni
Puglia	DGR 1056/2018 e 1681/2019	2 anni
Sardegna	Determinazione 228/2013	Non specificata
Sicilia	DA 42/2020	Non specificata
Toscana	Delibera 386/2020	Non entrata in vigore
Trento	DGP 101/2014	Non specificata
Umbria	DD 1177/2018	Non specificata
Valle d'Aosta	No commissione	-
Veneto	Decreto 60/2018 e 14/2019	3 anni

Regione Abruzzo

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo è stata istituita con Deliberazione 76/2010 (5) e integrata con decreto n. 2/2011 (6) per stabilirne la composizione.

I componenti della Commissione Regionale per il GH sono stati rinnovati con la DCA 95/2014 (7), con la DGR 283/2018 e con la DGR 229/2019 (8) e attualmente sono:

- Dott. Angelo Muraglia, Dirigente del Servizio Assistenza farmaceutica, attività trasfusionale e trapianti - Innovazione e appropriatezza del Dipartimento per la Salute e il Welfare in qualità di Presidente della Commissione Regionale;
- Prof. Francesco Chiarelli, Clinica Pediatrica e Dipartimento materno infantile del Presidio Ospedaliero (PO) SS Annunziata di Chieti - Azienda Sanitaria Locale (ASL) Lanciano-Vasto-Chieti;
- Prof. Giovanni Farello, Centro regionale di auxologia e disturbi della crescita della Clinica pediatrica del PO San Salvatore L'Aquila - ASL Avezzano-Sulmona-L'Aquila;
- Dott. Mario Di Pietro, Unità Operativa Complessa (UOC) di Pediatria e Neonatologia del PO San Liberatore di Atri - ASL Teramo;
- Dott.ssa Marisa Teresa Anzellotti, UOC di Pediatria Medica Ospedale Civile Spirito Santo Pescara - ASL Pescara;
- Dott. Bruno Raggiunti, Direttore dell'Unità Operativa Endocrinologia del PO San Liberatore di Atri - ASL Teramo in qualità di endocrinologo dell'età adulta;
- Dott. Eugenio Ciacco, Direttore UOC Servizio Aziendale del Farmaco ASL Avezzano Sulmona L'Aquila;
- Dott. Maurizio Lanci, Medico Pediatra di Libera Scelta.

La Commissione per il GH della Regione Abruzzo resta in carica tre anni dalla data di costituzione per svolgere i seguenti compiti:

- promuovere la compilazione del RNAOC e valutare l'appropriatezza prescrittiva, utilizzando il Registro stesso;
- autorizzare l'uso dell'ormone somatotropo nei casi previsti dalla Nota AIFA 39;
- analizzare e monitorare i dati di prescrizione in relazione alle caratteristiche dei pazienti utilizzatori, alle indicazioni d'uso, agli eventi avversi e ai Centri prescrittori, riservandosi di richiedere ai Centri prescrittori e ai Servizi Farmaceutici Territoriali copia dei piani terapeutici e di relazioni per l'analisi dei dati;
- predisporre una reportistica specifica destinata ai Centri prescrittori al fine di promuovere un audit clinico;
- predisporre eventuali disposizioni e raccomandazioni inerenti la prescrizione di ormone somatotropo;
- fornire pareri in merito alla modalità distributiva dei farmaci di cui alla Nota AIFA 39;
- incentivare la prescrizione dell'ormone somatotropo biosimilare nel paziente *naïve*.

La Regione Abruzzo ha messo in atto una serie di disposizioni, suggerite dalla Commissione Regionale per il GH ed emanate dal Servizio Farmaceutico Regionale, che hanno precisato che i Servizi Farmaceutici Ospedalieri deputati all'erogazione dei farmaci di cui Nota 39 dell'AIFA potranno dispensare i predetti farmaci solo se le proposte di trattamento relative alle nuove diagnosi e/o alle prosecuzioni di cura sono provviste del codice rilasciato dal RNAOC. Inoltre, tali disposizioni precisano che le schede di diagnosi (predisposte dalla Commissione dal 2011) sono vincolanti per la prescrizione dei farmaci di cui alla Nota AIFA 39. Ciò ha consentito l'inserimento di tutti i pazienti in terapia con GH nel RNAOC.

Regione Basilicata

La Commissione Regionale per il GH è stata istituita con DGR 2297/2009 e i suoi componenti sono stati nominati con DD n. 72AE.2010/D.00591 (9), con DD 72 AE.2012/D.00049 del 27/02/2012 e con DD 13 AQ 2017/d00701 (10).

La Commissione è stata istituita per svolgere i seguenti compiti:

- promuovere la compilazione del RNAOC
- valutare l’appropriatezza prescrittiva nelle indicazioni previste dalla Nota AIFA 39 e autorizzare l’uso dell’ormone nell’età evolutiva:
- nei casi in cui, pur in assenza di deficit ormonale, ricorrano le caratteristiche cliniche auxologiche del punto 1 della Nota;
- nei casi di bambini nati piccoli per l’età gestazionale di età uguale o superiore a 4 anni che corrispondano ai criteri previsti dalla Nota;
- valutare le caratteristiche dei pazienti inseriti nel trattamento, la dose di ormone utilizzata, gli eventi avversi dei trattamenti, le richieste di autorizzazione della prescrizione, secondo Nota AIFA 39, da parte di tutti i Centri specializzati della Regione Basilicata autorizzati alla prescrizione dell’ormone somatotropo;
- analizzare le informazioni attraverso tutti gli strumenti disponibili (dati di prescrizione farmaceutica, RNAOC, registro di farmacovigilanza);
- predisporre rapporti periodici riportanti il risultato delle analisi;
- individuare e aggiornare i Centri regionali abilitati alla formulazione di diagnosi e piani terapeutici per la prescrizione dell’ormone della crescita, ai sensi della Nota AIFA 39 (DD n. 72 AE.2010/D563 del 21/07/2010).

Provincia Autonoma di Bolzano

La Commissione provinciale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell’appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo è stata istituita dalla provincia autonoma di Bolzano con Delibera di Giunta 1183/2007 che ha previsto, inoltre, la nomina dei componenti (secondo la Delibera 59/2020 del direttore generale dell’Azienda Sanitaria dell’Alto Adige) che attualmente sono:

- Dott.ssa Silvia Longhi, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale provinciale di Bolzano;
- Dott.ssa Sarah Rabbiosi, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale provinciale di Bolzano;
- Dott.ssa Katja Sangermano, farmacista, Direzione medica, Ospedale Provinciale di Bolzano.

Il compito della Commissione per il GH è quello di monitorare e valutare l’appropriatezza della prescrizione di ormone somatotropo soprattutto nei casi *off-label* come indicato nella delibera del 2007.

Regione Calabria

La Regione Calabria, in adempimento a quanto previsto dalla Nota AIFA 39, sta provvedendo all’individuazione della nuova Commissione Regionale per il GH e, al fine di garantire la continuità assistenziale, mantiene in carica la vecchia commissione individuata con Decreto 7752/2006 (11) e composta dai Referenti dei seguenti Centri:

- Centro Sanitario dell’Università della Calabria, Arcavacata di Rende;
- UO di Pediatria Azienda Ospedaliera (AO) Annunziata di Cosenza;
- UO di Endocrinologia AO Annunziata di Cosenza;

- UO di Pediatria e Neonatologia Presidio Ospedaliero di Castrovillari;
- UO di Endocrinologia Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Magna Graecia di Catanzaro;
- UO di Pediatria Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Magna Graecia di Catanzaro;
- Servizio di Microcitemia ed Emopatie Infantili AO Pugliese Ciaccio, Catanzaro;
- Servizio di Endocrinologia e Diabetologia Pugliese Ciaccio, Catanzaro;
- UO di Pediatria Pugliese Ciaccio, Catanzaro;
- Centro Diagnosi e Terapia del nanismo Ipofisario, Presidio Ospedaliero di Lamezia Terme;
- Servizio di Endocrinologia AO Melacrino Morelli di Reggio Calabria;
- UO di Pediatria, Servizio di Endocrinologia Pediatrica AO Melacrino Morelli di Reggio Calabria;
- UO di Endocrinologia AO Riuniti di Reggio Calabria;
- UO di Pediatria Presidio Ospedaliero di Locri;
- Centro Diagnosi e Terapia del nanismo Ipofisario, Presidio Ospedaliero di Crotone.

I compiti della Commissione, anche se non sono stati ufficialmente delineati, sono i seguenti:

- promuovere la compilazione del RNAOC;
- valutare l'appropriatezza prescrittiva ai sensi della Nota AIFA 39;
- valutare le istanze di prescrizione *off-label* per procedere all'eventuale autorizzazione;
- rivalutazione semestrale delle terapie autorizzate.

Regione Campania

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH è stata istituita con DGRC 2134/2007 (12). A seguito della riorganizzazione degli uffici regionali, la Giunta Regionale della Campania, con Decreto 47/2019 (13), ha aggiornato la Commissione che è attualmente così composta:

- Avv. Antonio Postiglione, Direttore Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale (SSR), o suo delegato, in qualità di Presidente;
- Dott. Ugo Trama, Dirigente della Unità Operativa Dirigenziale (UOD) Politica del farmaco e dispositivi, o suo delegato;
- Dirigente dell'Osservatorio epidemiologico regionale, o suo delegato;
- Dott. Francesco Fiorentino, funzionario della UOD Politica del farmaco e dispositivi, con funzioni di segretario;
- Dott.ssa Annamaria Colao, Specialista esperta in endocrinologia per l'età adulta della Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) Federico II - Dipartimento ad Attività Integrata (DAI) Gastroenterologia, Endocrinologia e Chirurgia Endoscopica;
- Dott. Francesco Scavuzzo, Specialista esperto in endocrinologia per l'età adulta della Azienda Ospedaliera Cardarelli – Endocrinologia;
- Dott.ssa Antonella Klain, Specialista esperta in endocrinologia per l'età pediatrica della Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono – Pausilipon - Unità Operativa Semplice Dipartimentale Endocrinologia e Auxologia;
- Dott.ssa Maria Carolina Salerno, Specialista esperta in endocrinologia per l'età pediatrica della AOU Federico II - DAI di Pediatria Unità Operativa Semplice Endocrinologia Pediatrica;
- Dott.ssa Rosa Annibale, direttrice della Farmacia della AOU Luigi Vanvitelli.

Successivamente con DGRC 9/2012 (14) è stata disposta l'integrazione della composizione della Commissione, prevedendo che per le Aziende Ospedaliere Universitarie sia individuato un

ulteriore medico specialista demandando al Coordinatore dell'Area Generale di Coordinamento "Assistenza Sanitaria" la nomina con proprio decreto dei componenti della Commissione Regionale. Con i Decreti Dirigenziali 8/2012 e 84/2012 vengono nominati i componenti della Commissione Regionale per il GH nel rispetto della composizione così come disposta dalla DGRC n. 2134/2007 (15).

Quest'ultima ha, inoltre, individuato i compiti della Commissione Regionale per il GH che prevedono:

- monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone GH in collaborazione con ISS
- autorizzazione al trattamento con l'ormone GH

Con la DGRC n. 393/2017 (16) si è istituita *ex novo* la Commissione Regionale per il GH ed è stata demandata al Presidente della Giunta Regionale la nomina dei componenti della Commissione, previa istruttoria da parte della Direzione Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del SSR.

Regione Emilia-Romagna

La Commissione Regionale per il GH è stata istituita con la Determinazione 17121/2013, rinominata con Determinazione 2560/2016, con Determina 4187/2018 (17) e con Determina 4493/2019. Il mandato e la composizione della Commissione GH sono stati prorogati con due successive Determine, prima del 30 giugno 2020 (Determina 6531/2020) e successivamente al 31 dicembre 2020 (Determina 10741/2020).

È stato mantenuto il medesimo numero di specialisti referenti dei Centri autorizzati alla prescrizione del GH al fine di garantire un'ampia rappresentatività dei Centri, effettuando la sostituzione di un componente non più in attività ed è stato, invece, ridotto il numero di farmacisti. L'attuale Commissione è, pertanto, composta da 12 professionisti afferenti alle Aziende sanitarie della regione (specialisti in pediatria, specialisti in endocrinologia, farmacisti) nonché da 1 funzionario regionale, 1 farmacista e il Coordinatore della Commissione Regionale del Farmaco, tutti afferenti all'area farmaco del Servizio Assistenza Territoriale della Regione Emilia-Romagna.

I nominativi dei componenti attualmente in carica sono:

- Dott. Giuseppe Cannalire, specialista in pediatria, Azienda Unità Sanitaria Locale (USL) di Piacenza;
- Dott.ssa Sara Ciccone, specialista in pediatria, Azienda USL Romagna;
- Dott.ssa Mariarosaria Cozzolino, specialista in pediatria, Azienda USL della Romagna;
- Dott.ssa Silvia Gambetti, farmacista, Azienda USL di Imola;
- Prof. Lorenzo Iughetti, specialista in pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena;
- Dott. Maurizio Nizzoli, specialista in endocrinologia, Azienda USL Romagna;
- Dott.ssa Annalisa Pedini, specialista in pediatria, Azienda USL della Romagna;
- Prof. Vincenzo Rochira, specialista in endocrinologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena;
- Dott.ssa Alessandra Sforza, specialista in endocrinologia, Azienda USL di Bologna;
- Dott.ssa Maria Elisabeth Street, specialista in pediatria, Azienda USL di Reggio Emilia;
- Prof.ssa Maria Chiara Zatelli, specialista in endocrinologia, Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara;
- Dott. Stefano Zucchini, specialista in pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna.

Il coordinamento delle attività è in capo al Servizio Assistenza Territoriale della Regione Emilia-Romagna: la coordinatrice è la Dott.ssa Anna Maria Marata e la Dott.ssa Ilaria Mazzetti è la referente per la segreteria scientifico-amministrativa della Commissione.

Nelle riunioni relative alla valutazione delle richieste di trattamento per bambini con bassa statura e normale secrezione di GH, la partecipazione sia degli specialisti in endocrinologia che si occupano dell'età adulta sia del farmacista è considerata facoltativa e non è determinante ai fini del computo del numero legale.

I compiti attribuiti alla Commissione sono:

- assicurare la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH, operando in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità;
- autorizzare il trattamento con GH nei bambini con bassa statura e normale secrezione di GH, secondo i criteri indicati nella Nota AIFA 39;
- provvedere ove necessario all'aggiornamento dei criteri per individuazione dei Centri autorizzati al rilascio dei piani terapeutici;
- garantire il supporto scientifico ogni qualvolta si renda necessario alle attività della Regione Emilia-Romagna come, a titolo esemplificativo, quelle propedeutiche alle gare d'acquisto dell'ormone della crescita;
- assicurare ogni altra attività connessa che si renda opportuna.

La Commissione Regionale ha elaborato un proprio documento di indirizzo per la valutazione delle richieste di trattamento con ormone della crescita a partire da quanto riportato nel Rapporto ISTISAN 15/31 (18). Pertanto, per le condizioni cliniche riscontrate più frequentemente nell'attività autorizzativa sono stati definiti: le caratteristiche specifiche, i criteri di eleggibilità, i criteri per la prosecuzione del trattamento, la dose e i monitoraggi consigliati. Le condizioni cliniche prese in considerazione sono state la bassa statura idiopatica, le sindromi genetiche e le displasie. Inoltre, anche la modulistica predisposta *ad hoc* dalla Commissione per le richieste di trattamento per i soggetti in età evolutiva (0–18 anni di età) aventi bassa statura e normale secrezione di GH residenti nella Regione Emilia-Romagna, è stata ulteriormente aggiornata, inserendo in particolare i criteri di eleggibilità riportati nel documento di indirizzo regionale. Tale documentazione, Doc PTR 312 (19) e Doc PTR 118 (20), è consultabile in un'apposita pagina del portale regionale <http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr>.

Regione Friuli Venezia Giulia

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH del Friuli Venezia Giulia è stata istituita con il Decreto 15/SPS del 16/04/2015, rinnovata con il Decreto 1149/2018 e rimarrà in carica tre anni. La Commissione per il GH è attualmente costituita da 4 referenti di Centri pediatrici, 3 referenti di Centri di endocrinologia dell'adulto, 1 rappresentante della Regione (direttore del Servizio Assistenza Farmaceutica della Direzione Centrale salute, politiche sociali e disabilità):

- Dott.ssa Francesca Tosolini, Direttore del Servizio Assistenza Farmaceutica - Direzione Centrale salute politiche sociali e disabilità, o suo delegato;
- Dott. Lanfranco Piscopello, Struttura Complessa (SC) III Medica - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste;
- Dott. Alberto Comici, Struttura Operativa Complessa (SOC) Pediatria - Azienda per l'assistenza sanitaria (AAS) 3;
- Dott. Franco Grimaldi, SOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine (ASUIUD);
- Dott.ssa Daniela Driul, SOC Clinica Pediatrica, ASUIUD;

- Dott. Roberto Dall’Amico, SC Pediatria, AAS 5;
- Dott.ssa Cinzia Mazzon, SC Endocrinologia e malattie del metabolismo, AAS 5;
- Dott. Gianluca Tornese, struttura complessa universitaria Clinica Pediatrica, istituto di ricovero e cura a carattere scientifico Burlo Garofalo.

La Giunta Regionale con il Decreto 1149/2018 ha delineato i compiti della Commissione Regionale per il GH, le relative modalità di attuazione.

Ai Centri è stata ribadita la necessità di prescrivere nel rispetto della Nota 39 dell’AIFA, nonché di registrare tutti i dati come da indicazione dell’Istituto Superiore di Sanità.

Regione Lazio

Nella Regione Lazio la Commissione Regionale per il GH è stata istituita con Determinazione B04195/2013 (21). Giunta a scadenza nel 2016, è stata rinnovata con Determinazione Regionale G 04380/2019 (22) e successiva integrazione con Determinazione G16745/2019, per l’introduzione di un ulteriore componente e rimarrà in carica due anni.

La composizione della Commissione Regionale per il GH è la seguente:

- Dott.ssa Lorella Lombardozzi, Dirigente Area Politica del Farmaco con funzioni di Presidente e possibilità di delega;
- Dott.ssa Alessandra Mecozzi, Direttore Servizio Farmaceutico dell’azienda sanitaria locale di Latina;
- Prof. Marco Cappa, Direttore dell’unità operativa di Endocrinologia - Ospedale pediatrico Bambino Gesù; referente e *Past President* della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica;
- Prof. Alfredo Pontecorvi, professore ordinario di Endocrinologia dell’Università Cattolica - Direttore unità operativa di Endocrinologia del Policlinico Universitario A. Gemelli;
- Prof.ssa Maria Segni, professore associato di Pediatria Università Sapienza Roma specializzazione in Pediatria ed Endocrinologia - Responsabile unità operativa complessa di Endocrinologia Pediatrica Policlinico Umberto I Roma;
- Prof. Vincenzo Toscano, Professore Ordinario Sapienza Università di Roma e componente del consiglio direttivo, in qualità di *Past President*, dell’Associazione Medici Endocrinologi;
- Dott.ssa Valeria Desiderio, funzionario farmacista Regione Lazio, con funzioni di segreteria.

Le competenze della Commissione Regionale, stabilite nelle determinazioni succitate sono le seguenti:

- valutare l’appropriatezza prescrittiva nelle indicazioni previste dalla Nota AIFA 39 e autorizzare l’uso di GH nell’età evolutiva nei casi in cui, pur in assenza di deficit ormonali, ricorrano le caratteristiche cliniche-auxologiche del punto 1 della Nota stessa;
- valutare le caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento, la dose di ormone utilizzata, gli eventuali eventi avversi, le richieste di autorizzazione alla prescrizione, secondo Nota AIFA 39, attraverso la rete regionale che comprende tutti i Centri regionali specializzati e autorizzati alla prescrizione di GH e attraverso la piattaforma informatica WebCare che gestisce a livello regionale le prescrizioni online;
- valutare i contenuti del monitoraggio in modo da adeguarlo alla verifica dell’efficacia e sicurezza del trattamento e dell’attività dei Centri prescrittori in relazione a un’eventuale rivalutazione della rete dei Centri stessi;

- predisporre rapporti periodici riportanti il risultato delle analisi e le informazioni relative a specifiche autorizzazioni di prescrizione;
- partecipare all'implementazione del RNAOC curato dall'Istituto Superiore di Sanità attraverso la migrazione dei dati regionali di prescrizione della piattaforma WebCare.

La Commissione resta in carica due anni dalla data di nomina.

La Commissione Regionale per il GH effettua un monitoraggio dell'attività dei Centri prescrittori, valutando l'appropriatezza prescrittiva secondo le indicazioni previste dalla Nota AIFA 39, con particolare attenzione alle caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento, alla dose di ormone utilizzata, agli eventuali eventi avversi, procedendo eventualmente a una rivalutazione della rete dei Centri prescrittori.

Il monitoraggio delle prescrizioni viene effettuato attraverso la piattaforma informatica WebCare, attivata dal 2012, che permette la visualizzazione di tutti i piani terapeutici e di ridurre al minimo i margini di errore di dispensazione del farmaco in quanto la quantità da dispensare mensilmente viene calcolata automaticamente, una volta inserita la posologia da parte del medico prescrittore.

La prescrizione del piano online è vincolante per il rimborso da parte del Servizio Sanitario Regionale ed è fondamentale sia per la valutazione dell'appropriatezza d'uso sia per la razionalizzazione della spesa.

Regione Liguria

Nella Regione Liguria la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo è stata istituita con DGR 901/2010 che ha, inoltre, delineato i seguenti compiti:

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

Regione Lombardia

La Commissione Regionale per il GH è stata istituita con Decreto del Direttore Generale Sanità Regione Lombardia n. 10319/2010 e viene rinnovata annualmente. Il Decreto 8415/2020 (23) ha individuato i componenti della Commissione:

- Dott.ssa Fortino Ida, Regione Lombardia;
- Dott. Baraldo Gedeone, Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Lecco;
- Dott. Giacomozzi Claudio, ASST Mantova;
- Dott.ssa Giavoli Claudia, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico;
- Dott. Lania AnDottea, IRCCS Humanitas di Rozzano;
- Dott.ssa Mameli Chiara, ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano;
- Dott.ssa Deiana Manuela, ASST Sette Laghi;
- Dott. Persani Luca, IRCCS Auxologico di Milano;
- Dott.ssa Pilotta Alba, ASST Spedali Civili di Brescia;
- Dott.ssa Pozzobon Gabriella, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.

Tale commissione resta in carica fino al 14 luglio 2020. Il Decreto 6978/2019 ha ristabilito che la Commissione Regionale per il GH ha le seguenti finalità:

- definizione delle modalità di autorizzazione per il trattamento con GH in soggetti in età evolutiva con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il background previsto nella Nota 39 e con normale secrezione di GH;
- collaborare con l'Istituto Superiore di Sanità in relazione alla sorveglianza epidemiologica mediante il Registro informatizzato dell'ormone della crescita;
- monitoraggio e sorveglianza epidemiologica dell'utilizzo della somatotropina (GH), mediante il Registro informatizzato dell'ormone della crescita;
- raccordo del Registro informatizzato dell'ormone della crescita con il registro delle malattie rare;
- predisposizione di nuove linee guida per il corretto utilizzo dell'ormone della crescita.

La Commissione si riunisce mensilmente per valutare sia le richieste di trattamento pervenute che le schede di monitoraggio annuale dei pazienti in trattamento con GH. Le richieste di valutazione vengono discusse in seduta e valutate sulla base di un percorso diagnostico terapeutico che viene costantemente aggiornato secondo le più recenti evidenze scientifiche e, se il trattamento viene autorizzato, il parere positivo viene trasmesso alla struttura richiedente e all'Agenzia per la Tutela della Salute di residenza del paziente.

Regione Marche

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio del trattamento con GH della Regione Marche è stata istituita con Decreto dell'Agenzia Regionale Sanitaria (ARS) 11/2012, modificata con Decreto ARS n. 62/2013 e aggiornata con Decreto del Direttore dell'ARS 87/2018 che ne ha definito la composizione attuale:

- Dott. Luigi Patregnani, Dirigente della posizione di funzione Assistenza Farmaceutica, in qualità di coordinatore;
- Dott.ssa Anna Maria Resta, Referente delle politiche del farmaco - Azienda Sanitaria Unica Regionale (ASUR) Marche;
- Dott.ssa Cristina Angeletti, Dirigente Medico specialista in Pediatria e Neonatologia - ASUR Area Vasta (AV) 2 Senigallia;
- Dott.ssa Enrica Fabbri, Dirigente Medico specialista in Pediatria - ASUR AV4 Fermo;
- Dott.ssa Adriana Pompilio, Farmacista - AOU Ospedali Riuniti Ancona;
- Dott. Valentino Cherubini, Direttore SOD Diabetologia Pediatrica - AOU Ospedali Riuniti Ancona;
- Dott. Giorgio Arnaldi, Dirigente Medico SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - AOU Ospedali Riuniti Ancona;
- Dott. Giulio Lucarelli, Responsabile UOS Endocrinologia e Diabetologia - AO Ospedali Marche Nord;
- Dott. Andrea Marinozzi, Dirigente Farmacista ARS, in qualità di referente della segreteria scientifica.

Tale Commissione GH resterà in carica per il biennio 2019-2020 fino al 31 dicembre 2020. La Commissione GH, come stabilito dal Decreto del Direttore dell'ARS 87/2018, svolge i seguenti compiti:

- collabora con l'ISS alla sorveglianza epidemiologica della somatotropina mediante il RNAOC;

- propone sistemi idonei al miglioramento dell'appropriatezza nella diagnosi e nella prescrizione della somatotropina GH, con particolare riferimento ai farmaci biosimilari e a criteri di costo efficacia;
- predispone rapporti periodici riportanti l'analisi dei consumi in termini di spesa e quantitativi e le informazioni relative a specifiche autorizzazioni di prescrizione;
- valuta i contenuti del monitoraggio verificando l'efficacia e la sicurezza del trattamento e dell'attività dei Centri prescrittori in relazione a un'eventuale rivalutazione dei Centri autorizzati sia per l'età evolutiva sia per l'età adulta;
- valuta le richieste di trattamento a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per i soggetti in età adulta (>18 anni di età) con bassa statura e normale secrezione di GH residenti nella Regione Marche al di fuori della Nota 39 dell'AIFA;
- valuta le richieste di trattamento a carico dell'SSN per i soggetti in età evolutiva (0-18 anni di età) con bassa statura e normale secrezione di GH residenti nella Regione Marche al di fuori della Nota 39;
- valuta la scheda di follow-up per i soggetti in età evolutiva (0-18 anni di età) con bassa statura e normale secrezione di GH residenti nella Regione Marche al di fuori della Nota 39.

Regione Molise

La Commissione Regionale per il GH è stata costituita con Deliberazione di Giunta Regionale n. 448/2007, confermata dal decreto del Commissario *ad acta* 1/2010 (24) e 75/2011 (25). Allo stato attuale, la Commissione risulta composta da rappresentanze della Direzione Generale Salute della Regione Molise, del Servizio Farmaceutico territoriale ASReM (Azienda Sanitaria Regionale del Molise), delle UO di Pediatria e di Endocrinologia Pediatrica ASREM e della Cattedra di Endocrinologia dell'Università del Molise. Nel territorio regionale opera l'Azienda Sanitaria Regionale del Molise, e 3 UO di farmaceutica territoriale, preposti all'acquisizione dei piani terapeutici provenienti dai diversi Centri di prescrizione attivi sul territorio. I componenti individuati sono i seguenti:

- Dott.ssa Antonella La Valle;
- Prof. Maurizio Gasperi;
- Dott.ssa Maria Teresa Sisto;
- Dott.ssa Maria Lucia Di Nuzio;
- Dott.ssa Annamaria Macchiaroli.

La Commissione Regionale svolge attività di monitoraggio delle prescrizioni nel territorio regionale, esercitando un controllo delle prescrizioni farmaceutiche e dei piani terapeutici attraverso il ricorso alla banca dati Farmastat.

Regione Piemonte

Nella Regione Piemonte la Commissione per il GH, in conformità agli indirizzi ministeriali, è stata istituita con la determinazione 179/1999 che ha definito i compiti di sorveglianza epidemiologica e monitoraggio di appropriatezza del trattamento e, inoltre, di istituire un registro regionale dei soggetti affetti da deficit di GH o della sua attività biologica e il compito.

La commissione è stata rinnovata nel 2018 si è provveduto alla costituzione della nuova Commissione con l'approvazione di un provvedimento da parte del Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica della Direzione Sanità della Regione Piemonte (DD

312/2018 (26) In tale determinazione sono state ribadite le modalità operative e le funzioni della Commissione stessa. I componenti della Commissione per il GH sono:

- Prof. Franco Cavallo;
- Prof.ssa Lucia Ghizzoni;
- Dott.ssa Lucia De Sanctis;
- Dott.ssa Patrizia Matarazzo;
- Prof. Gianni Bona;
- Dott. Aldo Ravaglia;
- Dott.ssa Michelangela Pozzetto;
- Dott.ssa Daniela De Matteis.

La Commissione resta in carica per un periodo di tre anni a decorrere dall'entrata in vigore del provvedimento. Nell'ottobre del 2019 il Professor Cavallo, Presidente della Commissione, ha rassegnato le dimissioni. Nel mese di febbraio 2020 si è proceduto all'individuazione del nuovo Presidente nella persona del Professore Gianni Bona.

Le attività valutative della Commissione sono:

- verificare il peso dell'attività dei vari Centri eventualmente per ridurre il numero di quelli autorizzati;
- conoscere i dati di attività dei Centri autorizzati alla prescrizione in collaborazione con il settore regionale competente;
- autorizzare i casi al di fuori delle indicazioni della Nota 39 presentati dai Centri prescrittori.

Ulteriore attività della Commissione regionale è la valutazione delle relazioni presentate dai Centri prescrittori in merito agli esiti del trattamento. Infatti, il settore regionale di riferimento ha provveduto a creare un database che tiene conto delle autorizzazioni concesse e dei tempi di trattamento autorizzati. Alla scadenza delle autorizzazioni viene richiesta una relazione al Centro prescrittore in merito agli esiti della cura.

I criteri per l'individuazione dei Centri prescrittori sono stati stabiliti a suo tempo nella DGR 317- 30999/1989 che aveva individuato i primi Centri prescrittori regionali. Tali criteri sono: la territorialità, l'attrezzatura strumentale e di laboratorio, la specializzazione.

Negli ultimi anni non sono state portate variazioni ai Centri prescrittori autorizzati, pur nell'intenzione di procedere a una verifica in merito all'attività dei Centri stessi, al fine di eventuali modifiche.

In Regione Piemonte non è più in funzione il Registro di presa in carico dei pazienti e delle prescrizioni, tuttavia, è in via di studio un nuovo sistema regionale informatizzato di sorveglianza e monitoraggio delle prescrizioni per i soggetti affetti da deficit dell'ormone della crescita che al momento non è ancora stato completato per molteplici criticità che si sono presentate.

Regione Puglia

Con DGR 1056/2018 (27) la Giunta regionale della Puglia, tenuto conto degli aggiornamenti apportati alla Nota AIFA 39, nonché della messa in quiescenza per alcuni componenti della Commissione Regionale per il GH, ha ritenuto necessario ridefinire l'assetto organizzativo della stessa Commissione.

La Commissione GH è attualmente così composta:

- Dott. Paolo Stella;
- Dott. Pietro Leoci (delegato dal Dott. P. Stella);
- Dott.ssa Maria Cristina Carbonara;

- Prof. Francesco Giorgino;
- Prof.ssa Paola Giordano;
- Dott.ssa Marisa Dell’Aera.

La Commissione ha durata biennale ed è prorogabile. Sulla scorta delle previsioni della DGR 1056/2018, con DD 77/2019 (28) del Dipartimento per la Salute Regionale, sono state definite le nuove modalità di funzionamento della stessa Commissione Regionale GH e i relativi compiti istituzionali, come di seguito riportati:

- promuovere la compilazione del RNAOC da parte degli specialisti dei Centri autorizzati dalla Regione alla prescrizione di GH;
- valutare le richieste di autorizzazione alla prescrizione, secondo Nota AIFA 39, alla luce delle caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento con GH, della dose di ormone utilizzata e dei possibili eventi avversi;
- valutare le richieste di trattamento per indicazioni non a carico dell’SSN solo se autorizzata da parte della Commissione regionale in pazienti in età evolutiva con parametri di statura e velocità di crescita/anno già definiti dalla nota AIFA 39, il cui uso è da ritenersi *off-label*;
- monitorare l’efficacia e sicurezza della terapia prescritta e l’attività dei Centri in relazione, anche, a un’eventuale rivalutazione dei Centri della rete regionale;
- verificare la funzionalità e il possesso di standard qualitativi e quantitativi dei Centri regionali autorizzati anche al fine di razionalizzare la distribuzione territoriale dei Centri nell’ottica della specializzazione delle competenze.

Inoltre, la Commissione Regionale per il GH è deputata al riconoscimento dei Centri prescrittori. Con DD del Servizio Programmazione Assistenza Territoriale e Prevenzione n. 165/2010 sono stati definiti i criteri per l’individuazione dei Centri clinici e successivamente, con atti dirigenziali 27/2011, 78/2011 e 308/2011, sono stati riconosciuti i Centri prescrittori.

Nella seduta del 5 maggio 2015, la Commissione GH ha ritenuto indispensabile rivedere i requisiti previsti per la individuazione dei Centri preposti alla prescrizione dell’ormone somatotropo che si riportano di seguito:

- tutti i Centri devono operare presso una unità operativa ospedaliera o distrettuale che deve essere dotata di specifico laboratorio per analisi ormonali relative alla patologia del deficit da GH;
- i Centri per adulti devono assicurare la presenza di almeno uno specialista in endocrinologia o in specializzazioni equipollenti, come previsto dal Decreto Ministeriale 31 gennaio 1998 e suoi aggiornamenti;
- il Centro deve avere una documentata attività clinica assistenziale con in carico almeno dieci pazienti in trattamento con GH iscritti nel RNAOC;
- i Centri per l’età pediatrica-adolescenziale devono assicurare la presenza di uno specialista in pediatria ed endocrinologia o in pediatria con documentata esperienza in endocrinologia pediatrica;
- il Centro deve avere una documentata attività clinica assistenziale con in carico almeno quindici pazienti in età pediatrico-adolescenziale in trattamento con GH iscritti nel RNAOC.

Al fine di garantire una capillare assistenza ai pazienti affetti da deficit di GH, si è ritenuto ottimale individuare almeno un Centro di riferimento per tipologia (bambini/adulti) per ogni provincia.

Tutte le prescrizioni dell’ormone somatotropo devono essere effettuate utilizzando il RNAOC e il sistema informativo Sanitario Regionale Edotto. Il numero di iscrizione del paziente elaborato

dal RNAOC deve essere riportato nella scheda di eleggibilità del paziente presente sul sistema informativo regionale Edotto.

La Commissione per il GH della Regione Puglia, sulla base del Rapporto ISTISAN 15/31 (18) e di un analogo documento elaborato dalla Regione Emilia-Romagna, ha elaborato un documento finalizzato a fornire linee di indirizzo ai medici prescrittori nei casi di utilizzo *off-label* dell'ormone della crescita per le condizioni cliniche più frequenti (bassa statura idiopatica, sindromi genetiche e displasie scheletriche). Tale documento definisce le caratteristiche specifiche, i criteri di eleggibilità, i criteri per la prosecuzione del trattamento, la dose e i monitoraggi consigliati.

Nell'allegato C del DRG 77/2019 è stata pubblicata la scheda per la valutazione da parte della Commissione Regionale GH circa l'eleggibilità al trattamento *off-label*.

La valutazione dell'operato dei Centri specialistici viene eseguita annualmente in collaborazione con l'ISS, verificando la spesa relativa all'utilizzo delle specialità medicinali con rapporto costo/efficacia favorevole, anche in considerazione dei farmaci aggiudicati in gara regionale da parte del soggetto aggregatore InnovaPuglia. A tal proposito con DGR n. 276/2019 (29) è stato disposto che, per tutti i pazienti *naïve* da avviare al trattamento con somatropina, i medici operanti presso i Centri autorizzati devono prescrivere il farmaco a minor costo posizionato al primo posto (Nutropin AQ) nella graduatoria dei vincitori. In alternativa, il medico può prescrivere un altro farmaco a basso costo tra quelli posizionati al secondo o terzo posto dei vincitori dell'Appalto 4, in presenza di documentata motivazione clinica che deve essere riportata sul piano terapeutico Edotto.

Regione Sardegna

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH della Regione Sardegna è stata istituita con la Determinazione 375/2008 (30) e, rispetto alla sua composizione originaria, è stata modificata più volte secondo quanto riportato nelle Determinazioni 185/2012 e 228/2013. Di seguito sono riportati i nominativi dei componenti della Commissione:

- Donatella Garau, Direttore del Servizio qualità dei servizi e governo clinico;
- Luisa Alberti, Farmacista dirigente, Azienda per la Tutela della Salute in collaborazione presso Regione Sardegna - Servizio qualità dei servizi e governo clinico;
- Mario Palermo, Responsabile della struttura complessa di Endocrinologia, Malattia della Nutrizione e del Ricambio - AOU di Sassari;
- Sandro Loche, Responsabile della struttura semplice dipartimentale di Endocrinologia Pediatrica e Centro Screening Neonatale - PO Microcitemico AO Brotzu.

La Commissione provvede al monitoraggio dei consumi e dell'appropriatezza d'uso dei medicinali a base di somatotropina. A seguito della revisione della Nota AIFA 39 l'attività autorizzativa della Commissione si è notevolmente contratta.

I controlli della Commissione Regionale per il GH utilizzano principalmente i dati inseriti nei flussi ministeriali informativi della farmaceutica e i report sulla prescrizione farmaceutica realizzati attraverso la lettura delle ricette spedite dalle farmacie del territorio. Ciò permette di effettuare controlli sull'utilizzo percentuale di medicinali contenenti farmaci *originator* rispetto a corrispondenti medicinali a base di biosimilari e di valutare se sono stati utilizzati canali distributivi non appropriati (farmaceutica convenzionata). Inoltre, l'accesso alla piattaforma web RNAOC con il profilo di "Esaminatore Regionale" rende possibile la visualizzazione di visite e prescrizioni effettuate a pazienti residenti nella propria regione.

A seguito della Legge Regionale 23/2014 (31) e 17/2016 (32), che hanno avviato un riassetto istituzionale e organizzativo delle aziende sanitarie della Regione Sardegna, la Commissione ha provveduto a rimodulare i Centri prescrittori autorizzati.

La regione Sardegna si è orientata, in linea generale, sui requisiti minimi previsti dal DM 29 novembre 1993, che precisa che i Centri segnalati dovranno risultare idonei a effettuare i controlli clinici, auxologici e di laboratorio per monitorare i trattamenti su base semestrale e in grado di trasmettere i dati ai registri regionali, nonché i relativi protocolli adottati. Per questo motivo tutti i Centri individuati devono essere inseriti in una unità operativa strutturalmente correlata con presidi ospedalieri dotati di specifico laboratorio per analisi ormonali relative alla patologia del deficit GH. I Centri per l'età pediatrica e adulta sono individuati tra le unità operative complesse o strutture semplici dipartimentali di endocrinologia e/o medicina interna (ed eventuali attività ambulatoriali correlate) che annoverano nel loro organico uno specialista del settore. Il Centro deve avere documentata attività clinica nell'ultimo quinquennio di almeno 10 pazienti in trattamento.

Regione Sicilia

Nella Regione Sicilia la Commissione Regionale per il GH è stata istituita con Decreto Assessoriale 1532/2009 (33) ed è composta da un componente interno all'Assessorato Regionale della Salute, che ricopre il ruolo di Presidente, e da quattro componenti identificati tra i clinici presenti in Regione. Il DA 42/2020 (34) ha modificato la suddetta Commissione che risulta attualmente così composta:

- Presidente: Dott.ssa Claudia La Cavera, Servizio 7 - Farmaceutica, Dipartimento Regionale per la Pianificazione Strategica;
- Componenti: Prof.ssa Malgorzata Wasniewka, Clinica Pediatrica - Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico G. Martino;
- Dott. Piernicola Garofalo, UOC Endocrinologia - Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello;
- Prof.ssa Manuela Caruso, Clinica Pediatrica - Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico-Vittorio Emanuele;
- Dott.ssa Letizia Ragusa, Pediatria e Genetica Medica - IRCCS Oasi Maria SS;
- Segreteria: Dott.ssa Claudia Minore, Centro Regionale di Farmacovigilanza.

La Commissione Regionale valuta, ed eventualmente autorizza, le sole prescrizioni di GH effettuate dai Centri autorizzati per indicazioni al di fuori della Nota AIFA 39 e per eventuali ulteriori utilizzi che prevedano il parere della Commissione Regionale. Le valutazioni avvengono tramite scambio di e-mail tra i componenti della Commissione, garantendo in tal modo un tempestivo rilascio del parere.

Con il DDG 588/2018 la Regione Sicilia ha provveduto all'aggiornamento dei Centri e dei Clinici abilitati alla prescrizione dei medicinali a base di GH. Al fine di consentire la sorveglianza epidemiologica e lo stretto monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva delle terapie a base di GH, anche nell'anno 2019 è stata ribadito a tutti i prescrittori l'obbligo della registrazione dei pazienti nel RNAOC (35).

Nell'anno 2017 è stato anche modificato il canale distributivo dei medicinali a base di GH dalla DPC alla forma diretta (36).

Regione Toscana

La Commissione Regionale preposta alla valutazione e autorizzazione della terapia nonché della sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH è stata istituita con GRT 1246/2005 (37). Altri decreti dirigenziali 7458/2005, 455/2010, 5064/2011, 3108/2014 e 5552/2016 confermavano la suddetta Commissione e ne modificavano la composizione, che rimane in carica fino alla stesura di nuovi atti di nomina con stessi compiti, stessi atti e documentazione.

Fanno parte della Commissione Regionale specialisti prescrittori autorizzati dalla Regione appartenenti a tre Centri di Endocrinologia Pediatrica (AOUP Pisa: AOU Meyer; AOU Siena) e tre Centri di Endocrinologia dell'adulto (USL Toscana Nord-Est, Arezzo; USL Toscana Centro, Empoli, USL Toscana Nord-Ovest, Livorno).

I componenti della Commissione attualmente in carica, individuati con DRGT 6086/2018, sono i seguenti:

- Prof. Diego Peroni, Professore Ordinario presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, AOU Pisa, Direttore UO Pediatria AOU Pisa;
- Prof. Maurizio De Martino, Professore Ordinario di Pediatria Generale e Specialistica AOU Meyer, Direttore della Clinica Pediatrica 1, AOU Meyer, Firenze;
- Dott.ssa Rossella Nassi, Direttore UOC Medicina Interna Valtiberina, Direttore f.f. UOC Endocrinologia, Ospedale S. Donato, ASL Toscana Sud-Est (ex USL 8), Arezzo;
- Dott.ssa Maria Laura De Feo, Direttore SOS Diabetologia, ASL Toscana Centro (ex ASL 11), Empoli;
- Dott. Daniele Barbaro, Responsabile Sezione Autonoma Aziendale Endocrinologia ASL Toscana Nord-Ovest (ex USL 6), Livorno;
- Prof. Salvatore Grosso, Direttore UOC Pediatria, AOU Siena.

La Giunta Regionale Toscana ha approvato la Delibera 386/2020 che definisce il nuovo assetto organizzativo della Commissione Regionale per il GH, riconducendo le attività svolte dalla Commissione Regionale tra le attività che svolge la Commissione Terapeutica Regionale; e prevedendo che sia costituito un apposito gruppo di lavoro al quale saranno chiamati a partecipare professionisti esperti in materia di sorveglianza epidemiologica e monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita in età evolutiva e in età adulta, che dovrà riferire costantemente alla Commissione Terapeutica Regionale. Le attività della Commissione comprendono:

- il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH;
- la valutazione di richieste di autorizzazione al trattamento con GH in casi non conformi ai requisiti della Nota AIFA 39;
- la collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità incaricato della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un registro informatizzato per il monitoraggio del trattamento con ormone della crescita. In questo ambito l'ISS ha il compito di redigere annualmente un rapporto da inviare all'AIFA e alla Conferenza degli Assessori alla Sanità delle Regioni e Province Autonome.

La Commissione si riunisce con cadenza bimestrale e in aggiunta per motivi di urgenza/necessità. I membri della Commissione sono disponibili per consulenze relative all'interpretazione della Nota 39 e alla terapia con GH biosintetico.

Con nota con Prot. AOOGR/123691/Q.090.45.10 del 15 maggio 2014, la Commissione Regionale GH ha definito i criteri e le modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori per l'età evolutiva e per l'età adulta sulla base dei criteri utilizzati dalla *European Society for Paediatric Endocrinology*.

Provincia Autonoma di Trento

La Commissione provinciale per il GH è stata istituita dalla provincia autonoma (PA) di Trento con DGP 101/2014 e risulta così composta:

- Dott. Riccardo Roni, Direttore del servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica con funzioni di coordinatore;
- Dott.ssa Vittoria Cauvin, UO di pediatria Ospedale Santa Chiara di Trento, per gli utilizzi di GH in ambito pediatrico;
- Dott.ssa Enrica Cecchini, UO di medicina Ospedale Santa Chiara di Trento, per gli utilizzi di GH negli adulti.

La principale attività della Commissione consiste nella valutazione della prescrizione dell'ormone della crescita ai cittadini della PA di Trento tramite i piani terapeutici pervenuti al servizio farmaceutico sia dai Centri prescrittori provinciali che extra-provinciali.

La raccolta dei dati farmaco-epidemiologici avviene per mezzo di un *template*, adottato dall'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari dal 2014 e diffuso a tutte le strutture territoriali autorizzate alla diagnosi e al rilascio del piano terapeutico, che consente di verificare immediatamente per quale condizione clinica, tra quelle contenute nel testo della Nota 39 dell'AIFA, il paziente è posto in trattamento.

Regione Umbria

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH è stata istituita dalla Regione Umbria con la Determinazione Dirigenziale n. 10166/2009 e con le successive DD 3962/2011, 3025/2013, 6970/2014, 7154/2015 e DD 1177/2018 è stata integrata la composizione della Commissione Regionale che risulta composta da:

- Paola Casucci;
- Dott.ssa Mariangela Rossi;
- Dott.ssa Federica Celi;
- Dott. Alberto Falorni;
- Dott.ssa Maria Frigeri;
- Dott. Gianni Di Stefano;
- Dott.ssa Daniela Galeazzi;
- Dott. Camillo Giammartino;
- Dott.ssa Beatrice Messini;
- Dott.ssa Michela Panichi;
- Dott.ssa Laura Penta;
- Dott. Efisio Puxeddu.

I compiti affidati sono stati esplicitamente definiti e descritti con la DD 10166/2009 in:

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

Regione Valle d'Aosta

La Regione autonoma Valle d'Aosta non ha ritenuto opportuno istituire una Commissione Regionale per il GH sia per il fatto che il territorio di competenza dell'unica Azienda USL (con un unico presidio ospedaliero) coincide con quello della Regione che per il numero esiguo dei casi in trattamento.

Sono stati individuati due Centri prescrittori dell'ormone della crescita: la struttura complessa di Medicina Interna con attività ambulatoriale specifica in Endocrinologia e la struttura complessa di Pediatria.

La prescrizione del GH avviene secondo le limitazioni cliniche previste dalla Nota 39 dell'AIFA sulla base di un piano terapeutico redatto dalle suddette Strutture complesse. Il Piano terapeutico è generato mediante un software dedicato, accessibile anche alla Struttura Complessa Farmacia, e stampato in duplice copia, di cui una per il medico di medicina generale.

Con riferimento alle modalità di valutazione delle prescrizioni di cui trattasi, nell'ambito dell'attività svolta dall'Azienda USL Valle d'Aosta sono effettuati audit a campione sui piani terapeutici, i cui esiti sono trasmessi all'Assessorato competente.

Attualmente in Valle d'Aosta, l'ormone somatotropo viene distribuito in DPC, sulla base di un accordo tra la Regione Autonoma Valle d'Aosta, Federfarma, Assofarm e Azienda USL Valle d'Aosta del 28 dicembre 2018 (DGR 1679/2018) (38)

Nella deliberazione è stabilito che nel caso in cui il medico documenti che l'assistito non può essere utilmente trattato con un medicinale aggiudicatario della fornitura, per intolleranza al medesimo o per una sua manifesta inefficacia, l'Azienda USL ha facoltà, previa valutazione della congruità della documentazione presentata, di provvedere alla fornitura di altro medicinale equivalente secondo una diversa soluzione organizzativa. L'Accordo ha validità triennale.

L'Azienda USL promuove attivamente la prescrizione del biosimilare e ha regolamentato, riconducendola a circostanze eccezionali, la prescrizione del medicinale *originator*.

Regione Veneto

Nella Regione Veneto la Commissione Regionale per il monitoraggio d'appropriatezza d'uso dell'ormone della crescita è stata istituita con DGR 2170/2008 (39) che, inoltre, ha definito la composizione e i compiti della Commissione GH e l'attività di segreteria. La Commissione ha durata triennale.

Con il Decreto 60/2018 (40) si è provveduto all'ultimo rinnovo triennale della Commissione Regionale e l'attività di Segreteria è stata affidata alla Direzione Regionale Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici, con il supporto tecnico-scientifico dell'UOC *Health Technology Assessment* di Azienda Zero. La Commissione può avvalersi di altre figure professionali o esperti in materia, per specifiche esigenze di valutazione e approfondimento.

I compiti della Commissione GH della Regione Veneto sono:

- promuovere la compilazione del Registro Nazionale previsto e analizzare, attraverso l'implementazione del Registro Regionale, le caratteristiche dei soggetti trattamento con somatropina;
- valutare l'appropriatezza prescrittiva nelle indicazioni previste dalla Nota dell'AIFA 39 e autorizzare l'uso dell'ormone nell'età evolutiva, nei casi in cui, pur in assenza di deficit ormonali, ricorrano le caratteristiche cliniche auxologiche del punto 1° della nota stessa;
- valutare le caratteristiche dei pazienti inseriti nel trattamento, la dose di ormone utilizzata, gli eventi avversi dei trattamenti, le richieste di autorizzazione alla prescrizione, secondo Nota AIFA 39, attraverso la rete regionale che comprende tutti i Centri Regionali Specializzati autorizzati alla prescrizione dell'ormone nella Regione del Veneto;

- valutare i contenuti del monitoraggio, in modo da adeguarlo alla verifica dell'efficacia e sicurezza del trattamento e dell'attività dei Centri prescrittori, in relazione ad un'eventuale rivalutazione della rete dei Centri stessi;
- analizzare le informazioni attraverso tutti gli strumenti disponibili (dati di prescrizione farmaceutica, registro nazionale, registro per la farmacovigilanza), secondo una logica di integrazione degli archivi, avvalendosi anche dei dati di prescrizione forniti dai data base della farmaceutica convenzionata, nel rispetto delle norme di tutela della privacy;
- predisporre rapporti periodici riportanti il risultato delle analisi e le informazioni relative a specifiche autorizzazioni di prescrizione, per l'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, i Centri specialistici prescrittori del Veneto, i Centri specialistici prescrittivi del Veneto, i Servizi Farmaceutici Territoriali delle Aziende ULSS del Veneto, l'Istituto Superiore di Sanità e il Ministero della Salute, qualora previsto.

Dai compiti definiti dalla DGR 2170/2008 si sono pertanto delineati sostanzialmente due tipi di azioni: 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 AIFA 39, 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.

Dal 2015, nella Regione del Veneto, è attivo il Registro regionale GH, secondo quanto previsto dalla DGR 248/2014 (41), che 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. Il Registro regionale gestisce l'intero percorso di prescrizione, eventuale autorizzazione, dispensazione e monitoraggio del GH, sul modello del percorso già consolidato per i pazienti affetti da malattia rara. Esso 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, sicurezza e dell'appropriatezza del trattamento a livello regionale. È gestito dal Coordinamento Regionale per le Malattie Rare.

Il Registro GH supporta la presa in carico dei pazienti in trattamento con GH, collegando i vari professionisti della rete di assistenza regionale: il Centro abilitato alla prescrizione, il Centro periferico individuato per seguire il follow-up, la Commissione regionale GH, il Distretto, la Farmacia Ospedaliera e/o Territoriale dell'Azienda ULSS di residenza del paziente, attraverso la quale avverrà la distribuzione del farmaco, mediante il canale della distribuzione diretta.

Nel 2018 si è provveduto alla revisione dei Centri autorizzati alla prescrizione del GH, tenendo conto dei criteri di accreditamento proposti nel Rapporto ISTISAN 17/9 (4).

Secondo quanto stabilito dalla DGR 756/2015 (42), le prescrizioni *off-label* di GH (per indicazioni o dosaggi diversi da quelli autorizzati) ed extra-Nota AIFA 39, devono essere valutate, entro 30 giorni, ed eventualmente autorizzate, dalla preposta Commissione Regionale, sulla base del piano terapeutico redatto attraverso il sistema informativo regionale: quest'ultimo consente, ai membri della Commissione regionale, la visualizzazione diretta delle richieste in attesa di valutazione e di tutte le informazioni necessarie alla valutazione stessa (motivazioni, parametri, condizioni cliniche del paziente) nonché la consultazione dell'archivio delle richieste di autorizzazione e dei rispettivi pareri espressi. Lo stato della valutazione, l'esito e la motivazione, sono registrati nell'applicativo e visualizzabili direttamente dal medico prescrittore e dagli utenti abilitati coinvolti nel processo di distribuzione del farmaco in modo che, se l'esito è favorevole, i tempi di consegna del trattamento farmacologico al paziente risultano ridotti.

Bibliografia

1. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004. Revisione delle note CUF. *Gazzetta Ufficiale* 259 del 4 novembre 2004, *Suppl. Ordinario* 162 allegato 3 art.1 (Parte 2).
2. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 16 aprile 2020. Modifica della Nota AIFA 39 di cui alla determina AIFA n. 617/2014. (Determina n. 458/2020) *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 117 del 8 maggio 2020.
3. Italia. Legge n. 648, 23 dicembre 1996. Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996. *Gazzetta Ufficiale* 300 del 23 dicembre 1996.
4. Pricci F, Panei P, Borraccino A, *et al.* 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). p. 34-41.
5. Regione Abruzzo. Deliberazione del Commissario *ad acta* 76 del 20 dicembre 2010. Istituzione della Commissione Regionale per la sorveglianza e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo. Disposizioni inerenti la prescrizione e dispensazione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla Nota AIFA 39. Disponibile all'indirizzo: http://bura.regione.abruzzo.it/singolodoc.aspx?link=2011/Ordinario_13_0.html, ultima consultazione 23/11/2020.
6. Regione Abruzzo. Decreto n. 2 del 16 febbraio 2011. Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH) di cui alla nota AIFA 39 – Integrazione Delibera del Commissario ad acta 76/2010 del 20 dicembre 2010. *Bollettino Regionale Regione Abruzzo* 64 del 21 ottobre 2011
7. Regione Abruzzo. Decreto del Commissario ad acta n. 95 del 20 agosto 2014. Rinnovo della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH) di cui alla nota AIFA 39 istituita con Deliberazione del Commissario ad acta n. 76/2010, siccome integrata con Decreto del Commissario ad acta n. 02/2011. *Bollettino Regionale Regione Abruzzo* 100 Speciale, 12 settembre 2014.
8. Regione Abruzzo. Deliberazione della Giunta Regionale n. 229 del 6 maggio 2019. Rinnovo della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH) di cui alla nota AIFA 39 istituita con Deliberazione del Commissario ad acta n. 76/2010 e s. m. i. Disponibile all'indirizzo: <http://www.regione.abruzzo.it/content/dgr-n-229-del-06052019>, ultima consultazione 16 novembre 2020.
9. Regione Basilicata. DD n. 72AE.2010/D.00591 del 4 agosto 2010. Nomina componenti Commissione Regionale DGR n. 2297/2009. Disponibile all'indirizzo: www.regione.basilicata.it (DOCUMENT_FILE_538608.pdf), ultima consultazione 23 novembre 2020.
10. Regione Basilicata. Dipartimento politiche della persona - Ufficio prestazioni assistenziali e farmaceutico. Determinazione Dirigenziale 13AQ.2017/D.00701 del 23 novembre 2017. Oggetto: Delibera della Giunta della Regione Basilicata n. 2297 del 29 dicembre 2009 - nomina della Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone somatotropo. Disponibile all'indirizzo: <http://opservice.regione.basilicata.it/opendata/home.jsp?tile=ATTI.provvedimentiDirigentiAmministrativi.jsp&year=2017&page=21>, ultima consultazione 16 novembre 2020.

11. Regione Calabria. Decreto n. 7752 del 21 giugno 2006. Nota AIFA 39 - Istituzione Commissione Regionale e Registro Ormone Somatotropo. *Bollettino Ufficiale della Regione Calabria* - Parte I e II - 15 del 16 agosto 2006. Supplemento straordinario 1 del 22 agosto 2006.
12. Regione Campania. Delibera di Giunta Regionale 2134 del 7 dicembre 2007. Istituzione Commissione Regionale per il monitoraggio e l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci sottoposti alla Nota 39 - Determina AIFA del 29 ottobre 2004 e succ. integrazioni. *Bollettino Ufficiale della Regione Calabria* 2 del 14 gennaio 2008.
13. Regione Campania. Decreto Presidenziale n. 47 del 28 marzo 2019. Costituzione Commissione regionale di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo o GH (Growth Hormone) in esecuzione alla DGRC n. 393 del 4 luglio 2017. Disponibile all'indirizzo: http://www.consiglio.regione.campania.it/cms/CM_PORTALE_CRC/servlet/Docs?dir=atti&file=AttiCommissione_143881.pdf, ultima visualizzazione 16 novembre 2020.
14. Regione Campania. Delibera di Giunta Regionale della Campania n. 9 del 23/01/2012: Commissione Regionale per il monitoraggio dei farmaci sottoposti alla Nota 39 ex DGRC 2134 Del 7/12/2007. Determinazioni. *Bollettino Ufficiale della Regione Calabria* 7 del 30 gennaio 2012.
15. Regione Campania. Delibera di Giunta Regionale 2134 del 7/12/2007: Istituzione Commissione Regionale per il monitoraggio e l'appropriatezza prescrittiva dei farmaci sottoposti alla Nota 39 - Determina AIFA del 29.10.2004 e succ. integrazioni. *Bollettino Ufficiale della Regione Calabria* n. 2 del 14 gennaio 2008.
16. Regione Campania. Delibera della Giunta della Regione Campania n. 393 del 4 luglio 2017. Commissione regionale di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo o GH (Growth Hormone). *Bollettino Ufficiale della Regione Campania* 55 del 10 luglio 2017.
17. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. Determinazione n. 4187 del 28 marzo 2018. Nomina della Commissione Regionale Ormone della Crescita (GH) fino al 29 febbraio 2020. Disponibile all'indirizzo: http://serviziisr.regione.emilia-romagna.it/delibereggiunta/servlet/AdapterHTTP?action_name=ACTIONRICERCADELIBERE&operation=leggi&cod_protocollo=DPG/2018/4233&ENTE=1 ultima visualizzazione 23 novembre 2020.
18. 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 attività delle Commissioni Regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. 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 (2014)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/31). p. 7-17.
19. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare Commissione Regionale del Farmaco. Documento PTR n. 312 relativo a: Documento di indirizzo per la valutazione da parte della Commissione Regionale GH delle richieste di trattamento con ormone della crescita redatto dalla commissione regionale GH. Consultabile al link: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/elaborati/312-documento-di-indirizzo-per-la-valutazione-da-parte-della-commissione-regionale-gh-delle-richieste-di-trattamento-con-ormone-della-crescita-giugno-2018>, ultima visualizzazione il 16 novembre 2020.
20. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare Commissione Regionale del Farmaco. Documento PTR n. 118 relativo a: Moduli regionali di richiesta per il trattamento con Somatotropina (Nota AIFA 39) - soggetti in età evolutiva (0 – 18 anni di età) aventi bassa statura e normale secrezione di GH - relativa scheda di follow-up redatti dalla Commissione Regionale GH. Consultabile al link: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e->

informazioni/ptr/elaborati/118-moduli-somatropina-giugno%202018, ultima visualizzazione il 16 novembre 2020.

21. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione n. B04195 del 24 settembre 2013. Istituzione della commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo. Disposizioni inerenti la prescrizione e dispensazione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla Nota AIFA 39. Aggiornamento elenco centri autorizzati. BURL - *Bollettino Ufficiale Regione Lazio* n. 81 del 1 ottobre 2013.
22. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione 10 aprile 2019, n. G04380 Nomina della Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo – Disposizioni inerenti la prescrizione e dispensazione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla nota AIFA 39. *Bollettino Ufficiale Regione Lazio* - 33 del 23 aprile 2019.
23. Regione Lombardia. Decreto del 14 luglio 2020 Identificativo Atto n. 419 Direzione Generale Welfare. Ricostituzione e aggiornamento della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH). Consultabile al link: <https://www.conflombardia.com/wp-content/uploads/2020/07/Burl-22-Luglio-2020.pdf>, ultima consultazione 23 novembre 2020.
24. Regione Molise. Commissario ad acta. Decreto n. 1 del 28 ottobre 2010. Attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario n. 3 del 25 novembre 2009. Modifiche e integrazioni. Decreto del Commissario ad acta n. 1 del 28 gennaio 2010. Disponibile all'indirizzo: <http://www3.regione.molise.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/2569> Ultima visualizzazione 17 novembre 2020.
25. Regione Molise. Commissario ad acta. Decreto n. 75 del 9 agosto 2011. Decreto del Presidente della regione Molise commissario ad acta per l'attuazione del piano di rientro dai disavanzi del settore sanitario 9 agosto 2011 - n. 75. Decreto del Commissario ad acta n. 1 in data 28.01.2010. Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (GH). Modifiche e integrazioni. *Bollettino Ufficiale Regione Molise* n. 26 del 1 ottobre 2011 pagina 43, *Supplemento Ordinario* 2, pag. 43.
26. Regione Piemonte. Determinazione Dirigenziale n. 312 del 14 maggio 2018. Costituzione della Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica dei soggetti affetti da deficit di ormone somatotropo (GH). *Bollettino Ufficiale Regione Piemonte* 22 del 31 maggio 2018.
27. Regione Puglia. Delibera di Giunta Regionale n. 1056/2018. DGR n. 2625/2009 e n. 39/2010 – Definizione nuovo assetto organizzativo Commissione Regionale GH. Integrazione della DGR n. 984/2016 Commissione Tecnica Regionale farmaci. Nomina nuovi componenti. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* 88 del 3 luglio 2018.
28. Regione Puglia. Dipartimento per la Salute Regionale. Determina Dirigenziale n. 77 del 6 maggio 2019. DGR n. 2625/2009 e s.m.i. e DGR n.1056/2018. Approvazione delle modalità di funzionamento della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita GH. Disponibile al link <https://app.sistema.puglia.it/ords/f?p=130:4:12599338184791::NO:RP,4::>, ultima consultazione 24 novembre 2020.
29. Regione Puglia. Dipartimento per la Salute Regionale. Deliberazione n. 276 del 15 febbraio 2019. Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica – Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva sui farmaci biotecnologici ad alto costo a base di Somatotropina. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* 30 del 18 marzo 2019.
30. Regione Sardegna. Determinazione n. 375 del 11 giugno 2008. Costituzione della Commissione Regionale prevista dalla nota AIFA 39 Ormone della crescita (somatotropina). Disponibile all'indirizzo: http://www.regione.sardegna.it/documenti/1_5_20080613130455.pdf; ultima consultazione 17 novembre 2020.

31. Regione Sardegna. Legge Regionale n. 23 del 17 novembre 2014. Norme urgenti per la riforma del sistema sanitario regionale. Modifiche alle leggi regionali n. 23 del 2005, n.10 del 2006 e n.21 del 2012. *Bollettino Ufficiale della Regione Sardegna* 55 del 20 novembre 2014.
32. Regione Sardegna. Legge Regionale n. 17 del 27 luglio 2016. Istituzione dell'Azienda per la tutela della salute (ATS) e disposizioni di adeguamento dell'assetto istituzionale e organizzativo del servizio sanitario regionale. Modifiche alla legge regionale n. 10 del 28 luglio 2006 (Tutela della salute e riordino del servizio sanitario della Sardegna. Abrogazione della legge regionale 26 gennaio 1995, n. 5) e alla legge regionale 23 del 17 novembre 2014 (Norme urgenti per la riforma del sistema sanitario regionale). *Bollettino Ufficiale della Regione Sardegna – Parte I e II* n. 37 del 11 agosto 2016.
33. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale n. 1532 del 29 luglio 2009. Costituzione della Commissione Regionale dell'ormone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* 41 del 4 settembre 2009.
34. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale n. 42 del 28 gennaio 2020. Modifica della Commissione Regionale dell'Ormone della crescita". *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* 9 - Parte I - del 21 febbraio 2020.
35. Regione Sicilia. Decreto Dirigente Generale n. 588 del 13 aprile 2018. Aggiornamento dei Centri e dei Clinici abilitati alla prescrizione dei medicinali a base di ormone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* 20- Parte I - del 4 maggio 2018.
36. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale n. 1857 del 26 settembre 2017, Approvazione dell'Accordo per la distribuzione per conto dei farmaci inclusi nel PHT. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* 44- Parte I - del 20 ottobre 2017.
37. Regione Toscana. Delibera della Giunta Regionale n. 1246 del 19 dicembre 2005. Costituzione Commissione Regionale preposta alla valutazione e autorizzazione della terapia nonché alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento del GH. *Bollettino Ufficiale della Regione Toscana* 35 - Parte II - del 3 settembre 2014.
38. Regione Autonoma Valle d'Aosta. Deliberazione della Giunta regionale n. 1679 del 28 dicembre 2018. Recepimento dell'Accordo triennale per la distribuzione di medicinali in regime di distribuzione per conto tra la Regione autonoma Valle d'Aosta, Federfarma Valle d'Aosta, Assofarm Valle d'Aosta e l'Azienda U.S.L. Valle d'Aosta. Disponibile all'indirizzo: http://www.regione.vda.it/sanita/servizi_territorio/ass_farmaceutica/farmaci/per_conto_i.asp, ultima consultazione 17 novembre 2020.
39. Regione Veneto. Deliberazione della Giunta Regionale n. 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.
40. Regione Veneto. Decreto del Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale n. 60 del 19 aprile 2018. Commissione regionale per la sorveglianza e il monitoraggio dei trattamenti con ormone della crescita. Rinnovo. *Bollettino Ufficiale della Regione Veneto* 43 del 08 maggio 2018.
41. Regione 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 del Veneto* 32 del 21 marzo 2014.
42. Regione 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 del Veneto* 53 del 29 maggio 2015.

SECONDA PARTE
Commissioni Regionali per il GH

SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON SOMATROPINA ALLA PIATTAFORMA WEB DEL RNAOC E LE UNITÀ OPERATIVE REGIONALI

Daniela Rotondi, Flavia Pricci

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

Come premessa ai contributi delle Commissioni Regionali per il GH (*Growth Hormone* o ormone della crescita) pubblichiamo le attività delle Unità Operative (UO) accreditate al Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) e le segnalazioni di prescrizione sulla base delle regioni di residenza.

Nella Tabella 1 sono indicati il numero di soggetti e visite segnalati, cioè correttamente spediti, fino a dicembre 2019 attraverso la piattaforma web del RNAOC sulla base delle regioni di residenza. Il numero totale è comprensivo anche delle schede prive di informazioni sulla residenza, per le quali si attendono ancora le integrazioni da parte delle UO. Sono, inoltre, conteggiati i soggetti di regioni che non afferiscono alla piattaforma RNAOC in quanto inseriti da UO di altre regioni che, a loro volta, aderiscono alla piattaforma web.

Tabella 1. Soggetti trattati e visite come segnalati alla piattaforma web del RNAOC a dicembre 2019, suddivisi in base alla regione di residenza

Regione di residenza	Soggetti (n.)	Visite (n.)
<i>No info residenza</i>	237	1144
Abruzzo	569	2671
Basilicata	53	229
Calabria	218	668
Campania	35	147
Emilia-Romagna	849	3332
Friuli Venezia Giulia	130	411
Lazio	107	380
Liguria	164	264
Lombardia	347	1239
Marche	828	4439
Molise	150	591
Piemonte	12	15
Puglia	2034	9294
Sardegna	168	928
Sicilia	800	2486
Toscana	80	284
Trentino-Alto Adige	179	234
Umbria	234	1664
Valle d'Aosta	0	0
Veneto	54	245
Totale	7248	30665

In grigio le regioni che non aderiscono all'applicativo web del RNAOC

La Tabella 2 riporta nel dettaglio il numero di soggetti e visite segnalati, cioè correttamente spediti, fino a dicembre 2019 attraverso l'applicativo web del RNAOC da Centri e UO accreditati suddivisi per regione.

Le UO rappresentano le unità cliniche di visita dei pazienti e fanno riferimento alla struttura di appartenenza, per cui, per ogni struttura, possono essere presenti più UO. I Centri e le UO preceduti da xxx (in corsivo) sono stati disabilitati su richiesta della regione; i Centri preceduti da ISS sono riferiti a inserimenti da parte dell'amministratore del sistema.

Tabella 2. Segnalazioni di terapia effettuate da Centri e UO al RNAOC web, suddivise per regione

Regione/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
ABRUZZO	708	3060
ASL Teramo-PO di Atri	105	738
UOC di Pediatria e Neonatologia-CRRANP	97	729
UOD di Endocrinologia	8	9
PO di Chieti	315	1132
Clinica Pediatrica	315	1132
PO di L'Aquila	190	615
Centro delle basse stature endocrine e da sindromi rare	190	615
PO di Pescara	10	44
Amb. di Auxologia ed Endocrinologia-Pediatria Medica	10	44
PO di Teramo	8	33
UOC di Pediatria	8	33
xxxPO di Avezzano	80	498
xxxCentro Auxoendocr	80	498
BASILICATA	60	144
AS Potenza-Lagonegro	7	53
UO Pediatria	7	53
AS Potenza-Maratea	1	1
UO Endocrinologia	1	1
AS Potenza-Poliambulatorio Madre Teresa di Calcutta	52	90
Amb Endocrinologia Diabetologia	52	90
CALABRIA	118	171
AO Pugliese - Ciaccio	52	81
UO Pediatria	52	81
AOU Mater Domini	12	30
UO di Pediatria	12	30
PO Corigliano-Rossano	3	3
SOC Pediatria e ASS Neonatale	3	3
PO di Crotone ASP KR	11	17
UOC di Pediatria	11	17
PO SS Annunziata	2	2
xxxStSD Diab e Endocr	2	2
Spoke Castrovillari ASP CS	32	32
UOC di Pediatria	32	32
Spoke Cetraro-Paola ASP CS	6	6
UO Pediatria	6	6
CAMPANIA	2	4
ISS - Univ Federico II (NA) - Dip Ped-Imm Ped	2	4
Univ Federico II(NA)-Dip. Pediatria-Immunologia Pediatrica	2	4
EMILIA ROMAGNA	935	3654
AOSP Ferrara-Arcispedale S Anna	35	70
UO di Pediatria	35	70
AOSP Modena - Ospedale Civile Baggiovara	2	2
UO di Endocrinologia	2	2
AOSP Modena-Policlinico	284	1590
UO di Pediatria	284	1590

Regione/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
AOSP Parma	50	185
UO Clinica Pediatrica-Centro Auxologico	50	185
AOU di Bologna-Pol S.Orsola-Malpighi	161	439
UO di Endocrinologia	2	5
UO Pediatria	159	434
AUSL Cesena-Osp. Bufalini	15	45
UO di Pediatria	15	45
AUSL Forlì-PO Forlì Morgagni-Pierantoni	41	127
UO di Pediatria	40	126
UOC di Endocrinologia e Malattie Metaboliche	1	1
AUSL Imola-Osp. S Maria della Scaletta	51	284
UO di Pediatria	51	284
AUSL Piacenza-PO Guglielmo da Saliceto	3	4
UOS Endocr e Malattie metaboliche	3	4
AUSL Ravenna-PO Lugo	5	6
StSD di Endocrinologia-Dip. Medicina Interna 1	5	6
AUSL Ravenna-PO Ravenna	3	3
UOA di Pediatria	3	3
AUSL Reggio-Emilia-Arcispedale S.Maria Nuova	186	649
UO di Pediatria	186	649
AUSL Rimini-Osp. degli Infermi	98	248
UO di Pediatria	98	248
ISS - AOSP Parma	1	2
AOSP(PR)-UO Clinica Pediatrica	1	2
FRIULI-VENEZIA GIULIA	163	559
Azienda Sanitaria Universitaria integrata di Trieste	2	2
III Medica - S. Endocrinologia	2	2
Azienda Sanitaria Universitaria integrata di Udine	45	146
SOC Clinica Pediatrica	24	120
SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo	21	26
IRCCS Burlo Garofolo	116	411
SOC Clinica Pediatrica	116	411
LAZIO	84	262
AO San camillo-Forlanini	2	4
Amb di Endocrinologia	2	4
ISS - AO San Camillo – Forlanini	3	5
Amb di Endocrinologia	3	5
Osp. Belcolle di Viterbo	6	25
UOC di Pediatria-Serv. Endocrinologia pediatrica	6	25
Osp. Ped Bambino Gesù	37	84
UO Endocrinologia	26	69
xxxUOS di Pat. Endocr. Autoimm.	2	4
xxxUOS EndoMol	9	11
Osp. S Eugenio	1	1
UOC di Pediatria	1	1
Pol Agostino Gemelli	25	112
UOC di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo	25	112
Univ Tor Vergata (RM)	7	25
Dip di Medicina-UO di Endocrinologia	4	16
UOSD di Pediatria e Gastroenterologia pediatrica	3	9
xxxPol Umberto I - Dip Scienze Ginecologiche Perinatali		
Puericultura	3	6
xxxServ Adolescentologia - OGP04A	3	6
LIGURIA	177	269
IRCCS AOU San Martino - IST	154	169
DIMI - UO Endocrinologia	154	169
ISS - Istituto G. Gaslini di Genova	1	2
Clin Pediatrica	1	2

Regione/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
Istituto G.Gaslini di Genova-CR Malattie Endocrino- Metaboliche	3	7
Centro Reg. di Endocrinologia Pediatrica	3	7
Osp. Galliera di Genova	19	91
SS Endocrinologia	19	91
LOMBARDIA	398	1377
ASST degli Spedali Civili di Brescia-Spedali Civili Brescia	25	45
UOS di Auxoendocrinologia	25	45
ASST di Monza- Osp. San Gerardo	2	2
UO di Medicina 1	2	2
ASST Fatebenefratelli Sacco - Osp. Luigi Sacco-Università di Milano	8	11
Clin Pediatrica	8	11
ASST Sette Laghi - Osp. di Circolo e Fondazione Macchi	130	720
UOS di Endocrinologia Diabetologia e Pediatria d'urgenza	130	720
Fond Ca' Granda Osp. Magg Pol	2	2
UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche	2	2
Fond Ist Naz Tumori	1	1
UO Pediatria Oncologica	1	1
ISS - AO di Circolo e Fond Macchi	3	4
UOC di Pediatria	3	4
ISS - AO Spedali Civili di Brescia-Clin Pediatrica	1	2
UOS di Auxoendocrinologia	1	2
ISS - S. Raffaele (MI)	7	9
UO di Pediatria	7	9
ISS -Fond Pol San Matteo	1	2
StS di Endocrinologia Pediatrica-Dip. Materno infantile	1	2
Ist Auxologico Italiano	85	314
Centro Disordini della Crescita	44	141
Medicina Generale-Ind. Endocrinologia Metabolismo	41	173
Osp. San Raffaele	133	265
UO Medicina Generale - USS Endocrinologia	133	265
MARCHE	822	4517
ASUR Marche Area Vasta 2-Jesi	67	466
UO di Pediatria e Neonatologia	67	466
ASUR Marche Area Vasta 2-Senigallia	158	1015
UO di Pediatria Dip Materno-Infantile	147	990
xxxUOC di Medicina Interna	11	25
ASUR Marche Area Vasta 3-Civitanova	85	314
UOC di Pediatria	85	314
ASUR Marche Area Vasta 3-Macerata	45	326
UO di Pediatria e Neonatologia	45	326
ASUR Marche Area Vasta 4-Fermo	88	567
UOC di Diabetologia e Nutrizione Clinica	3	18
UOC di Pediatria	85	549
ASUR Marche Area Vasta 5-Ascoli Piceno	34	148
UOC di Pediatria	34	148
AO Ospedali Riuniti Marche Nord - Pesaro	64	359
SSD Endocrinologia e Diabetologia	3	24
UOC di Pediatria	61	335
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona	281	1322
Clin di Endocrinologia	129	394
Coordinamento interdipartimentale Malattie Rare	64	314
SOD di Diabetologia Pediatrica	24	152
SOD di Pediatria	64	462
MOLISE	122	615
IRCCS NEUROMED	25	196
Ambulatorio di endocrinologia	25	196
PO Cardarelli	97	419
Ambulatorio Endocrinologia Pediatrica	97	419

Regione/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
PUGLIA	2125	9969
AOU Pol di Bari-Stab Giov XXIII-Fed Vecchio	620	3984
Malattie Endocrine, Ricambio e Nutrizione	64	204
UO di Pediatria	556	3780
AOU Pol di Bari-Stab Giov XXIII-Mal Met e Gen	442	925
Mal Endocrine, Ricambio e Nutrizione	442	925
AOU-Ospedali Riuniti di Foggia	217	558
Mal Endocrine, Ricambio e Nutrizione	72	406
UO di Pediatria	145	152
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza	130	689
Mal Endocrine, Ricambio e Nutrizione	26	40
UO di Pediatria	104	649
Osp. Card. G.Panico	88	483
UO di Pediatria	88	483
Osp. F. Miulli- Acquaviva delle Fonti	15	21
Mal Endocrine, Ricambio e Nutrizione	15	21
Osp. Perrino	130	554
Mal Endocrine, Ricambio e Nutrizione	11	13
UO di Pediatria	119	541
Osp. S Cuore di Gesù	133	870
UO di Pediatria	133	870
Osp. SS Annunziata	14	89
Mal Endocrine, Ricambio e Nutrizione	14	89
Osp. Vito Fazzi	52	395
Mal Endocrine, Ricambio e Nutrizione	32	245
UO di Pediatria	20	150
P.O. Cerignola	10	11
Pediatria spec.mediche (MCV-Cerignola)	10	11
PO di Casarano	192	1104
Mal Endocrine, Ricambio e Nutrizione	10	72
UOC di Pediatria	182	1032
PO Francavilla Fontana	24	68
UO Pediatria	24	68
PO T Masselli-Mascia	47	158
UO di Pediatria	47	158
PTA di Conversano	11	60
Mal Endocrine , Ricambio e Nutrizione	11	60
SARDEGNA	175	1008
AO Brotzu - PO Microcitemico	81	442
Servizio di Endocrinologia Pediatrica - 1	81	442
AOU di Cagliari-Pol Uni Monserrato	8	15
UO Endocrinologia e Diabetologia	8	15
AOU di Sassari	86	551
Serv di Diagnosi e Cura di Endocrinologia	86	551
SICILIA	868	2838
AO Cannizzaro (CT)	13	33
Serv Diabetologia	13	33
AO Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello	162	321
UO di Endocrinologia	162	321
AOU Pol G Martino	361	1911
UOC Clin Pediatrica - Dip Scienze Pediatriche Mediche Chirurgiche	209	1027
UOC di Endocrinologia	152	884
AOU Policlinico V Emanuele	65	90
UO di Clinica Pediatrica	65	90
ARNAS Garibaldi-Nesima	110	168
UO di Endocrinologia	110	168
IRCCS Oasi Maria SS	85	145
UO di Pediatria e Genetica Medica	85	145

Regione/Centro/Unità Operativa	Soggetti (n.)	Visite (n.)
Osp. G Di Cristina	53	64
UO di Clinica Pediatrica	53	64
xxxAOU Pol Paolo Giaccone	19	106
xxxUOC Endocrinologia Mal Metaboliche	19	106
TOSCANA	58	174
AOU di Siena	46	103
UOC Endocrinologia 1 età adulta	46	103
USL 6 LIVORNO	9	41
XXXUO Pediatria	9	41
XXXASL 9-PO di Misericordia	3	30
XXXUOC di Ped e Neonatale	3	30
TRENTINO-ALTO ADIGE	178	233
Osp. Reg di Bolzano	133	186
UO Pediatria	133	186
Osp. S Chiara di Trento	45	47
UO di Pediatria	45	47
UMBRIA	255	1811
AO di Perugia	178	1481
StC Clinica Pediatrica	112	739
StC Medicina Interna e Scienze Endocrino Metaboliche	66	742
AO di Terni	41	290
UO di Pediatria	41	290
AUSL Umbria 1	1	5
UO di Pediatria Area Nord	1	5
AUSL Umbria 2	35	35
Dip Materno-Infantile - Serv Endocrinologia Pediatrica - Osp. Foligno	35	35
TOTALE	7248	30665

AO: Azienda Ospedaliera; **AOSP:** Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **ARNAS:** Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale e di Alta Specializzazione; **AS:** Azienda Sanitaria; **ASL:** Azienda Sanitaria Locale; **ASP:** Azienda Sanitaria Provinciale; **ASST:** Azienda Socio Sanitaria Territoriale; **ASUR:** Azienda Sanitaria Unica Regionale; **AUSL:** Azienda Unità Sanitaria Locale; **CRRANP:** Centro di Riferimento Regionale Auxologia e Nutrizione Pediatrica; **IRCCS:** Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico; **PO:** Presidio Ospedaliero; **PTA:** Presidio Territoriale Assistenziale; **SOC:** Struttura Operativa Complessa; **SOD:** Struttura Operativa Dipartimentale; **SS:** Struttura Semplice; **SSD:** Struttura Semplice Dipartimentale; **StC:** Struttura Complessa; **StS:** Struttura Semplice; **StSD:** Struttura Semplice a valenza Dipartimentale; **UO:** Unità Operativa; **UOC:** Unità Operativa Complessa; **UOD:** Unità Operativa Dipartimentale; **UOS:** Unità Operativa Semplice; **USL:** Unità Sanitaria Locale; **USS:** Unità Strutturale Semplice.

REGIONE BASILICATA

Maria Rosalia Puzo

Centro Regionale Farmacovigilanza Regione Basilicata, Potenza

Nell'anno 2019 la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (*Growth Hormone* o GH) della Regione Basilicata, istituita con DGR n. 2297/2009 (1), ha continuato l'attività con i componenti nominati con DD 701/2017 (2).

Attività valutativa

Nel 2019, dal monitoraggio della prevalenza di trattamento con GH nonché della spesa e del consumo del farmaco, sono stati valutati i pazienti in trattamento dal Dipartimento Politiche della Persona – Centro Regionale di Farmacovigilanza, nell'ambito delle proprie competenze istituzionali. Nel medesimo anno i pazienti trattati con GH sono stati 153 di cui 115 pazienti in età evolutiva (0 – 18 anni) e 38 pazienti in età adulta (Tabella 1).

Tabella 1. Soggetti in trattamento con GH in Regione Basilicata. Anno 2019

Fasce di età	Pazienti (n.)	Popolazione residente	Prevalenza*1000 abitanti
Età evolutiva (0-18 anni)	115	89.131	1,29
Adulto (> 18 anni)	38	473.738	0,08

La spesa per la terapia con GH è stata di €1.501.513,62.

Attività autorizzativa

Nel 2019 sono stati integrati i centri autorizzati alla prescrizione del farmaco con l'Unità Operativa di Pediatria e Neonatologia del Presidio Ospedaliero Madonna delle Grazie di Matera.

Bibliografia

1. Regione Basilicata. Dipartimento salute, sicurezza e solidarietà sociale, servizi alla persona e alla comunità. Deliberazione di Giunta Regionale 2297 del 29 dicembre 2009. Istituzione Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza d'uso dell'ormone somatotropo, ai sensi della Nota AIFA 39 - Determina AIFA del 4 gennaio 2007.
2. Regione Basilicata. Dipartimento politiche della persona - Ufficio prestazioni assistenziali e farmaceutico. Determinazione Dirigenziale 13AQ.2017/D.00701 del 23/11/2017. Oggetto: Delibera della Giunta della Regione Basilicata 2297 del 29/12/2009 - nomina della Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone somatotropo.

PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO

Silvia Longhi (a), Paola Cristina Cappelletto (b)

(a) *Unità Operativa di pediatria, Ospedale provinciale di Bolzano, Bolzano*

(b) *Servizio farmaceutico, Ospedale provinciale di Bolzano, Bolzano*

La Commissione Provinciale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*) è stata istituita dalla provincia autonoma di Bolzano con DGP 1183/2007 (1) e attualmente risulta così composta:

- Dott.ssa Silvia Longhi, Unità Operativa di Pediatria, Ospedale provinciale di Bolzano;
- Dott.ssa Paola Cristina Cappelletto, farmacista presso il Servizio farmaceutico dell'Ospedale Provinciale di Bolzano.

Attività valutativa

Nel corso del 2019 dall'incrocio dei dati di prescrizione con quello di tutti i piani terapeutici pervenuti risulta che sono stati trattati con GH 129 soggetti: di questi il 17 % risiede in provincia di Trento. Tutti i pazienti sono seguiti presso l'endocrinologia e l'endocrinologia pediatrica dell'ospedale di Bolzano, unico Centro accreditato a livello provinciale per la prescrizione di GH.

Attività autorizzativa

Nel 2019 nessuna richiesta di autorizzazione è pervenuta alla Commissione relativamente a utilizzi di GH *off-label*, vale a dire non compresi nelle indicazioni del farmaco oppure fuori Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (2).

Bibliografia

1. Provincia Autonoma di Bolzano. Deliberazione della Giunta Provinciale 1183 del 10 aprile 2007. Impiego *off-label* di medicinali.
2. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 154 del 5 luglio 2014.

REGIONE CALABRIA

Giacomo Brancati (a), Rita Francesca Scarpelli (a), Francesca Saullo (b), Valentina Salerno (b), Roberta Rogliano (b), Adele Emanuela De Francesco (c)

(a) *Settore Politiche del Farmaco – HTA, Dipartimento Tutela della Salute, Politiche Sanitarie Regione Calabria, Catanzaro*

(b) *Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Calabria, Catanzaro*

(c) *Unità Operativa Complessa Farmacia Ospedaliera, Azienda Ospedaliera Universitaria “Mater Domini”, Catanzaro*

Considerata la riorganizzazione della rete ospedaliera, nonché la necessità di uniformare l’assistenza sanitaria a livello regionale, di aumentare il livello di appropriatezza e razionalizzare la spesa farmaceutica, la Regione Calabria ha provveduto all’individuazione dei Centri prescrittori dell’ormone somatotropo (*Growth Hormone* o GH). Con DCA 164/2017 (1), sono stati approvati i requisiti minimi ai quali attenersi per la presentazione delle istanze di riconoscimento. I requisiti minimi sono stati elaborati, grazie al supporto della sezione regionale della Società Italiana di Pediatria sulla base dei criteri proposti dalle Società Scientifiche Internazionali (*European Society for Pediatric Endocrinology* ed *Endocrine Society*), tenendo conto della territorialità, della competenza professionale e scientifica e, infine, della dotazione di attrezzature strumentali e di laboratorio adeguate. Nel riquadro 1 sono riportati gli indicatori adottati e i relativi pesi.

Con DCA 164/2018 (2) e successivo aggiornamento, Nota Prot. Nr. 336746 del 08/10/2018, sono stati individuati i seguenti Centri prescrittori di GH (Tabella 1).

Tabella 1. Centri autorizzati alla prescrizione di GH della Regione Calabria

Università/Ospedale	Centro/UO	Città
Presidio Ospedaliero	UOC Pediatria	Lamezia Terme
Presidio Ospedaliero	SOC Pediatria	Crotone
Azienda Ospedaliera “Pugliese-Ciaccio”	SOC Endocrinologia e Diabetologia	Catanzaro
Presidio Ospedaliero	UO Pediatria – Centro di Endocrinologia Pediatrica	Locri
Azienda Ospedaliera “Annunziata”	UOC Pediatria	Cosenza
Azienda Ospedaliera “Pugliese-Ciaccio”	UO Pediatria	Catanzaro
Presidio Ospedaliero	UO Pediatria	Castrovillari
Università degli Studi “Magna Graecia”	SOC Pediatria	Catanzaro
Presidio Ospedaliero	SOC Pediatria e ASS Neonatale	Corigliano-Rossano
Presidio Ospedaliero Cetraro-Paola	UOC Pediatria	Cosenza
Grande Ospedale Metropolitano “Bianchi Melacrino Morelli”	UOC Pediatria	Reggio Calabria
AOU “Mater Domini”	UOC Endocrinologia	Catanzaro

AOU: Azienda Ospedaliera Universitaria; **SOC:** Struttura Operativa Complessa; **UO:** Unità Operativa; **UOC:** Unità Operativa Complessa.

La Regione Calabria, in adempimento a quanto previsto dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (3), sta provvedendo all'individuazione della nuova Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH, al fine di garantire la continuità assistenziale. Nel frattempo rimarrà in carica la vecchia Commissione individuata con DDG 7752/2006 (4).

Attività valutativa

Dall'analisi dei dati presenti nel Registro Nazionale degli Assuntori Ormone della Crescita, nel 2019 sono state formulate 18 diagnosi da parte dei Centri prescrittori regionali (Tabella 2). Le diagnosi hanno riguardato nell'88,9% dei casi "Bassa statura da deficit di GH", nel 5,55% dei casi "Bambini nati piccoli per l'età gestazionale", mentre, nel restante 5,55% dei casi "sindrome di Turner geneticamente determinata".

Tabella 2. Diagnosi formulate nel 2019 dai Centri prescrittori della Regione Calabria

Università/Ospedale	Centro/UO	Diagnosi (n.)
AO Pugliese – Ciaccio, Catanzaro	UO Pediatria	13
AOU Mater Domini, Catanzaro	UO Pediatria	1
Spoke Paola-Cetraro	UO Pediatria	3
PO "San Giovanni di Dio", Crotone	UO Pediatria	1

AO: Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **PO:** Presidio Ospedaliero; **UO:** Unità Operativa.

Attività autorizzativa

Le richieste di autorizzazione al trattamento con l'ormone somatotropo fuori indicazione, sono presentate alla Commissione Regionale dai Centri prescrittori tramite un modulo predisposto dalla stessa Commissione, la quale, esamina i valori auxologici, la clinica e il ragionevole beneficio connesso alla terapia con GH ed esprime il proprio parere. Inoltre, dopo eventuale autorizzazione, al fine di poter valutare la prosecuzione della cura, i Centri prescrittori, a cadenza semestrale, sono tenuti a inviare alla Commissione una relazione clinica di follow-up documentando i risultati ottenuti con la terapia.

La Commissione Regionale nel 2019 si è riunita due volte per esprimere parere su tre casi clinici tra cui due trattamenti fuori nota con ormone GH e una prosecuzione di terapia con ormone GH.

Bibliografia

1. Regione Calabria. Decreto del Commissario ad acta 164 del 13 dicembre 2017. Approvazione dei Requisiti Minimi per l'Individuazione dei Centri Prescrittori dell'Ormone Somatotropo. Bollettino Ufficiale della Regione Calabria 128 del 19 dicembre 2017.
2. Regione Calabria. Decreto del Commissario ad acta 64 del 6 agosto 2018. Revisione DCA 127/2015 - P.O. 2013-2015 - PROGRAMMA 17.4.2 – Revisione Centri autorizzati alla diagnosi e al rilascio

di Piano terapeutico e dei centri autorizzati alla prescrizione di specifici principi attivi. Piano Operativo 2016-2018 - Piano 2.4.1.3, azione n. 1.

3. Italia. 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 154 del 5 luglio 2014.
4. Regione Calabria. Decreto n. 7752 del 21 giugno 2006. Nota AIFA 39 - Istituzione Commissione Regionale e Registro Ormone Somatotropo. Bollettino Ufficiale della Regione Calabria 15- Parte I e II - del 16 agosto 2006. Supplemento straordinario 1 del 22 agosto 2006.

REGIONE CAMPANIA

Ugo Trama, Rosamaria Iommelli, Imma Mancini

*UOD Politica del Farmaco e Dispositivi, Direzione Generale per la Tutela della Salute
e il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, Regione Campania, Napoli*

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (*Growth Hormone* o GH) è stata istituita con DGRC 393/2017 (1). Con tale DGRC è stato demandato al Presidente della Giunta Regionale la nomina dei componenti della Commissione, previa istruttoria da parte della Direzione Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale. Nello stesso è confermata, inoltre, la struttura di riferimento sede del Registro Regionale dell'Ormone Somatotropo nell'Unità Operativa Complessa di Pediatria della Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", attualmente diretta dal Professor Miraglia Del Giudice Emanuele. Nel 2019, con Decreto del Presidente della Regione 47/2019 (2) sono stati nominati i componenti di suddetta Commissione, di seguito riportati:

- Avv. Antonio Postiglione Direttore Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, o suo delegato, in qualità di Presidente;
- Dott. Ugo Trama Dirigente della Unità Operativa Dirigenziale (UOD) Politica del farmaco e dispositivi, o suo delegato;
- Dirigente dell'Osservatorio epidemiologico regionale, o suo delegato;
- Dott. Francesco Fiorentino, funzionario della UOD Politica del farmaco e dispositivi, con funzioni di segretario;
- Dott.ssa Annamaria Colao, Specialista esperta in endocrinologia per l'età adulta della Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) Federico II - Dipartimento ad Attività Integrata (DAI) Gastroenterologia, Endocrinologia e Chirurgia Endoscopica;
- Dott. Francesco Scavuzzo, Specialista esperto in endocrinologia per l'età adulta della Azienda Ospedaliera Cardarelli – Endocrinologia;
- Dott.ssa Antonella Klain, Specialista esperta in endocrinologia per l'età pediatrica della Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Santobono – Pausilipon - Unità Operativa Semplice Dipartimentale Endocrinologia e Auxologia;
- Dott.ssa Maria Carolina Salerno, Specialista esperta in endocrinologia per l'età pediatrica della AOU Federico II - DAI di Pediatria Unità Operativa Semplice Endocrinologia Pediatrica;
- Dott.ssa Rosa Annibale, direttrice della Farmacia della AOU "Luigi Vanvitelli".

Attività valutativa

Nel corso del 2019, l'attività della Commissione si è concentrata in particolar modo su:

- definizione dei compiti e delle attività della Commissione stessa in ottemperanza alla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco e sue modifiche (3);
- ricognizione, in collaborazione con i gestori della piattaforma informatica regionale SANIARP (SANItà a centralità dell'Assistito e della Risposta Prescrittiva), di tutti i Centri prescrittori della regione;
- coordinamento dei Centri prescrittori mediante la predisposizione di note di indirizzo;

- predisposizione dei format da utilizzare da parte dei Centri Prescrittori per le richieste da sottoporre alla valutazione della Commissione.

La rete aggiornata dei Centri prescrittori dell'ormone GH è riportata in Tabella 1.

Tabella 1. Centri autorizzati alla prescrizione di GH della Regione Campania

Codice struttura	Ospedale/Università	Centro/UO	Responsabile
90623001	AO G. Rummo	Genetica Medica	Fortunato Lonardo
90716000	AORN Sant'Anna e San Sebastiano	Pediatria	Filomena Pascarella
90523000	AO San Giuseppe Moscati	Genetica Medica	Gaetana Cerbone
90216001	AORN Santobono - Pausilipon	UOSD Endocrinologia e Auxologia	Antonella Klain
90123000	AO Cardarelli	Endocrinologia	Francesco Scavuzzo
90826000	AOU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli	DAI di Medicina Interna e Specialistica CC – Malattie del Metabolismo	Dario Giuliano
90816001	AOU Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli	DAI Materno Infantile - II Pediatria	Emanuele Miraglia del Giudice
90923000	AOU Federico II	DAI Gastroenterologia, Endocrinologia, Chirurgia Endocrinologia	Annamaria Colao
90916003	AOU Federico II	DAI Pediatria UOS Endocrinologia Pediatrica	Maria Carolina Salerno
904001911	AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona	P01 Endocrinologia e Malattie Metaboliche	Mario Vitale

AO: Azienda Ospedaliera; **AORN:** Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **DAI:** Dipartimento ad Attività Integrata; **UO:** Unità Operativa; **UOC:** Unità Operativa Complessa; **UOS:** Unità Operativa Semplice; **UOSD:** Unità Operativa Semplice Dipartimentale.

A fine anno 2019, i pazienti che hanno ricevuto prescrizioni di GH in regione Campania sono complessivamente 1515, di cui il 46% di sesso femminile e il 54% di sesso maschile. Si conferma anche per l'anno 2019 un analogo andamento prescrittivo del GH in funzione dell'età, interessando soggetti pediatrici (fascia 3-5 anni) nel 68% dei casi. Il numero complessivo di prescrizioni di GH rilasciate a favore di pazienti di competenza della regione Campania e/o seguiti da Centri prescrittori della regione Campania è di 2862 (di cui 2552 dai Centri prescrittori della Campania e 310 dai Centri fuori regione). La più alta percentuale di casi trattati sono pazienti con deficit congenito di GH (numero prescrizioni 1015). Nell'anno 2019, la spesa per somatropina è risultata pari a 6,7 milioni di euro (rispetto ai 7,2 milioni del 2018). Il 10,2% della spesa è relativa al biosimilare Omnitrope.

Attività autorizzativa

Le richieste di autorizzazione al trattamento con l'ormone somatotropo sono presentate alla Commissione Regionale dai Centri prescrittori tramite il *format* predisposto dalla stessa Commissione, la quale, esaminati i valori auxologici, la clinica e il beneficio connesso alla terapia con GH, esprime il proprio parere. Da sottolineare che nel *format* predisposto dalla Commissione, nella sezione dedicata alla prescrizione, è necessario indicare la motivazione di eventuali condizioni cliniche, esigenze particolari di somministrazione o di conservazione del farmaco che impediscono l'uso del biosimilare o del farmaco a costo/terapia più basso secondo quanto previsto

dalla normativa regionale vigente (4). Inoltre, dopo eventuale autorizzazione, al fine di poter valutare la prosecuzione della cura, i Centri prescrittori sono tenuti a trasmettere alla Commissione ogni dodici mesi e fino a due anni, la scheda di follow-up semestrale predisposta dalla stessa Commissione. Trascorsi due anni sarà necessaria una rivalutazione del trattamento. La valutazione delle istanze avviene tramite scambio di e-mail tra i componenti della Commissione, garantendo in tal modo un tempestivo rilascio del parere. Nel corso dell'anno 2019, risulta pervenuta da parte dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH soltanto 1 richiesta, per la quale la Commissione ha espresso parere positivo.

Bibliografia

1. Regione Campania. Delibera della Giunta della Regione Campania 393 del 4 luglio 2017. Commissione regionale di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo o GH (Growth Hormone). *Bollettino Ufficiale della Regione Campania* 55 del 10 luglio 2017.
2. Regione Campania. Decreto Presidenziale 47 del 28 marzo 2019. Costituzione Commissione regionale di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo o GH (growth hormone) in esecuzione alla DGRC 393 del 4 luglio 2017.
3. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 154 del 5 luglio 2014.
4. Regione Campania. Decreto del Commissario ad Acta 66 del 8 luglio 2016. Misure di incentivazione dei farmaci a brevetto scaduto e dei biosimilari. Monitoraggio delle prescrizioni attraverso la piattaforma Sani.ARP. *Bollettino Ufficiale Regionale Regione Campania* 46 del 11 luglio 2016.

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Ilaria Mazzetti, Maria Chiara Silvani, Anna Maria Marata
Servizio Assistenza Territoriale, Regione Emilia-Romagna, Bologna

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH), rinominata a marzo 2018 (1), ha proseguito il suo mandato per tutto il 2019 riunendosi quattro volte. La Commissione è composta da 12 professionisti afferenti alle aziende sanitarie della Regione (specialisti in pediatria, specialisti in endocrinologia, farmacisti) e 3 membri afferenti all'area farmaco del Servizio Assistenza Territoriale della Regione Emilia-Romagna, rappresentati dal Coordinatore della Commissione Regionale del Farmaco, un funzionario regionale e un farmacista. Fra i professionisti delle aziende sanitarie vi sono stati alcuni avvicendamenti nel corso dell'anno, con la sostituzione di un componente e la nomina di due componenti supplenti (2, 3).

Attività valutativa

L'elenco dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH è composto da 26 Centri prescrittori, di cui 12 pediatrici e 14 di endocrinologia dell'adulto (4).

La Commissione ha valutato i dati di spesa e consumo di GH: nel 2019 i pazienti residenti trattati con GH sono stati 1296, di cui 1029 pazienti in età evolutiva (0-17 anni) e 267 pazienti in età adulta; rispetto al precedente anno, la prevalenza di trattamento presenta un lieve incremento nell'età evolutiva (+4%) e invece una flessione nell'età adulta (-7%) (Tabella 1).

Tabella 1. Soggetti in trattamento con GH in Regione Emilia-Romagna. Anno 2019

Fasce di età	Numero pazienti	Popolazione residente	Prevalenza *1000 abitanti	Variazione % vs. 2018
Età evolutiva (0-17 anni)	1.029	704.439	1,46	+4
Adulto (≥ 18 anni)	267	3.767.046	0,08	-7

La spesa per la terapia con GH si sta mantenendo pressoché invariata in questi ultimi anni ed è risultata di 5,3 milioni di euro, a fronte di un leggero trend di incremento dei consumi e un maggior ricorso a prodotti con minor costo. L'uso del farmaco biosimilare è, infatti, ulteriormente aumentato: nel 2019 ha rappresentato il 48% dei consumi complessivi di GH registrati a livello regionale, con un incremento di 3 punti percentuali rispetto all'anno precedente.

Attività autorizzativa

La Commissione Regionale, a partire da quanto contenuto nel Rapporto ISTISAN 15/31 (5), ha elaborato nel 2018 un proprio documento di indirizzo per la valutazione delle richieste di

trattamento con ormone della crescita (6), individuando criteri di eleggibilità che sono stati inseriti anche nella modulistica predisposta *ad hoc* dalla Commissione per la presentazione delle richieste (7). Le autorizzazioni al trattamento con GH rilasciate dalla Commissione sono comunicate ai Centri prescrittori tramite apposita nota predisposta dall'amministrazione regionale. Analogamente a quanto accade per le nuove richieste, anche per i follow-up viene compilata dai Centri prescrittori una relazione clinica sulla base di una scheda predefinita (7), per documentare i risultati ottenuti con la terapia e consentire alla Commissione di esprimere il proprio parere sulla prosecuzione del trattamento. Nella Tabella 2 sono riportati alcuni dati statistici relativi all'attività autorizzativa svolta nel 2019.

Tabella 2. Attività autorizzativa svolta dalla Commissione Regionale GH della Regione Emilia-Romagna. Anno 2019

Nuovi casi valutati	n.	%
Casi presentati da Centri regionali	27	96%
Casi presentati da Centri extra-regionali	1	4%
Pazienti Femmine	12	43%
Pazienti Maschi	16	57%
Diagnosi di bassa statura in assenza di deficit di GH	22	79%
Diagnosi di bassa statura in assenza di deficit di GH in pazienti con sindrome/anomalia genetica	6	21%
Pareri positivi espressi dalla Commissione*	22	79%
Pareri negativi espressi dalla Commissione	6	21%
Schede follow-up esaminate	54	-

* di cui 4 dopo aggiornamento della documentazione e ripresentazione della richiesta di trattamento

Bibliografia

1. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. Determinazione 4186 del 28 marzo 2018. Nomina della Commissione Regionale Ormone della Crescita (GH) fino al 29 febbraio 2020.
2. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. Determinazione 4493 del 12 marzo 2019. Sostituzione di un componente della Commissione Regionale Ormone della Crescita nominata con propria Determinazione 4186 del 28 marzo 2018.
3. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare. Determinazione 15184 del 21 agosto 2019. Nomina di due componenti supplenti della Commissione Regionale Ormone della Crescita, già nominata con Determinazione 4186 del 28 marzo 2018.
4. Regione Emilia-Romagna. Delibera di Giunta Regionale 10325 del 27 giugno 2018. Aggiornamento dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione dei farmaci con piano terapeutico in coerenza con le decisioni della Commissione Regionale del Farmaco a maggio 2018
5. 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 attività delle Commissioni Regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. 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 (2014)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015. (Rapporti ISTISAN 15/31). p. 7-17.

6. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare Commissione Regionale del Farmaco. Documento PTR 312 relativo a: Documento di indirizzo per la valutazione da parte della Commissione Regionale GH delle richieste di trattamento con ormone della crescita redatto dalla commissione regionale GH
7. Regione Emilia-Romagna. Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare Commissione Regionale del Farmaco. Documento PTR 118 relativo a: Moduli regionali di richiesta per il trattamento con Somatropina (Nota AIFA 39) - soggetti in età evolutiva (0–18 anni di età) aventi bassa statura e normale secrezione di GH - relativa scheda di follow-up redatti dalla Commissione Regionale GH.

REGIONE FRIULI VENEZIA GIULIA

Gianluca Tornese (a), Chiara Roni (b), Erica Zimarelli (b)

(a) *Struttura Semplice di Endocrinologia, diabetologia e altre malattie del metabolismo – Struttura Complessa Universitaria di Clinica Pediatrica –IRCCS materno-infantile “Burlo Garofolo”, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Trieste*

(b) *Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità, Servizio assistenza farmaceutica, Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia, Trieste*

La Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH) del Friuli Venezia Giulia è stata rinnovata nell'agosto 2018 ed è attualmente costituita da 8 componenti: 4 referenti di Centri pediatrici, 3 referenti di Centri di endocrinologia dell'adulto, 1 rappresentante della Regione (direttore del Servizio Assistenza Farmaceutica della Direzione Centrale salute, politiche sociali e disabilità) (1). La Commissione si è riunita in data 17 ottobre 2019.

Attività valutativa

Nel 2019 ci sono state 47 prescrizioni di nuovi piani terapeutici informatizzati a fronte di 35 nel 2018. Complessivamente i piani terapeutici informatizzati per somatropina nel Friuli Venezia Giulia sono 268, di cui l'80% redatti dall'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) pediatrico, a fronte di 154 nel 2018 (66% redatti dall'IRCCS pediatrico). L'incremento non è dovuto a un aumento dei pazienti ma al sostanziale aumento dell'utilizzo dei piani terapeutici informatizzati invece di quelli cartacei. È in vigore la graduatoria della gara (accordo quadro) dell'Azienda Regionale per il Coordinamento della Salute del 2018 che prevede 3 specialità (biosimilare + altre 2 specialità) liberamente prescrivibili per i nuovi pazienti, mentre per le altre specialità la scelta deve essere motivata nel piano terapeutico, nel campo di testo a fianco alla diagnosi. Nel 2019 si è osservato un leggero aumento della spesa complessiva e dei milligrammi utilizzati a parità di pazienti trattati ma una diminuzione del costo medio a milligrammo grazie a un utilizzo maggiore del biosimilare il cui trend di consumo risulta in crescita. In termini di milligrammi, l'incidenza del biosimilare è salita dal 19 al 30%. Sono state rilevate ancora alcune importanti mancanze nella compilazione del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita, in particolare di alcuni Centri.

Attività autorizzativa

Nel corso della riunione del 17 ottobre 2019 non è stato possibile discutere di nuovi casi da autorizzare o la prosecuzione di terapie in atto a causa della presenza di meno del 50% dei clinici. L'attività autorizzativa, pertanto, è stata sottoposta all'esame della Commissione Regionale per il GH tramite e-mail e verrà successivamente formalizzata nel corso dei prossimi incontri della Commissione (sono stati autorizzati 2 nuovi casi e confermati 3 su 4 dei trattamenti avviati in precedenza).

Bibliografia

1. Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia. Direzione Centrale Salute, Politiche Sociali e Disabilità. Rinnovo della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone della crescita. Decreto 1149/SPS, 10/08/2018.

REGIONE LAZIO

Valeria Desiderio

Direzione Regionale Salute e Integrazione Sociosanitaria Politica del Farmaco, Regione Lazio, Roma

Nel corso dell'anno 2019 la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH), istituita con determinazione B04195/2013 (1) è stata rinnovata con determinazione G04380/2019 (2) e successiva integrazione con determinazione G16745/2019 (3), per l'introduzione di un ulteriore componente.

La Commissione Regionale risulta composta come di seguito riportato:

- Dott.ssa Lorella Lombardozzi, Dirigente Area Politica del Farmaco, con funzioni di Presidente e possibilità di delega;
- Dott.ssa Alessandra Mecozzi, Farmacista Dirigente;
- Prof. Marco Cappa, Direttore Unità Operativa Endocrinologia Ospedale pediatrico Bambino Gesù e referente e *Past President* della Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica;
- Prof. Alfredo Pontecorvi, professore ordinario in Endocrinologia presso l'Università Cattolica, Direttore Unità Operativa Endocrinologia Policlinico Universitario A. Gemelli;
- Dott. Salvatore Scommegna, Dirigente Medico Unità Operativa Complessa (UOC) Pediatria dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini;
- Prof.ssa Maria Segni, professore associato di Pediatria Università Sapienza Roma specializzazione in Pediatria ed Endocrinologia, Responsabile UOC Endocrinologia Pediatrica Policlinico Umberto I° Roma;
- Prof. Vincenzo Toscano, Professore Ordinario presso l'Università Sapienza di Roma e componente del Consiglio direttivo, in qualità di *Past President*, dell'Associazione Medici Endocrinologi;
- Dott.ssa Valeria Desiderio, funzionario farmacista regione Lazio, con funzioni di segreteria.

Le competenze della Commissione Regionale, stabilite nelle determinazioni sono le seguenti:

- valutare l'appropriatezza prescrittiva nelle indicazioni previste dalla Nota 39 (4) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e autorizzare l'uso di GH nell'età evolutiva nei casi in cui, pur in assenza di deficit ormonali, ricorrano le caratteristiche cliniche-auxologiche del punto 1 della Nota stessa;
- valutare le caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento, la dose di ormone utilizzata, gli eventuali eventi avversi, le richieste di autorizzazione alla prescrizione, secondo Nota AIFA 39, attraverso la rete regionale che comprende tutti i Centri regionali specializzati e autorizzati alla prescrizione di GH e attraverso la piattaforma informatica WebCare che gestisce a livello regionale le prescrizioni online;
- valutare i contenuti del monitoraggio in modo da adeguarlo alla verifica dell'efficacia e sicurezza del trattamento e dell'attività dei Centri prescrittori in relazione a un'eventuale rivalutazione della rete dei Centri stessi;
- predisporre rapporti periodici riportanti il risultato delle analisi e le informazioni relative a specifiche autorizzazioni di prescrizione;

- partecipare all’implementazione del Registro Nazionale degli Assuntori dell’Ormone della Crescita curato dall’Istituto Superiore di Sanità attraverso la migrazione dei dati regionali di prescrizione della piattaforma WebCare.

Attività valutativa

In accordo con quanto stabilito dalla Nota AIFA 39, la Commissione Regionale effettua un monitoraggio dell’attività dei Centri prescrittori valutando l’appropriatezza prescrittiva nelle indicazioni previste dalla nota AIFA 39, con particolare attenzione alle caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento, alla dose di ormone utilizzata, agli eventuali eventi avversi, procedendo eventualmente a una rivalutazione della rete dei Centri prescrittori.

A partire dal suo insediamento, anno 2013, la Commissione ha avviato una ricognizione dei Centri prescrittori individuando dei criteri con Determinazione G12190/2014 (5) e precisamente:

- unità operativa di Endocrinologia o Pediatria;
- ambulatorio dove effettuare i test farmacologici di stimolo GH;
- laboratorio di biochimica clinica per analisi con metodica RIA (*Radio Immuno Assay*) o IRMA (*Immuno Radio Metric Assay*);
- radiologia per accertamenti radiografici e di risonanza magnetica nucleare;
- numero minimo di trenta pazienti in trattamento con GH (per i Centri di nuova istituzione).

Attualmente nella regione Lazio sono presenti nove Centri prescrittori:

- Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Ospedale Pediatrico Bambino Gesù;
- Azienda Ospedaliera Sant’Andrea;
- Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini;
- Policlinico Universitario Umberto I;
- Policlinico Universitario Tor Vergata;
- IRCCS Fondazione Agostino Gemelli;
- IRCCS Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO);
- Presidio Ospedaliero Sant’Eugenio;
- Presidio Ospedaliero Belcolle, Viterbo.

A partire dal 2012 il monitoraggio delle prescrizioni viene effettuato attraverso la piattaforma informatica WebCare che permette la visualizzazione di tutti i piani terapeutici.

Il sistema WebCare permette, inoltre, di ridurre al minimo i margini di errore di dispensazione del farmaco in quanto la quantità da dispensare mensilmente viene calcolata automaticamente, una volta inserita la posologia da parte del medico prescrittore.

La prescrizione del piano online è vincolante per il rimborso da parte del Servizio Sanitario Regionale ed è fondamentale sia per la valutazione dell’appropriatezza d’uso sia per la razionalizzazione della spesa.

Dall’analisi delle prescrizioni riferite all’anno 2019 emergono i seguenti dati.

Sui piani terapeutici attivi nel 2019 il 9% sono prescrizioni effettuate da strutture extraregionali ad assistiti residenti nel Lazio.

I maggiori Centri prescrittori, intesi come numero di pazienti seguiti, risultano essere l’IRCCS Bambino Gesù (41%), il Policlinico Gemelli (15%), il Policlinico Umberto I (15%), seguiti dal dall’Ospedale Sant’Eugenio (10%) e dall’Azienda Ospedaliera San Camillo (4%) (Figura 1).

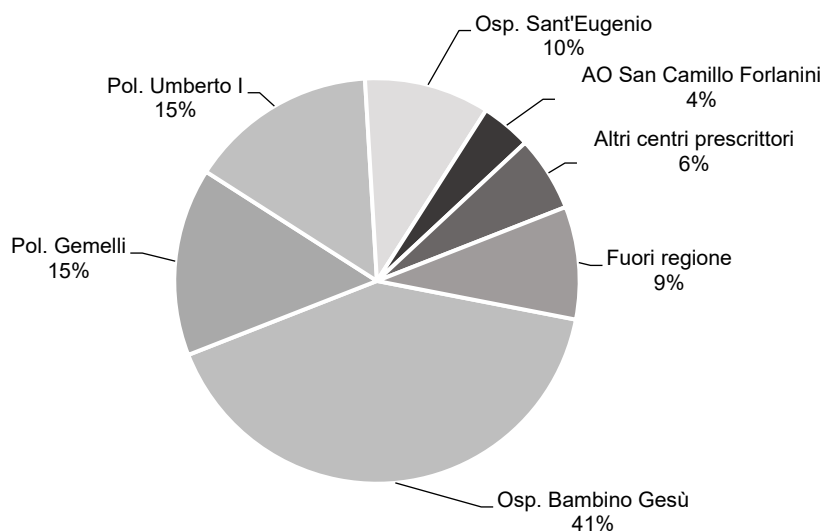


Figura 1. Percentuale di assistiti trattati nei diversi Centri prescrittori

I pazienti maggiormente rappresentati risultano compresi nella fascia di età 4-14 anni (45%) e la patologia più diffusa è il deficit da GH (49%) seguito dall'ipopituitarismo idiopatico (10%).

Nel deficit da GH risulta, inoltre, maggiormente prescritto il farmaco NORDITROPIN (27%), seguito da HUMATROPE (24%), e dal GENOTROPIN (14%) (Figura 2).

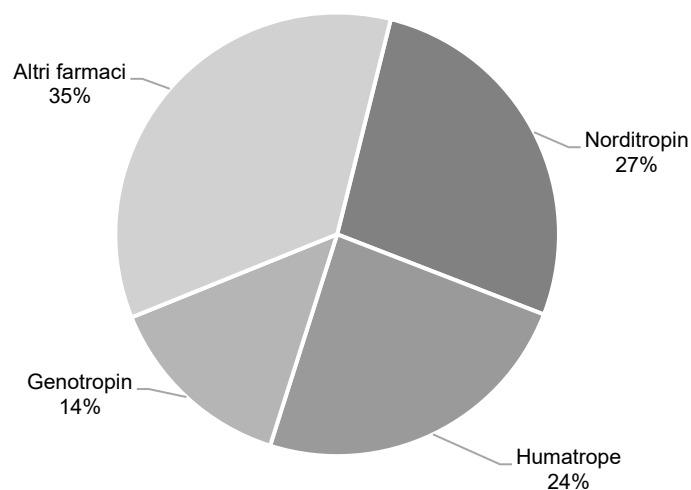


Figura 2. Farmaci maggiormente prescritti nel deficit da GH

Nell'ipopituitarismo idiopatico il farmaco più prescritto risulta il SAIZEN (23%) seguito da GENOTROPIN (22%) e da HUMATROPE (20%) (Figura 3).

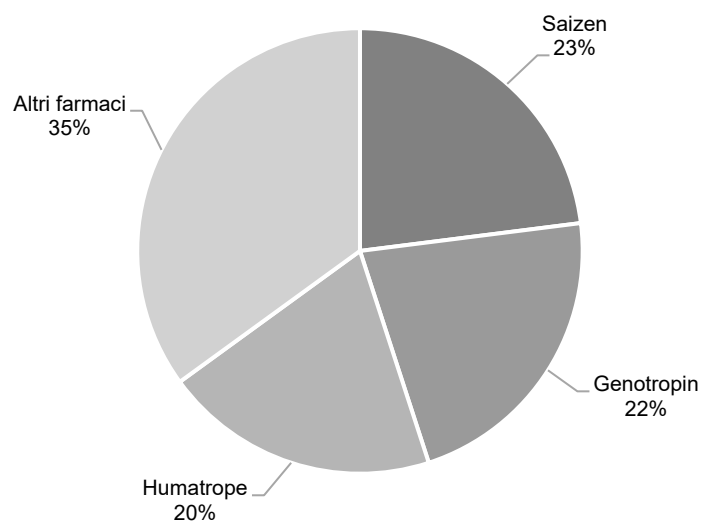


Figura 3. Farmaci maggiormente prescritti nell'ipopituitarismo idiopatico

Nel 2019 si assiste a una leggera diminuzione dei consumi in termini di DDD (*Defined Daily Dose*) che passano da 389.466 nel 2018 a 386.714 nel 2019, con una conseguente diminuzione di spesa da € 5.382,040 nel 2018 a € 5.182,840 nel 2019, in linea con la riduzione del costo/DDD; quest'ultimo scende da € 13,82 nel 2018 a € 13,40 nel 2019 (fonte DWH: *Data WareHouse*) (Figura 4).

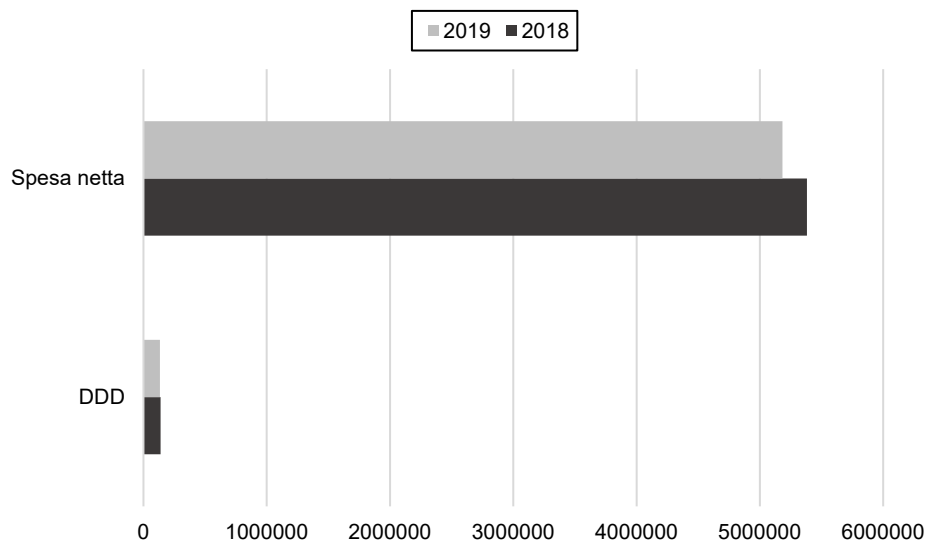


Figura 4. Confronto della spesa netta e dei consumi in termini di DDD tra l'anno 2019 e l'anno 2018

Attività autorizzativa

Anche nel corso dell'anno 2018 la Commissione Regionale ha autorizzato l'uso dell'ormone della crescita in pazienti che, pur in assenza di deficit ormonale, presentavano le caratteristiche clinico auxologiche del punto 1 della Nota AIFA 39, nella totalità dei casi si è posta, tuttavia, la condizione di effettuare un controllo di efficacia a sei mesi, con richiesta di invio dei dati auxologici.

La valutazione delle richieste di trattamento si svolge attraverso scambio di e-mail tra i componenti della Commissione, per ridurre i tempi di rilascio del parere.

Nel corso dell'anno 2019, risultano pervenute 4 richieste da parte dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH, per le quali la Commissione ha espresso parere positivo.

Bibliografia

1. Regione Lazio. Determinazione B04195 del 24 settembre 2013. Istituzione della commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo. Disposizioni inerenti la prescrizione e dispensazione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla Nota AIFA 39. Aggiornamento elenco centri autorizzati. *Bollettino Ufficiale Regione Lazio* 81 del 1 ottobre 2013.
2. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione 10 aprile 2019, G04380 Nomina della Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo – Disposizioni inerenti la prescrizione e dispensazione dell'ormone somatotropo (GH) di cui alla nota AIFA 39. *Bollettino Ufficiale della Regione Lazio* 33 del 23 aprile 2019.
3. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione G16745 del 5 dicembre 2019. Modifica e integrazione della Commissione Regionale per il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo - Determinazione G04380/2019.
4. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 154 del 5 luglio 2014.
5. Regione Lazio. Direzione Salute e Integrazione Sociosanitaria. Atti dirigenziali di Gestione. Determinazione G12190 del 29 agosto 2014. Trattamento con ormone somatotropo (GH): linee di indirizzo e aggiornamento dell'elenco delle strutture autorizzate. *Bollettino Ufficiale della Regione Lazio* 72 del 9 settembre 2014.

REGIONE LOMBARDIA

Alba Pilotta (a), Ida Fortino (b), Alberto Strada (b)

(a) Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali Civili di Brescia, Regione Lombardia, Brescia

(b) Struttura Farmaco e Dispositivi Medici, Direzione Generale Welfare, Regione Lombardia, Milano

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (ormone della crescita, *Growth Hormone* o GH) si è insediata in data 25 novembre 2010, a seguito di istituzione con DDG Sanità Regione Lombardia 10319/2010 (1) e successivamente rinnovata annualmente.

Il Decreto 6978/2019 (2) ha individuato la composizione della Commissione e la carica della stessa sino al 31 dicembre 2019.

I componenti della Commissione sono i seguenti:

- Dott.ssa Pilotta Alba, Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Spedali Civili di Brescia, presidente della Commissione;
- Dott.ssa Fortino Ida, Direzione Generale Welfare, Regione Lombardia;
- Dott. Baraldo Gedeone, ASST di Lecco;
- Dott. Giacomozzi Claudio, ASST di Mantova;
- Dott.ssa Giavoli Claudia, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico;
- Dott. Lania Andrea, IRCCS Humanitas di Rozzano;
- Dott.ssa Mameli Chiara, ASST Fatebenefratelli-Sacco di Milano;
- Dott.ssa Masera Nicoletta, ASST di Monza;
- Dott. Persani Luca, IRCCS Auxologico di Milano;
- Dott.ssa Pozzobon Gabriella, IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano.

Il Decreto 6978/2019 ha ristabilito che la Commissione Regionale GH ha le seguenti finalità:

- definizione delle modalità di autorizzazione per il trattamento con GH in soggetti in età evolutiva con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il background previsto nella Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (3) e con normale secrezione di GH;
- collaborare con l'Istituto Superiore di Sanità in relazione alla sorveglianza epidemiologica mediante il Registro informatizzato dell'ormone della crescita;
- monitoraggio e sorveglianza epidemiologica dell'utilizzo della Somatotropina, mediante il Registro informatizzato dell'ormone della crescita;
- raccordo del Registro informatizzato dell'ormone della crescita con il registro delle malattie rare;
- predisposizione di nuove linee guida per il corretto utilizzo dell'ormone della crescita.

La Commissione ha anche il compito di valutare, su richiesta della Direzione Generale Welfare (DGW) di Regione Lombardia, eventuali richieste di strutture che vorrebbero diventare Centro accreditato per la prescrizione dell'ormone somatotropo (4). Tali richieste devono soddisfare determinati criteri di numerosità della casistica, di presenza di medici specializzati, di strumentazione e organizzazione adeguata. Il parere della Commissione non è vincolante per la DGW.

La Commissione si riunisce mensilmente per valutare sia le richieste di trattamento pervenute che le schede di monitoraggio annuale dei pazienti in trattamento con ormone GH autorizzato

dalla Commissione stessa. Le richieste di valutazione, da presentarsi su apposito modulo compilato e firmato dal medico competente, vengono discusse in seduta e valutate sulla base di un percorso diagnostico terapeutico che viene costantemente aggiornato secondo le più recenti evidenze scientifiche. La Commissione comunica alla regione i trattamenti da autorizzare con comunicazione da inviare alla struttura richiedente e all'Agenzia per la Tutela della Salute di residenza del paziente.

Nel 2019 sono pervenute all'attenzione della Commissione 24 richieste di trattamento (riguardanti pazienti normosecernenti con deficit staturale) e sono state autorizzate 10 terapie con l'ormone somatotropo (Tabella 1).

Tabella 1. Attività autorizzativa svolta dalla Commissione Regionale GH della Regione Lombardia. Anno 2019

Casi valutati	n.
Nuove richieste	24
Terapie approvate	10
Richieste respinte	14

Bibliografia

1. Regione Lombardia. Direzione Generale Sanità. Decreto 10319 del 13 ottobre 2010. Costituzione della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH).
2. Regione Lombardia. Direzione Generale Welfare. Decreto 6978 del 17 maggio 2019. Identificativo Atto n. 290. Ricostituzione e aggiornamento della commissione regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH)
3. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 154 del 5 luglio 2014.
4. Weber G, Medaglia M, Strada A. Regione Lombardia. 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 (2017)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. (Rapporti ISTISAN 18/13).

REGIONE MARCHE

Luigi Patregnani

Assistenza Farmaceutica, Agenzia Sanitaria Regione Marche, Ancona

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo) della Regione Marche è stata istituita con Decreto dell'Agenzia Regionale Sanitaria (ARS) 11 del 22 ottobre 2012, modificata con Decreto ARS 62 del 10 dicembre 2013 e aggiornata con la composizione attuale con Decreto del Direttore dell'ARS 87/2018 (1). Nel 2017 la Regione Marche ha deliberato in merito ai criteri e alle modalità per la valutazione e l'individuazione dei Centri prescrittori dell'ormone somatotropo (2). La Delibera, inoltre, riporta la modalità di prescrizione dell'ormone della crescita:

- i Centri prescrittori autorizzati, operanti nella Regione Marche, sono tenuti a inserire tutti i pazienti in trattamento con l'ormone somatotropo nel registro predisposto dall'Istituto Superiore di Sanità, il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC). La prescrizione dell'ormone somatotropo, con onere a carico del Servizio Sanitario Regionale (SSR), è vincolata alla redazione del Piano Terapeutico (PT) generato a seguito di registrazione delle prescrizioni nel RNAOC;
- i PT devono essere trasmessi dal clinico prescrittore al servizio farmaceutico territoriale di competenza per residenza dell'assistito;
- l'Azienda Sanitaria Unica Regionale (ASUR), ovvero il Servizio Farmaceutico di competenza dell'assistito, deve effettuare l'autorizzazione alla prescrizione della terapia a carico del SSR per i pazienti afferenti a Centri autorizzati di altre regioni che non si avvalgono direttamente del RNAOC e che, pertanto, non dispongono di PT conforme al modello adottato dalla Regione Marche.

Con Decreto dell'ARS 48/2018 (3) sono stati individuati i Centri autorizzati alla prescrizione del GH, soggetti a parziale aggiornamento a causa di sostituzioni del Supervisore (*) (Tabella 1 e 2).

La Commissione per il GH della Regione Marche è stata aggiornata con la composizione attuale:

- Dott. Luigi Patregnani, Dirigente della posizione di funzione Assistenza Farmaceutica, in qualità di coordinatore;
- Dott.ssa Anna Maria Resta, Referente delle politiche del farmaco - ASUR Marche;
- Dott.ssa Cristina Angeletti, Dirigente Medico specialista in Pediatria e Neonatologia ASUR - ASUR AV2 Senigallia;
- Dott.ssa Enrica Fabbri, Dirigente Medico specialista in Pediatria - ASUR AV3 Civitanova Marche (*);
- Dott.ssa Adriana Pompilio, Farmacista – Azienda Ospedaliera Universitaria (AOU) Ospedali Riuniti Ancona;
- Dott. Valentino Cherubini, Direttore Struttura Operativa Dipartimentale (SOD) Diabetologia Pediatrica - AOU Ospedali Riuniti Ancona;
- Dott. Giorgio Arnaldi, Dirigente Medico SOD Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - AOU Ospedali Riuniti Ancona;

- Dott. Giulio Lucarelli, Responsabile Unità Operativa Semplice Endocrinologia e Diabetologia - AO Ospedali Marche Nord;
- Dott. Andrea Marinozzi, Dirigente Farmacista ARS, in qualità di referente della segreteria scientifica.

Nel biennio 2019/2020, la Commissione Regionale GH, in carica fino al 31 dicembre 2020, si è riunita 5 volte (3 volte nel 2019 e 2 nel 2020) esaminando 30 schede paziente di cui 10 follow-up e 20 nuovi casi clinici (Tabella 3) e sono stati sottoposti a screening 22 pazienti (6 femmine e 16 maschi).

Tabella 1. Centri autorizzati alla prescrizione di GH in età di transizione e adulta della Regione Marche

Struttura	Centro/UO	Responsabile / Supervisore RNAOC
Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	UOC Pediatria - Pesaro	Dott. Leonardo Felici
Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	SSD Endocrinologia e Diabetologia - Pesaro	Dott. Giulio Lucarelli
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona	Clinica di Endocrinologia	Prof. Giancarlo Balercia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona	Diabetologia Pediatrica	Dott. Valentino Cherubini
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona	Coordinamento interdipartimentale Malattie Rare	Dott.ssa Emanuela Lanfranchi (*)
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona	SOD Pediatria	Dott. Salvatore Cazzato
ASUR – Area Vasta 2	UOC Pediatria e Neonatologia - Senigallia	Dott.ssa Cristina Angeletti
ASUR – Area Vasta 2	UOC Pediatria e Neonatologia - Jesi	Dott.ssa Antonella Bonucci (*)
ASUR – Area Vasta 3	UOSD Pediatria - Civitanova	Dott.ssa Alessandra Dieni (*)
ASUR – Area Vasta 3	UOC Pediatria e Neonatologia - Macerata	Dott.ssa Anna Moschillo (*)
ASUR – Area Vasta 4	UOC Pediatria - Fermo	Dott.ssa Luisa Pieragostini (*)
ASUR – Area Vasta 5	UO Pediatria - Ascoli Piceno	Dott. Ermanno Ruffini

ASUR: Azienda Sanitaria Unica Regionale; **SOD:** Struttura Operativa Dipartimentale; **SSD:** Struttura Semplice Dipartimentale; **UO:** Unità Operativa; **UOC:** Unità Operativa Complessa; **UOSD:** Unità Operativa Semplice Dipartimentale

Tabella 2. Centri autorizzati alla prescrizione di GH in età evolutiva della Regione Marche

Struttura	Centro/UO	Responsabile / Supervisore RNAOC
Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona	Clinica di Endocrinologia	Prof. Giancarlo Balercia
Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord	SSD Endocrinologia e Diabetologia - Pesaro	Dott. Giulio Lucarelli
ASUR – Area Vasta 4	UOC Malattie Metaboliche - Fermo	Dott.ssa Elena Tortato

ASUR: Azienda Sanitaria Unica Regionale; **SSD:** Struttura Semplice Dipartimentale; **UOC:** Unità Operativa Complessa

Tabella 3. Richieste di autorizzazione al trattamento con GH nella Regione Marche. Anno 2019

Richieste	n.
Pareri favorevoli	20
Pareri sospensivi	7
Richieste respinte	1
Richieste di sospensione	2
Totale	30

In dettaglio sono stati rilasciati 20 pareri favorevoli per 6 mesi di trattamento con successiva rivalutazione (di cui 8 follow-up e 12 nuovi casi), 7 pareri sospensivi con aggiornamento dati laboratoristici e/o neuro-immagini e/o clinici da aggiornare (di cui 7 nuovi casi), 1 richiesta respinta (di cui 1 nuovo caso) e infine 2 richieste con sospensione trattamento eseguito per raggiungimento *end point* prefissati (2 casi di follow-up).

Bibliografia

1. Regione Marche. Agenzia Regionale Sanitaria. Decreto del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria ARS 87 del 21 dicembre 2018. Determina AIFA 29/07/2010 - Nota 39 – Istituzione della nuova Commissione Regionale dell'Ormone Somatotropo (GH).
2. Regione Marche. Deliberazione della Giunta Regionale 1119 del 02 ottobre 2017. Approvazione dei criteri e le modalità per la valutazione e l'individuazione dei centri prescrittori dell'ormone somatotropo (GH) nell'età evolutiva e nell'età adulta e la modalità di prescrizione del GH - Revoca della DGR 563 del 12 maggio 2014. *Bollettino Ufficiale della Regione Marche* 107 del 13 ottobre 2017.
3. Regione Marche. Agenzia Regionale Sanitaria. Decreto del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria 48 del 27 luglio 2018. DGR 1119/2017 - Individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) nell'età evolutiva e nelle età di transizione e adulta.

REGIONE MOLISE

Antonella Lavallo (a), Mariateresa Sisto (b), Giuseppina Trofa (a), Stefania Falciglia (b), Antonio Melillo (b), Annamaria Macchiaroli (c)

(a) Servizio Politica del Farmaco. Protesica. Integrativa. Cure all'estero. Indennizzi. Registro BLSD - Direzione Generale per la Salute, Regione Molise, Campobasso

(b) Unità Operativa di Governance del Farmaco, Azienda Sanitaria Regionale del Molise, Campobasso

(c) Unità Operativa di Endocrinologia Pediatrica, Azienda Sanitaria Regionale del Molise, Campobasso

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o *recombinant* GH, rGH), istituita con DGR 448/2007 (1), attualmente in fase di ricostituzione, ha proseguito nel corso degli anni 2016-2019 l'attività di monitoraggio delle prescrizioni di rGH, nel territorio regionale, esercitando un controllo delle prescrizioni farmaceutiche e dei piani terapeutici attraverso il ricorso alla banca dati Farmastat. La Commissione GH, allo stato attuale, risulta composta da rappresentanze della Direzione Generale Salute della Regione Molise, del Servizio Farmaceutico territoriale ASReM (Azienda Sanitaria Regionale del Molise), delle Unità Operative (UO) di Pediatria e di Endocrinologia Pediatrica ASREM e della Cattedra di Endocrinologia dell'Università del Molise. Nel territorio regionale opera l'ASREM, e 3 UO di farmaceutica territoriale, preposti all'acquisizione dei piani terapeutici provenienti dai diversi Centri di prescrizione attivi sul territorio. I Centri prescrittori, individuati con provvedimenti della Regione Molise, sono attualmente 3, di cui due a Campobasso, Ospedale "Cardarelli" e Poliambulatorio ASREM, mentre il terzo è collocato presso l'ambulatorio di endocrinologia dell'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Neuromed a Pozzilli (Isernia). Di questi, il Centro Endocrinologia Pediatrica ASReM è quello maggiormente operativo, con la quasi totalità delle prescrizioni effettuate in Molise.

A partire da gennaio 2012 è in uso in Regione un sistema di trasmissione telematica dei dati contenuti nei Piani Terapeutici (PT), al fine della costituzione della specifica Banca Dati. Utilizzando tale sistema e paragonando i dati rilevati nell'anno precedente con altre modalità è stato possibile effettuare alcune osservazioni.

Tenendo presente che i PT sono nella maggior parte dei casi semestrali, sono stati confrontati i dati relativi agli assistiti nel primo semestre degli anni 2011-2019. (Tabella 1).

Tabella 1. Prescrizioni di terapia con rGH nella Regione Molise

Anno (1° semestre)	Numero assistiti	Piani Terapeutici redatti n. (%)
2011	100	84 (84)
2012	110	37 (34)
2013	95	68 (72)
2014	115	85 (74)
2015	129	85 (66)
2016	134	112 (84)
2017	132	93 (70)
2018	121	83 (69)
2019	104	73 (70)
Totale	1040	720

Fonte: Farmastat-Marno

Il numero degli assistiti seguiti nel primo semestre è stato di 100 (2011), 110 (2012), 95 (2013), 115 (2014), 129 (2015), 134 (2016), 132 (2017), 121 (2018), 104 (2019). Quindi, si è avuto un evidente recupero rispetto al 2013, che era stato caratterizzato, invece, da un netto calo, e a seguire ancora un decremento negli anni 2018-2019.

Tuttavia, pur confermandosi nel corso degli anni, a partire dal 2011, un trend di crescita dei PT, si registra una graduale riduzione del numero di assistiti nell'ultimo biennio. Al riguardo sono in corso approfondimenti epidemiologici.

Non ci sono state variazioni per quanto riguarda la percentuale di soggetti in età evolutiva 66 (2011); 78 (2012); 98 (2013), 81 (2014), 84 (2015), 88 (2016), 86 (2017), 98 (2018), 96 (2019). Modesta, quindi, la prescrizione per GHD (*Growth Hormone Deficiency*) dell'adulto.

Il numero di PT redatti in Molise sono i seguenti: 84 (2011), 37 (2012), 68 (2013), 85 (2014-2015), 112 (2016), 93 (2017), 83 (2018) e 73 (2019), mentre le quote percentuali sono rispettivamente di 84 (2011), 34 (2012), 72 (2013), 74 (2014), 66 (2015), 84 (2016), 70 (2017), 69 (2018) e 70 (2019) (% su totale): vedi Tabella 1.

La maggior parte dei PT redatti per i pazienti regionali da Centri extra-regionali provengono dall'Abruzzo (39%); in quota progressivamente minore, da Lazio e Campania e, a seguire, Emilia-Romagna, Puglia e Toscana. Nel 2019 la percentuale sul totale dei PT redatti dalla Regione Abruzzo sale al 65%.

Le diverse specialità farmaceutiche utilizzate sono distribuite in maniera pressoché equa.

Per quanto concerne l'utilizzo del biosimilare nei pazienti *drug naïve* si registra, al quarto trimestre del 2019, una percentuale pari a 15,62% a fronte dell'8,33% registrato nello stesso periodo dell'anno precedente (Fonte Dati: FARMASTAT).

Bibliografia

1. Regione Molise. Delibera della Giunta della Regione Molise 448 del 7 maggio 2007. Sorveglianza epidemiologica e monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (GH) - nota AIFA 39 - costituzione commissione regionale. *Bollettino Ufficiale della Regione Molise* 15 del 30 giugno 2007.

REGIONE PUGLIA

Paolo Stella, Maria Cristina Carbonara, Pietro Leoci, Vito Bavaro, Vito Montanaro
Dipartimento promozione della salute, del benessere sociale e dello sport per tutti, Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche, Servizio Politiche del Farmaco, Regione Puglia, Bari

La Regione Puglia, con DGR 1056/2018 (1) ha provveduto sia alla nomina dei nuovi componenti della Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo) (precedentemente istituita con DGR 2625/2009 (2) e 39/2010) che alla ridefinizione dell'assetto organizzativo della stessa. Sulle previsioni della citata DGR, con successiva DD 77/2019 (3) del Dipartimento per la Salute Regionale sono state definite le nuove modalità di funzionamento della Commissione Regionale GH, mentre con DGR 1681/2019 è stato ridefinito l'assetto organizzativo della segreteria della stessa.

Attività valutativa

Con Deliberazione 216/2014 (4), la Giunta Regionale, ai fini del contenimento della spesa farmaceutica regionale, ha disposto che per le categorie di farmaci biotecnologici a brevetto scaduto per le quali risultano disponibili in commercio i relativi farmaci biosimilari, ivi incluso il principio attivo somatropina, i medici prescrittori prediligano l'utilizzo della scelta terapeutica a minor costo.

Con DD 213/2019 della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche regionale è stato aggiornato l'elenco dei Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone GH, quantificabili in n. 21 Centri distribuiti su tutto il territorio regionale, rispetto ai quali 11 sono rappresentati dalle unità operative di pediatria.

A partire dal 2017, la Regione Puglia ha reso obbligatorio per i medici specialisti la compilazione delle prescrizioni farmacologiche relative ai medicinali soggetti a piano terapeutico, ivi inclusi i farmaci a base di somatropina, in maniera informatizzata per il tramite del sistema informativo regionale Edotto, al fine di implementare le attività di verifica e monitoraggio sull'appropriatezza prescrittiva delle stesse.

Nel corso del mese di gennaio 2019 il Soggetto Aggregatore regionale InnovaPuglia ha approvato gli atti di aggiudicazione di gara inerenti l'Appalto Specifico 4, finalizzato all'acquisizione, mediante accordo quadro del piano aziendale somatropina e, pertanto, al fine di incentivare i medici prescrittori all'utilizzo delle scelte terapeutiche a minor costo rivenienti dalla suddetta gara centralizzata, la Giunta Regionale con Deliberazione 276/2019 (5) ha definito linee di indirizzo per i medici specialisti operanti presso i Centri autorizzati dalla Regione alla prescrizione di GH.

Tali linee di indirizzo prevedono che tutti i medici operanti presso i Centri autorizzati dalla Regione alla prescrizione di ormone della crescita per i nuovi pazienti (*naïve*) da avviare al trattamento con somatropina, devono conformare il loro comportamento prescrittivo prioritariamente all'utilizzo del farmaco a minor costo posizionato al primo posto nella graduatoria dei vincitori dell'accordo quadro indetto da InnovaPuglia ovvero, in caso di documentata motivazione clinica (da riportare sul piano terapeutico informatizzato sul sistema informativo regionale Edotto) che ne giustifichi la scelta in deroga, all'utilizzo di altro farmaco a

basso costo tra quelli posizionati al secondo o al terzo posto nella graduatoria dei vincitori dell'accordo quadro regionale.

La stessa DGR prevede altresì il potenziamento delle azioni di monitoraggio da parte degli enti pubblici del Sistema Sanitario Regionale, anche tramite l'utilizzo di reportistica specifica implementata nel sistema informativo regionale Edotto.

Infine, allo scopo di ottemperare alle disposizioni di cui alla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), che prevedono la registrazione delle prescrizioni di GH sul Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), disponibile su piattaforma web-based dell'Istituto Superiore di Sanità, il modello di piano terapeutico informatizzato e implementato nel sistema Edotto prevede che, all'atto della prescrizione da parte del medico specialista operante in un Centro autorizzato dalla regione, venga registrato anche il codice numerico (campo obbligatorio) rilasciato dalla piattaforma del RNAOC al fine di certificarne la registrazione della prescrizione anche su tale piattaforma, che in assenza del codice ID del Registro, non permette la prescrizione.

Dall'analisi dei dati relativi alle prescrizioni informatizzate di somatropina riferibili all'anno 2019 è stato possibile rilevare che i pazienti trattati con GH sono risultati pari a 1.315 (Figura 1), di cui 928 (pari al 70% circa) in età pediatrica (0-14 anni).

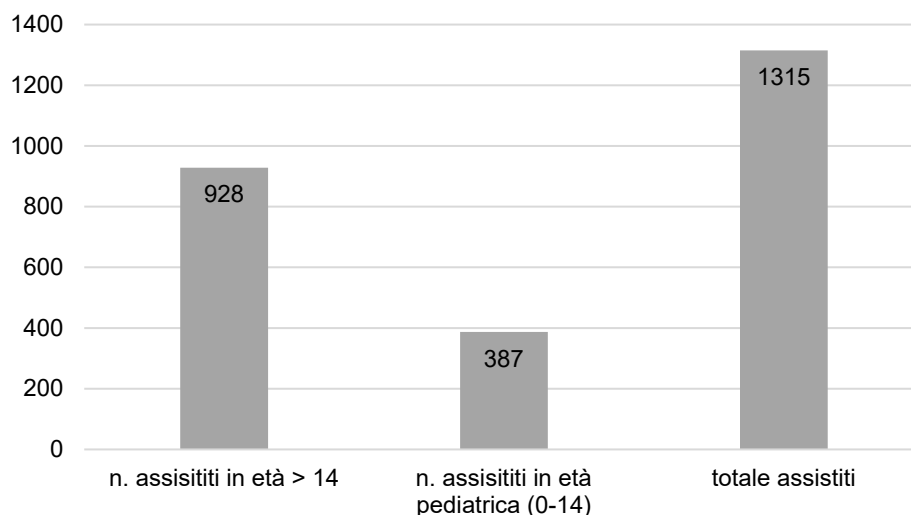


Figura 1. Numero di assistiti in trattamento con somatropina nel 2019 e distribuzione per età

Nel corso del 2019, sono stati emessi in totale 3.018 piani terapeutici relativi a trattamenti farmacologici a base di somatropina, di cui 2.411 (pari al 80% circa) redatti in maniera informatizzata sul sistema informativo regionale Edotto e 607 (pari al 20 % circa) redatti in maniera cartacea (Figura 2).

Il raggiungimento di tale elevato grado di informatizzazione delle prescrizioni farmacologiche a base di GH nel corso del 2019, di concerto con l'aggiudicazione della gara centralizzata in accordo quadro sulla somatropina da parte del Soggetto Aggregatore InnovaPuglia e l'implementazione, sul sistema informativo regionale Edotto, di specifici cruscotti dedicati al monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva, ha consentito il rafforzamento delle azioni di governo a livello regionale, portando a una riduzione della spesa farmaceutica relativa a tali medicinali, pari a circa a 500.000 euro rispetto al 2018.

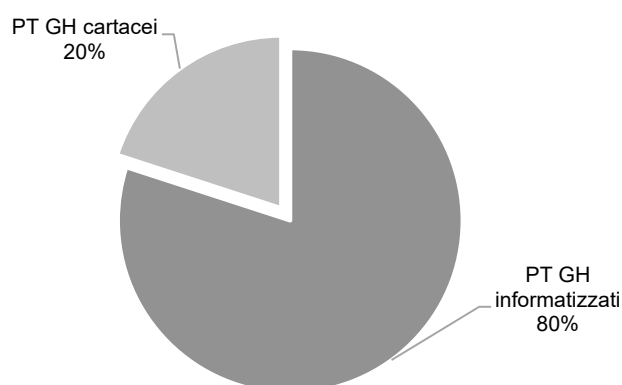


Figura 2. Grado di informatizzazione dei piani terapeutici GH nel 2019

Tali azioni hanno consentito, pertanto, una riqualificazione della spesa regionale per il GH e un incremento dell'appropriatezza prescrittiva, incentivando l'utilizzo dei farmaci a base di somatotropina a minor costo (passati dal 21% nel 2018, al 44% nel 2019), inseriti nella graduatoria dei vincitori dell'accordo quadro regionale aggiudicato dal Soggetto Aggregatore InnovaPuglia e determinando, contestualmente, una graduale riduzione del ricorso ai farmaci a base del medesimo principio attivo a maggior costo (passati dal 79% nel 2018, al 56% nel 2019), non aggiudicati nella gara regionale (Figure 3-4).

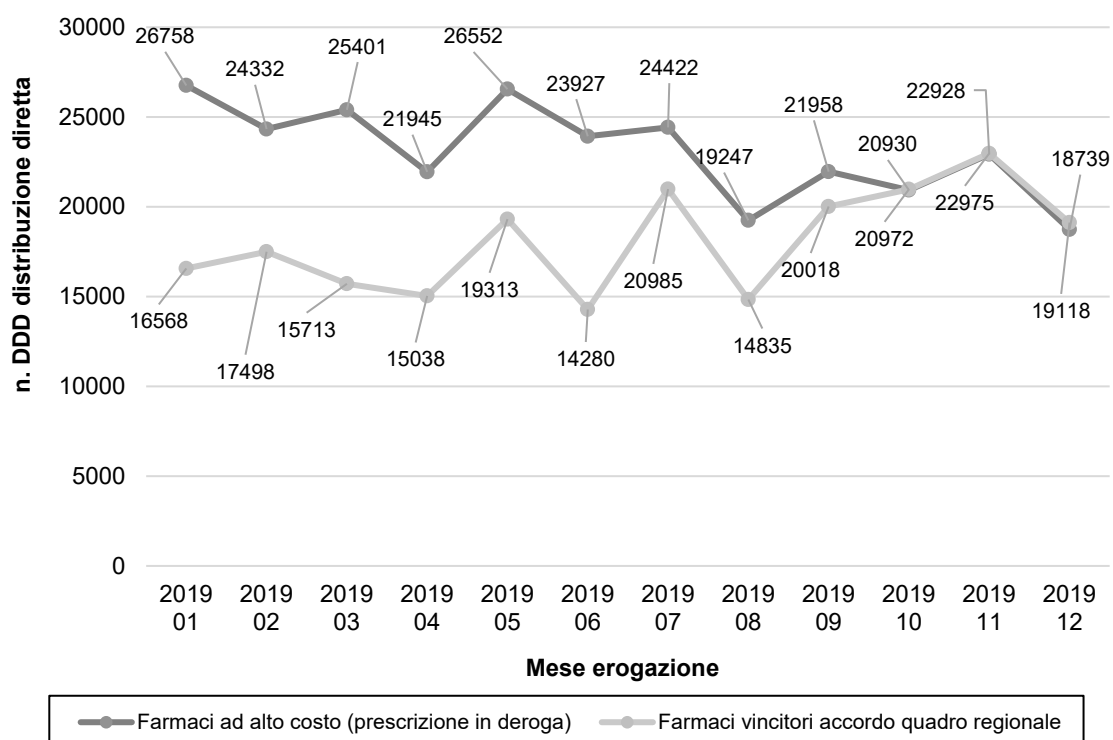


Figura 3. Totale somatotropina: andamento mensile DDD

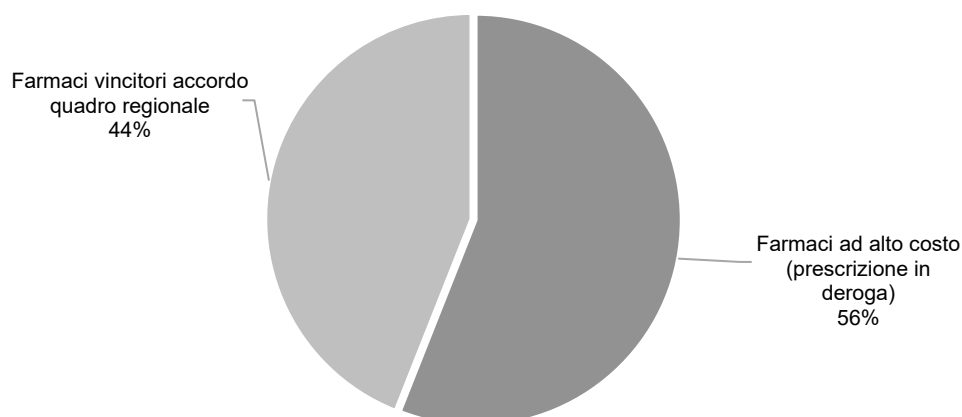


Figura 4. Totale somatotropina - DDD

Attività autorizzativa

Con riferimento all'attività autorizzativa da effettuarsi da parte della Commissione Regionale GH sulle prescrizioni *off-label* di somatotropina, in linea con le previsioni di cui alla Nota AIFA 39, le specifiche sono state dettagliate nel Regolamento sulle nuove modalità di funzionamento della stessa Commissione Regionale GH, di cui alla citata DD 77/2019 (3) del Dipartimento per la Salute Regionale.

Con la stessa DD, inoltre, è stato approvato il documento regionale di indirizzo per i Centri autorizzati alla prescrizione di GH per la formulazione delle richieste di utilizzo *off-label* con ormone della crescita da sottoporre alla valutazione della Commissione Regionale GH. Sulla base di tale documento è stata altresì predisposta apposita scheda di monitoraggio per la richiesta di utilizzo *off-label* di somatotropina, in fase di implementazione, nel sistema informativo regionale Edotto, per la gestione informatizzata delle fasi di richiesta e autorizzazione all'utilizzo.

Con riferimento a tale attività, si evidenzia che nel corso dell'anno 2019, risultano pervenute in totale, da parte dei Centri regionali autorizzati alla prescrizione di GH 6 richieste: per 5 richieste è stato espresso parere positivo al trattamento con GH, prescrivendo un successivo monitoraggio, e soltanto per una richiesta la Commissione ha espresso parere negativo.

Bibliografia

1. Regione Puglia. Delibera di Giunta Regionale 1056/2018. DGR 2625/2009 e 39/2010 – Definizione nuovo assetto organizzativo Commissione Regionale GH. Integrazione della DGR 984/2016 Commissione Tecnica Regionale farmaci. Nomina nuovi componenti. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* 88 del 3 luglio 2018.
2. Regione Puglia. DGR 2625 del 28 dicembre 2009. Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della

crescita GH e realizzazione registro regionale dell'ormone somatotropo. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* 15 del 25 gennaio 2010.

3. Regione Puglia. Dipartimento per la Salute Regionale. Determina Dirigenziale 77 del 06 maggio 2019. DGR 2625/2009 e s.m.i. e DGR 1056/2018. Approvazione delle modalità di funzionamento della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita GH.
4. Regione Puglia. Delibera di Giunta Regionale 216 del 26 febbraio 2014. Interventi in materia farmaceutica ai fini del contenimento della spesa e della appropriatezza prescrittiva dei farmaci biotecnologici. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* 41 del 25 marzo 2014.
5. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale 276 del 15 febbraio 2019. Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva sui farmaci biotecnologici ad alto costo a base di Somatropina. *Bollettino Ufficiale della Regione Puglia* 30 del 18 marzo 2019.

REGIONE SARDEGNA

Paolo Carta (a), Enrico Serra (b), Stefano Ledda (b), Donatella Garau (b)

(a) Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari

(b) Assessorato Igiene Sanità e Assistenza Sociale, Regione Sardegna, Cagliari

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone* o ormone somatotropo), prevista dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (1), rispetto alla sua composizione originaria, riportata nella Determinazione 375/2008 (2), è stata modificata più volte secondo quanto riportato nelle Determinazioni 185/2012 (3) e 228/2013 (4).

A seguito della revisione della Nota AIFA 39 (5), l'attività della Commissione si è notevolmente contratta.

A seguito della Legge Regionale 23/2014 (6) e della Legge Regionale 17/2016 (7) che hanno avviato un riassetto istituzionale e organizzativo delle aziende sanitarie della Regione Sardegna, la Commissione GH si impegna a rimodulare i Centri prescrittori accreditati. Nel 2019 i Centri regionali sono invariati rispetto all'anno precedente e risulta cambiato il supervisore del Centro della Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari. Di seguito i Centri con i corrispettivi supervisori:

Tabella 1. Centri autorizzati alla prescrizione di GH della Regione Sardegna

Azienda Sanitaria	Ospedale/Struttura	Centro/UO	Clinico Supervisore
AOU di Sassari	Cliniche San Pietro	SC di Endocrinologia, Malattie della Nutrizione e del Ricambio	Mario Palermo
AOU di Sassari	Cliniche San Pietro	Ambulatorio di Endocrinologia della Clinica Medica	Alessandro Delitala
AOU di Cagliari	PO Casula	SC Endocrinologia	Andrea Loviselli
AO Brotzu	PO Cao	UO di Endocrinologia pediatrica	Sandro Loche-Lampis
ATS-ASSL di Cagliari	Cittadella Salute	Servizio di Endocrinologia	Guido Almerighi

ASSL: Aree Socio Sanitarie Locali; **ATS:** Azienda per la Tutela della Salute; **AO:** Azienda Ospedaliera; **AOU:** Azienda Ospedaliera Universitaria; **PO:** Presidio Ospedaliero; **SC:** Struttura Complessa; **UO:** Unità Operativa.

La Commissione GH prosegue la sua attività di monitoraggio dei consumi e dell'appropriatezza d'uso dei medicinali a base di somatotropina. A tal fine si è provveduto a valutare come varia la percentuale di utilizzo dei medicinali biosimilari rispetto ai medicinali *originator*.

Nell'ambito di tale analisi di confronto dei dati di spesa di somatotropina tra il 2018 e il 2019 si osserva una tendenza alla prescrizione di somatotropina biosimilare rispetto all'*originator* (Figura 1). Il confronto mostra uno spostamento della spesa dall'*originator* al biosimilare con un incremento verso quest'ultimo del 104% e una corrispettiva riduzione della spesa per l'*originator* del 68%.

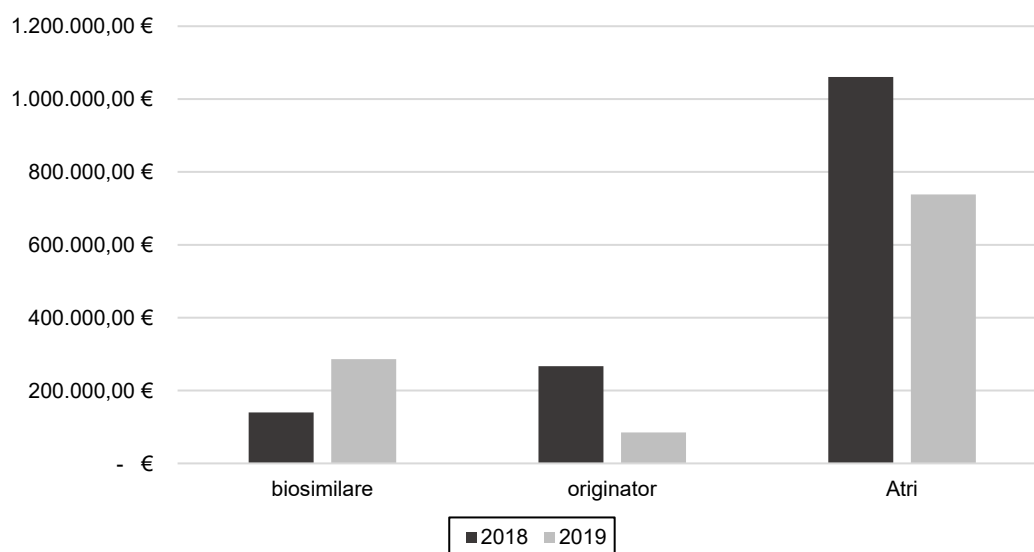


Figura 1. Confronto del dato di spesa 2018-2019

Il dato riportato in Figura 1 viene confermato nei primi 5 mesi del 2020, dove si osserva un ulteriore spostamento della spesa verso il biosimilare con un aumento percentuale del 57% e una riduzione della spesa per l'*originator* del 18% (vedi Figura 2).

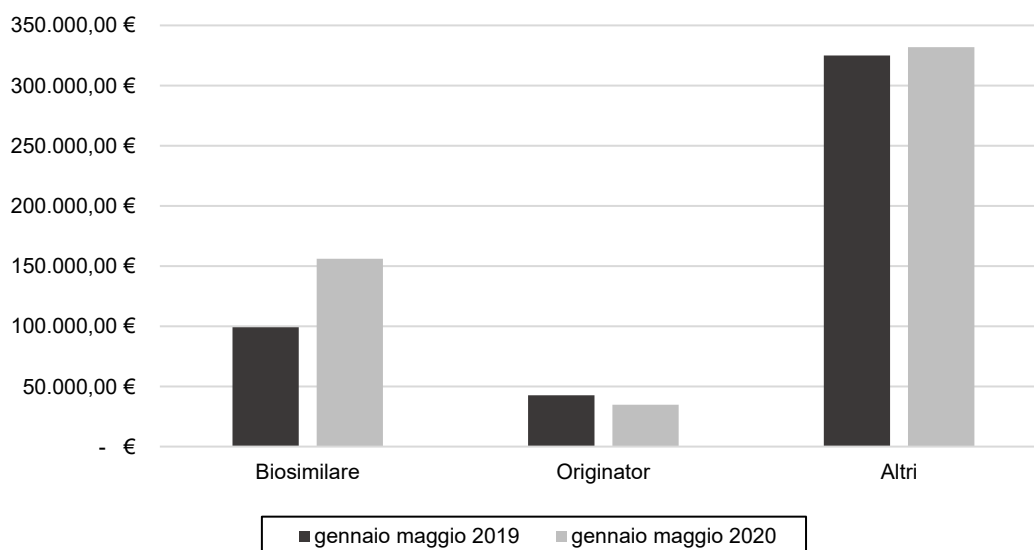


Figura 2. Confronto del dato di spesa relativo al periodo gennaio-maggio 2019-2020

Bibliografia

1. Italia. 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* 270 del 18 novembre 2010.
2. Regione Sardegna. Direzione Generale della Sanità. Servizio Assistenza Distrettuale e Ospedaliera e Osservatorio Epidemiologico Determinazione 375 del 11 giugno 2008. Costituzione della Commissione Regionale prevista dalla nota AIFA 39 “Ormone della crescita” (somatropina).
3. Regione Sardegna. Assessorato dell’Igiene e Sanità e dell’Assistenza Sociale. Direzione Generale della Sanità. Determinazione 185 del 11 febbraio 2012. Revisione della Commissione Regionale prevista dalla nota AIFA 39 Ormone della Crescita/Somatotropina.
4. Regione Sardegna. Assessorato dell’Igiene e Sanità e dell’Assistenza Sociale. Direzione Generale della Sanità. Determinazione 228 del 21 marzo 2013. Revisione della Commissione Regionale prevista dalla nota AIFA 39 Ormone della Crescita “Somatotropina”
5. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 154 del 5 luglio 2014.
6. Regione Sardegna. Legge Regionale del 17 novembre 2014, 23. Norme urgenti per la riforma del sistema sanitario regionale. Modifiche alle leggi regionali 23 del 2005, 10 del 2006 e 21 del 2012. *Bollettino Ufficiale della Regione Sardegna* 55 del 20 novembre 2014.
7. Regione Sardegna. Legge Regionale 17 del 27 luglio 2016. Istituzione dell’Azienda per la tutela della salute (ATS) e disposizioni di adeguamento dell’assetto istituzionale e organizzativo del servizio sanitario regionale. Modifiche alla Legge Regionale 28 luglio 2006, 10 (Tutela della salute e riordino del servizio sanitario della Sardegna. Abrogazione della legge regionale 5 del 26 gennaio 1995) e alla legge regionale 17 novembre 2014, 23 (Norme urgenti per la riforma del sistema sanitario regionale). *Bollettino Ufficiale della Regione Sardegna – Parte I e II* 37 del 11 agosto 2016.

REGIONE SICILIA

Claudia Minore, Claudia La Cavera, Pasquale Cananzi
*Dipartimento Pianificazione Strategica, Assessorato Regionale della Salute della Regione Siciliana,
Palermo*

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone* o ormone della crescita), istituita con DA 1532/2009, è composta da un componente interno all'Assessorato Regionale della Salute che ricopre il ruolo di Presidente e da quattro componenti identificati tra i clinici presenti in Regione (1).

Il DA 42/2020 ha modificato la composizione della Commissione Regionale.

Attività valutativa

Con il DDG 588/2018, la Regione Sicilia ha provveduto all'aggiornamento dei Centri e dei clinici abilitati alla prescrizione dei medicinali a base di GH (2); si è reso altresì necessario aggiornare i supervisori dei Centri prescrittori.

Al fine di consentire la sorveglianza epidemiologica e lo stretto monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva delle terapie a base di GH, anche nell'anno 2019 è stata ribadita a tutti i prescrittori l'obbligo della registrazione dei pazienti nel Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita.

In Sicilia i medicinali a base di GH sono distribuiti tramite le farmacie territoriali delle aziende sanitarie provinciali in forma diretta (3).

Attività autorizzativa

La valutazione delle istanze, come negli anni precedenti, avviene tramite scambio di e-mail tra i componenti della Commissione GH, garantendo in tal modo un tempestivo rilascio del parere.

Come stabilito nel corso del 2016, la Commissione Regionale valuta, ed eventualmente autorizza, le sole prescrizioni di GH effettuate dai Centri autorizzati, per indicazioni al di fuori della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco e per eventuali ulteriori utilizzi che prevedano il parere della Commissione Regionale.

Nel corso dell'anno 2019 sono pervenute due istanze da sottoporre alla valutazione della Commissione GH, relative a richieste di proseguo di terapia con ormone della crescita per sindrome di Noonan.

Bibliografia

1. Regione Sicilia. Decreto assessoriale 1532 del 29 luglio 2009. Costituzione della commissione regionale dell'ormone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana* 41- Parte I - del 4 settembre 2009.

2. Regione Sicilia. Decreto Dirigente Generale 588 del 13 aprile 2018. Aggiornamento dei Centri e dei Clinici abilitati alla prescrizione dei medicinali a base di ormone della crescita. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana - Parte I* - 20 del 04 maggio 2018.
3. Regione Sicilia. Decreto Assessoriale 1857 del 26 settembre 2017. Approvazione dell'Accordo per la Distribuzione Per Conto dei farmaci di cui al PHT. *Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana - Parte I* - 44 del 20 ottobre 2017.

REGIONE TOSCANA

Maria Laura De Feo (a), Rosetta Pansino (b)

(a) *Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Diabetologia-Endocrinologia ASL Toscana Centro (ex ASL11 Empoli)*

(b) *Settore Politiche del Farmaco e Dispositivi Regione Toscana*

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH o ormone somatotropo) è stata aggiornata con decreto 6068/2018 (1) e risulta così costituita:

- Prof. Diego Peroni, Direttore Unità Operativa di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana;
- Prof. Maurizio De Martino, Ordinario di Pediatria Generale e Specialistica dell'Università di Firenze, Direttore della Clinica Pediatrica 1, Ospedale Pediatrico Meyer Firenze;
- Dott.ssa Rossella Nassi, Direttore Unità Operativa Complessa (UOC) Medicina Interna Valtiberina Direttore f.f. UOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria Locale (ASL) Toscana Sud-Est (ex ASL 8 Arezzo);
- Dott.ssa Maria Laura De Feo, Direttore Unità Operativa Semplice Dipartimentale di Diabetologia-Endocrinologia ASL Toscana Centro (ex ASL11 Empoli);
- Dott. Daniele Barbaro, Responsabile Sezione Autonoma Aziendale Endocrinologia ASL Toscana Nord-Ovest (ex ASL 6 Livorno);
- Prof. Salvatore Grosso Direttore dell'UOC Pediatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese.

Tale Commissione è rimasta valida per tutto il 2019.

Attività valutativa

Sono tuttora validi i criteri e le modalità per la valutazione dei Centri di riferimento abilitati alla prescrizione dell'ormone somatotropo e i requisiti minimi per la loro individuazione, come definiti dalla Commissione Regionale. I Centri autorizzati alla prescrizione del GH nella Regione Toscana con Delibera 1404/2017 (2) sono 9, con 17 Unità Operative. Tali criteri sono conformi alle indicazioni espresse successivamente nel documento congiunto del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita elaborato dalle Società scientifiche coinvolte nella tematica del trattamento con ormone della crescita insieme all'Istituto Superiore di Sanità (3).

Attività autorizzativa

Nell'anno 2019 la Commissione Regionale GH si è riunita tre volte per valutare 35 casi clinici di cui 13 richieste di prima autorizzazione al trattamento e 22 richieste di rinnovo. 5 richieste di prima autorizzazione al trattamento hanno ricevuto parere negativo.

PROVINCIA AUTONOMA DI TRENTO

Riccardo Roni (a), Andrea Polverino (a), Vittoria Cauvin (b), Maria Enrica Cecchini (c)

(a) Servizio farmaceutico Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento, Trento

(b) Unità Operativa di Pediatria, Ospedale Santa Chiara di Trento, Trento

(c) Unità Operativa di Medicina, Ospedale Santa Chiara di Trento, Trento

La Commissione Provinciale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo) è stata istituita dalla provincia autonoma (PA) di Trento con DGP 101/2014 (1) e risulta così composta:

- Dott. Riccardo Roni, direttore del Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica con funzioni di coordinatore;
- Dott.ssa Vittoria Cauvin, unità operativa di pediatria Ospedale Santa Chiara di Trento, per gli utilizzi di GH in ambito pediatrico;
- Dott.ssa Enrica Cecchini, unità operativa di medicina Ospedale Santa Chiara di Trento, per gli utilizzi di GH negli adulti.

Attività valutativa

La principale attività della Commissione consiste nella valutazione della prescrizione dell'ormone della crescita ai cittadini della PA di Trento tramite i Piani Terapeutici (PT) pervenuti al servizio sia dai Centri prescrittori provinciali che extra-provinciali.

La raccolta dei dati farmaco-epidemiologici avviene per mezzo di un *template* adottato dall'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS) già nel 2014 e diffuso a tutte le strutture territoriali autorizzate alla diagnosi e al rilascio del piano terapeutico. Quest'ultimo consente di verificare immediatamente per quale condizione clinica, tra quelle contenute nel testo della Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (2), il paziente è posto in trattamento.

Per il 2019, oltre ai dati epidemiologici, sono stati rilevati i consumi dei farmaci acquistati in gara secondo le modalità dell'accordo quadro interregionale stipulato secondo l'art.1 comma 407 legge 232/2016 (3).

In base a esso, le aziende sanitarie hanno la possibilità di proporre ai prescrittori, come vincitrice di gara, tre diverse specialità medicinali tra quelle partecipanti, anche se una sola di esse a prezzo più basso, al fine di ridurre gli *switch* terapeutici e di consentire l'utilizzo sia dei farmaci dichiarati offerenti, perché riservati alla prosecuzione delle terapie in atto, che di quelli non partecipanti all'accordo, quindi fuori gara, per motivate ragioni cliniche.

Dalle elaborazioni epidemiologiche risulta che sono stati trattati 125 pazienti vs. 127 del 2018.

Di questi 71 sono stati seguiti a Trento, 31 a Bolzano e i restanti 23 in altri Centri regionali.

Il 43% dei pazienti è seguito in Centri extra-provinciali.

Tra le diagnosi più frequenti si segnalano 91 casi di deficit di GH definiti da parametri clinici e di laboratorio, 11 casi di panipopituitarismo, 9 di ipopituitarismo, 3 di sindrome di Turner, 4 di sindrome di Prader Willi, 1 di SGA e 1 caso di sindrome di Leri-Weill.

Inoltre, 6 pazienti seguiti a Trento hanno portato a termine la terapia per raggiungimento della statura definitiva.

In relazione alle procedure di acquisto, utilizzando come unità di misura la DDD (*defined daily dose*), i consumi si sono distribuiti secondo le seguenti percentuali: 46% vincitori (V+V1), 46% offerenti (O) e 8% fuori gara (N).

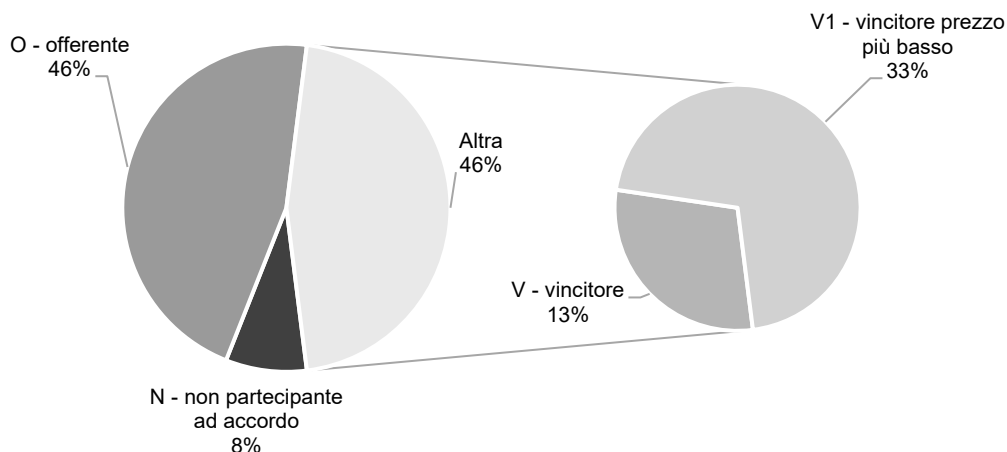


Figura 1. Distribuzione dei consumi di somatotropina in base alle procedure di acquisto

Il 46 % del consumo del vincitore per il 32% (V1) è rappresentato dal medicinale a prezzo più basso di gara ed è stato prescritto a 43 pazienti di cui 34 seguiti a Trento.

Il consumo fuori gara (N) -8% è dovuto a pazienti particolari (agofobici) per i quali non esiste una specialità che possa rappresentare un'efficace alternativa terapeutica.

L'erogazione di somatotropina avviene tramite distribuzione diretta, in confezione ospedaliera, sia da parte delle strutture ospedaliere, dopo visita ambulatoriale, che tramite la distribuzione per conto, nel 2019 il 76% delle DDD è stato erogato tramite il canale della distribuzione "per conto" di APSS dalle farmacie pubbliche e private del territorio, mentre il restante 24% dalle unità operative di Farmacia degli Ospedali di Trento e di Rovereto.

Attività autorizzativa

La Commissione ha valutato il caso di un paziente pediatrico di 12 anni di età con una statura < -3DS, ipoplasia sellare e normale secrezione di GH e indagine in corso su funzionalità del gene SHOX.

È stato, quindi, come da Nota AIFA vigente, autorizzato un trattamento annuale con il farmaco meno costoso a dosaggio compreso nei 50mcg/Kg/die.

Il prescrittore che ha segnalato e che seguirà il caso, invierà con cadenza quadrimestrale una breve relazione sull'efficacia della terapia e si è impegnato a fornire l'esito dell'esame genetico sulla funzionalità del gene SHOX, già richiesto al momento della riunione, in modo da completare il quadro clinico.

Bibliografia

1. Provincia Autonoma di Trento. Deliberazione della Giunta Provinciale 101 del 03 febbraio 2014. Istituzione della commissione provinciale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH ai sensi della Nota 39, 29 luglio 2010.
2. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 154 del 5 luglio 2014.
3. Provincia Autonoma di Trento. Legge 232 del 11 dicembre 2016. Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2017 e bilancio pluriennale per il triennio 2017-2019. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 297 del 21 dicembre 2016 - Supplemento Ordinario 57.

REGIONE UMBRIA

Mariangela Rossi

Sezione Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica, Regione Umbria, Perugia

Nel corso del 2019 la Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*), costituita con DD 10166/2009 e s.m.i., non ha modificato la sua composizione. Fanno parte della Commissione Regionale:

- il Dirigente del Servizio Programmazione socio-sanitaria dell'assistenza distrettuale della Regione, con funzioni di Coordinatore;
- il Responsabile della Sezione Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica della Regione;
- i Medici Specialisti appartenenti ai Centri prescrittori autorizzati dalla Regione (quattro nelle Aziende Ospedaliere di Perugia e di Terni, due nelle Aziende USL (Unità Sanitaria Locale) Umbria 1 e USL Umbria 2);
- 2 rappresentanti della pediatria di libera scelta.

Nell'anno 2019 la Commissione Regionale GH si è riunita una sola volta per esaminare una richiesta di trattamento riferibile a caso di bassa statura idiopatica.

Sono, inoltre, state autorizzate 3 richieste di rinnovo di autorizzazioni già concesse. Si precisa che nel caso delle richieste di rinnovo delle autorizzazioni, la Commissione ha deciso che il parere possa essere reso tramite scambio di e-mail senza necessità di riunirsi in apposita riunione; la Commissione viene, comunque, riunita in caso di pareri discordanti.

REGIONE VALLE D'AOSTA

Alessandra Caci (a), Jacopo Luboz (b), Emma Lillaz (c)

(a) Assessorato sanità, salute e politiche sociali - Regione autonoma Valle d'Aosta, Aosta

(b) Struttura Complessa Farmacia, Azienda USL Regione autonoma Valle d'Aosta, Aosta

(c) Struttura Complessa Medicina Interna, Azienda USL Valle d'Aosta, Aosta

Nella Regione autonoma Valle d'Aosta, tenendo conto sia del fatto che il territorio di competenza dell'unica Azienda USL (Unità Sanitaria Locale) (con un unico presidio ospedaliero) coincide con quello della Regione, sia del numero esiguo dei casi in trattamento, non si è ritenuto opportuno istituire una Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (*Growth Hormone*, ormone della crescita o ormone somatotropo).

La struttura complessa "Medicina Interna" avente attività ambulatoriale specifica in Endocrinologia e la struttura complessa "Pediatria" sono state individuate quali Centri prescrittori dell'ormone della crescita.

La prescrizione del GH avviene secondo le limitazioni cliniche previste dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (1), sulla base di un piano terapeutico redatto dalle suddette strutture complesse. Il piano terapeutico è generato mediante un software dedicato, accessibile anche alla struttura complessa "Farmacia" e stampato in duplice copia, di cui una per il medico di medicina generale.

Con riferimento alle modalità di valutazione delle prescrizioni di cui trattasi, nell'ambito dell'attività svolta dall'Azienda USL Valle d'Aosta sono effettuati *audit* a campione sui piani terapeutici, i cui esiti sono trasmessi all'Assessorato competente.

L'atto di autorizzazione dei Centri è il provvedimento dirigenziale 5350 del 17/09/2019 (2).

Modalità distributive dell'ormone della crescita

Attualmente in Valle d'Aosta, l'ormone somatotropo viene distribuito in Distribuzione per Conto, sulla base di un accordo tra la Regione Autonoma Valle d'Aosta, Federfarma, Assofarm e Azienda USL Valle d'Aosta (3).

Nella deliberazione è stabilito che nel caso in cui il medico documenti che l'assistito non può essere utilmente trattato con un medicinale aggiudicatario della fornitura, per intolleranza al medesimo o per una sua manifesta inefficacia, l'Azienda USL ha facoltà, previa valutazione della congruità della documentazione presentata, di provvedere alla fornitura di altro medicinale equivalente secondo una diversa soluzione organizzativa. L'Accordo ha validità triennale.

Accordi per DPC/DD dei farmaci di cui al PHT

Per l'acquisto del farmaco, la struttura complessa "Farmacia" dell'Azienda USL fa riferimento alle procedure di gara espletate dalla Società di Committenza di Regione Piemonte.

Atti di indirizzo per la prescrizione dell'originator o del biosimilare

L'Azienda USL promuove attivamente la prescrizione del biosimilare e ha regolamentato, riconducendola a circostanze eccezionali, la prescrizione del medicinale *originator*.

Bibliografia

1. Italia. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* 154 del 5 luglio 2014.

2. Regione Autonoma Valle d'Aosta. Assessorato sanità, salute e politiche sociali. Provvedimento dirigenziale 5350 del 17 settembre 2019 recante "Approvazione dell'elenco aggiornato dei medicinali per i quali l'acquisizione a carico del Servizio sanitario regionale è subordinata alla formulazione di un piano terapeutico con individuazione dei centri prescrittori ai sensi della Legge 425 del 8 agosto 1996".
3. Regione Autonoma Valle d'Aosta. Deliberazione della Giunta Regionale 1679 del 28 dicembre 2018 "Recepimento dell'Accordo triennale per la distribuzione di medicinali in regime di distribuzione per conto tra la Regione autonoma Valle d'Aosta, Federfarma Valle d'Aosta, Assofarm Valle d'Aosta e l'Azienda USL Valle d'Aosta. *Bollettino Ufficiale della Regione Autonoma Valle d'Aosta* 4 del 22 gennaio 2019.

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.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di dicembre 2020, 7° Suppl.*

*Stampato in proprio
Servizio Comunicazione Scientifica – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, dicembre 2020