

# **ANALISI DEI DATI CLINICI RELATIVI ALLE SEGNALAZIONI DI TERAPIA CON SOMATROPINA ALLA PIATTAFORMA WEB DEL REGISTRO NAZIONALE DEGLI ASSUNTORI DELL'ORMONE DELLA CRESCITA**

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

Il Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC) è previsto dalla Nota 39 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) allo scopo di monitorare l'appropriatezza prescrittiva del trattamento con ormone della crescita (somatropina, *Growth Hormone*, GH, o *recombinant* GH, rGH) in Italia e, come tale, è stato inserito nel DPCM del 3 marzo 2017 che regola i sistemi di sorveglianza disposti dalla Presidenza del Consiglio dei Ministri (1-6).

Dal 2011 è attivo il registro informatizzato, basato su una piattaforma web (RNAOC web), studiata al fine di consentire l'invio online delle segnalazioni di terapia con rGH e, in particolare, dei dati clinici dei pazienti in trattamento, al fine di soddisfare i criteri diagnostici richiesti dalla Nota AIFA 39 per le attività di farmacovigilanza (7). 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**

La segnalazione di terapia con rGH al RNAOC web avviene a opera del clinico (accreditato presso la piattaforma web con il profilo di "Utente") che opera presso l'Unità Operativa (UO) del Centro regionale autorizzato alla diagnosi e alla prescrizione dell'ormone della crescita: in occasione della visita al paziente, il medico inserisce i dati del soggetto in trattamento, compilando la "scheda paziente" e registrandone i dati anagrafici se si tratta di un nuovo paziente, oppure apre una nuova "scheda visita" e inserisce i dati clinici aggiornati se si tratta di follow-up di un paziente già precedentemente registrato.

Affinché una scheda visita possa essere conteggiata e considerata effettivamente tra le segnalazioni di terapia nel database del registro RNAOC, è necessario che questa venga "spedita" al momento della sua conclusione e la sua "spedizione" è possibile solo se vengono compilati tutti i campi "obbligatori", resi tali dal sistema in base ai criteri della Nota AIFA 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 che siano state 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. Due casi rendono 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

Le diagnosi relative alle segnalazioni pervenute sino al 31 dicembre 2020 sono state analizzate in relazione alle fasce d'età, al genere e a quanto previsto dalla Nota 39.

I soggetti segnalati alla piattaforma sono in totale 8271, 4807 maschi e 3464 femmine. Per 16 segnalazioni (10 F e 6 M) manca l'informazione relativa alla diagnosi (indicati come *No info*) (Tabella 1).

Secondo quanto emerge dai dati inseriti nel database del registro, l'84,26% delle segnalazioni raccolte ricade nella fascia dell'età evolutiva, considerando il totale delle segnalazioni per le quali la diagnosi è indicata (Tabella 1). Come già osservato negli anni precedenti, la maggioranza dei soggetti trattati corrisponde a pazienti in età evolutiva di genere maschile.

Il totale dei pazienti trattati in età pediatrica, includendo, cioè, i soggetti nei primi 2 anni di vita e in età evolutiva, corrisponde all'84,86% e, se includiamo anche i soggetti con diagnosi in età di transizione, prevalentemente soggetti pediatrici, la percentuale sale al 87,05%.

**Tabella 1. Segnalazioni suddivise per fasce d'età e genere**

Fasce d'età	F	M	Totale
Primi due anni di vita	24	25	49
Età evolutiva	2901	4055	6956
Età di transizione	83	98	181
Età adulta	446	623	1069
<i>No info</i>	10	6	16
<b>Totale</b>	<b>3464</b>	<b>4807</b>	<b>8271</b>

La sottoscheda obbligatoria "Diagnosi" consente di selezionare l'informazione relativa alle diagnosi in base a quanto previsto dalla Nota AIFA 39 in corrispondenza con la versione della Nota stessa al momento della diagnosi. Considerando, quindi, gli aggiornamenti della Nota dal 2004 in poi, le diagnosi sono state riunite in gruppi omogenei, includendo tutte le diagnosi previste fino all'aggiornamento del 2020 (Tabella 2).

La bassa statura da deficit di GH (*Growth Hormone Deficiency*, GHD) in età evolutiva rappresenta la maggior parte delle diagnosi segnalate nella piattaforma del RNAOC, costituendo il 69,15% delle diagnosi totali registrate, con una prevalenza dei soggetti di genere maschile.

Nell'età di transizione le diagnosi più frequenti sono state il panipopituitarismo, che include la sindrome di Prader-Willi, e il GHD diagnosticato come risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina. Nell'età di transizione non si osservano differenze di genere tranne una prevalenza del genere maschile nel caso di GHD con GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina.

**Tabella 2. Diagnosi secondo Nota AIFA 39 suddivise per genere, segnalate alla piattaforma web RNAOC fino a dicembre 2020**

Fascia d'età	Diagnosi secondo NOTA AIFA 39	F	M	Totale
Primi due anni di vita	Periodo neonatale (entro il primo mese di vita)		1	1
	decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	22	22	44
Età evolutiva	Bassa statura da deficit di GH	2168	3540	5708
	PWS geneticamente dimostrata	60	56	116
	SGA	250	262	512
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	15	36	51
	Sindrome di Turner geneticamente determinata	280		280
	Alterata funzione del gene SHOX	48	50	98
Età di transizione	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	17	12	29
	Panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	33	31	64
	Risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica -ITT	7	10	17
	Risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	24	41	65
Età adulta	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	169	243	412
	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	272	373	645
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	2	2	4
Fuori Nota 39	Primi 2 anni di vita	2	2	4
	Età Evolutiva	80	111	191
	Età di Transizione	2	4	6
	Età Adulta	3	5	8
No info		10	6	16
<b>Totale</b>		<b>3464</b>	<b>4807</b>	<b>8271</b>

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

Le diagnosi di GHD in età adulta corrispondono al 12,85% del totale (n. 1061 su 8255) e al 12,95% con i “fuori nota” (n.1069 su 8255) e sono prevalentemente legate a ipopituitarismo non chirurgico.

I soggetti adulti trattati per il deficit di GH non dovuto a ipofisectomia rappresentano circa 1/10 dei soggetti con GHD delle altre tre fasce d'età (età evolutiva, primi due anni di vita ed età di transizione) e questo dato non è in linea con i dati di letteratura che mostrano che circa 1/3 dei GHD dell'età pediatrica permangono nell'età adulta (i cosiddetti *child-onset*), mentre i GHD acquisiti in età adulta sono classificati come *adult-onset* (8, 9). La nostra ipotesi è che i dati relativi al trattamento con somatropina negli adulti risentano di una ridotta segnalazione di prescrizioni da parte delle UO oppure a un mancato accreditamento delle UO stesse. I dati mancanti (*No info* n. 16) restano numericamente identici alla elaborazione degli anni precedenti, confermando che

si tratta di pazienti “storici”, soggetti per i quali la normativa dell’epoca non prevedeva le diagnosi attuali, per cui non sono stati inseriti in queste elaborazioni.

Abbiamo analizzato anche l’andamento delle prescrizioni di terapia per fasce d’età registrato negli ultimi 6 anni, dal 2015 al 2020, periodo durante il quale il numero di segnalazioni ha un andamento costante.

Le prescrizioni per ciascuna fascia d’età si mantengono costanti nei sei anni considerati e le prescrizioni per le diagnosi dell’età evolutiva si confermano rappresentare la percentuale maggiore in ogni anno, con un andamento in lieve crescita. Nello stesso periodo le prescrizioni per le diagnosi dell’età adulta mostrano un trend in lieve diminuzione (Figura 1).

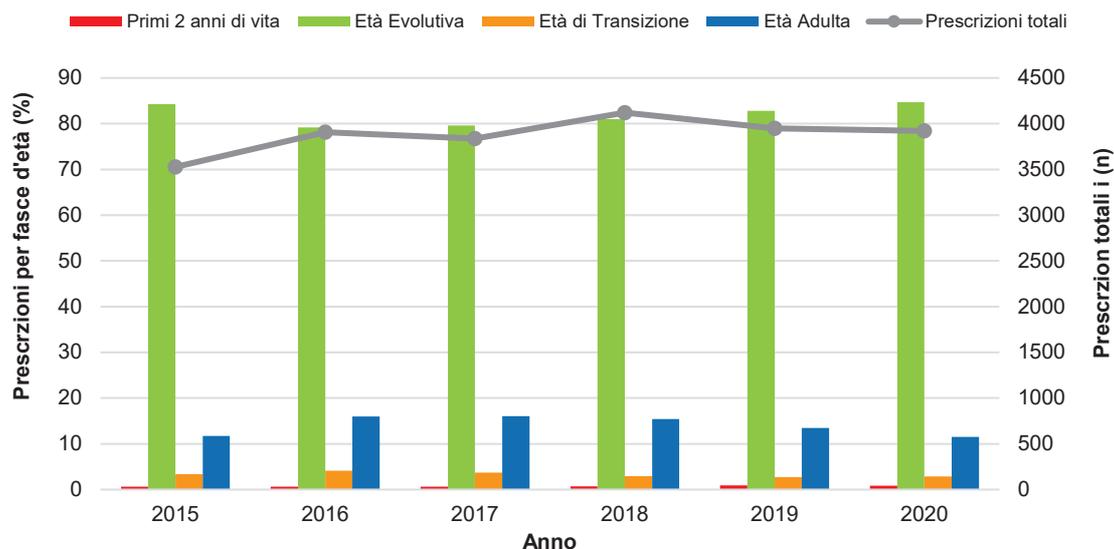


Figura 1. Prescrizioni di terapia con somatropina per fasce d’età negli anni 2015-2020 (la linea rappresenta il totale delle prescrizioni di terapia con somatropina)

## Terapia

Le segnalazioni di terapia con somatropina provenienti dalle Regioni dei Centri prescrittori/Unità Operative (UO) sono state elaborate in termini di prescrizioni registrate alla prima visita e nelle visite successive di follow-up. A dicembre 2020, risultavano 8066 prescrizioni totali inserite alla prima visita e 26249 visite di follow-up (Tabella 3).

Le informazioni relative alle terapie 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, con riferimento al nome commerciale dei farmaci per ditta produttrice, indipendentemente dalla confezione e dalla posologia prescritte. Ricordiamo, a tal proposito, 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.

Per ciascuna Regione è riportata la percentuale con cui ogni specialità medicinale viene prescritta, in occasione della prima visita del paziente (Tabella 4) e delle visite successive di follow-up (Tabella 5). Per ogni Regione è inoltre evidenziata la specialità medicinale che risulta prescritta più di frequente (in grassetto).

**Tabella 3. Numero totale di prescrizioni delle specialità medicinali a base di somatropina alla 1ª visita e nei follow-up, suddivise per Regione della UO**

Regione	Prescrizioni alla 1ª visita (n.)	Prescrizioni alle visite di follow-up (n.)
Abruzzo	709	2398
Basilicata	60	82
Calabria	136	57
Campania RNAOC	2	0
Emilia-Romagna	1390	3873
Friuli Venezia Giulia	194	490
Lazio RNAOC	72	203
Liguria	176	92
Lombardia	404	1177
Marche	863	4001
Molise	121	547
Puglia	2247	8175
Sardegna	207	862
Sicilia	986	2541
Toscana	58	114
Trentino-Alto Adige	178	84
Umbria	263	1553
<b>Totale</b>	<b>8066</b>	<b>26249</b>

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 4. Frequenza (%) delle prescrizioni di somatropina alla 1ª visita distinte per specialità medicinali e per Regione della UO**

Regione	Genotropin	Humatrope	Norditropin	Nutropinaq	Omnitrope	Saizen	Zomacton	Altro farmaco GH
Abruzzo	17,49	10,72	10,86	10,72	6,35	25,25	<b>18,48</b>	0,14
Basilicata	8,33	1,67	<b>35,00</b>	5,00	3,33	28,33	18,33	0,00
Calabria	11,76	21,32	20,59	4,41	0,74	22,06	19,12	0,00
Campania RNAOC	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00
Emilia-R.	6,98	18,99	2,37	18,06	<b>46,12</b>	3,24	4,24	0,00
Friuli V.G.	12,37	10,31	13,92	7,22	<b>29,38</b>	14,95	11,86	0,00
Lazio RNAOC	22,22	9,72	18,06	5,56	2,78	<b>40,28</b>	1,39	0,00
Liguria	<b>36,36</b>	16,48	1,70	27,27	9,66	8,52	0,00	0,00
Lombardia	22,03	<b>35,15</b>	7,92	4,70	10,64	9,16	10,40	0,00
Marche	13,67	14,02	12,63	10,31	11,70	<b>26,54</b>	11,12	0,00
Molise	<b>29,75</b>	20,66	7,44	11,57	9,09	13,22	8,26	0,00
Puglia	16,87	12,64	16,15	9,08	13,93	<b>24,39</b>	5,74	1,20
Sardegna	15,46	11,11	8,21	13,04	<b>22,71</b>	15,46	14,01	0,00
Sicilia	18,76	15,11	15,82	7,61	16,94	<b>19,57</b>	6,09	0,10
Toscana	18,97	15,52	<b>32,76</b>	15,52	10,34	3,45	3,45	0,00
Trentino- Alto Adige	13,48	19,66	15,17	9,55	<b>21,91</b>	16,29	3,93	0,00
Umbria	<b>24,33</b>	12,93	15,59	7,22	17,11	12,93	9,89	0,00
<b>Totale</b>	<b>15,92</b>	<b>15,47</b>	<b>12,09</b>	<b>10,85</b>	<b>19,06</b>	<b>18,15</b>	<b>8,08</b>	<b>0,38</b>

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 e in grassetto la specialità medicinale prescritta più di frequente

**Tabella 5. Frequenza (%) delle prescrizioni di somatropina alle visite di follow-up, distinte per specialità medicinale e per Regione della UO**

Regione	Genotropin	Humatropo	Norditropin	Nutropinaq	Omni-trope	Saizen	Zimoser	Zomacton	Altro farmaco GH
Abruzzo	21,48	9,72	9,63	12,47	4,67	<b>23,56</b>	0,00	18,47	0,00
Basilicata	4,88	1,22	<b>53,66</b>	1,22	3,66	18,29	0,00	17,07	0,00
Calabria	<b>22,81</b>	21,05	19,30	3,51	0,00	19,30	0,00	14,04	0,00
Emilia R.	7,98	17,66	2,84	15,39	<b>46,79</b>	4,78	0,00	4,52	0,05
Friuli-V.G.	7,55	5,71	19,80	11,22	<b>23,88</b>	17,35	0,00	14,49	0,00
Lazio									
RNAOC	21,67	12,32	10,34	0,00	1,97	<b>50,74</b>	0,00	1,97	0,99
Liguria	<b>69,57</b>	18,48	0,00	4,35	6,52	1,09	0,00	0,00	0,00
Lombardia	<b>36,62</b>	23,53	4,67	3,91	11,72	9,60	0,00	9,77	0,17
Marche	16,57	14,90	15,37	8,55	9,22	<b>24,19</b>	0,00	11,20	0,00
Molise	<b>29,80</b>	17,73	5,30	24,86	5,48	9,51	0,00	7,31	0,00
Puglia	<b>23,22</b>	10,20	14,37	4,94	15,18	24,15	0,00	7,30	0,64
Sardegna	<b>19,03</b>	10,44	11,83	14,39	17,63	9,16	0,00	17,52	0,00
Sicilia	<b>26,72</b>	17,36	14,21	8,30	12,59	15,35	0,00	5,47	0,00
Sardegna	<b>19,03</b>	10,44	11,83	14,39	17,63	9,16	0,00	17,52	0,00
Sicilia	<b>26,72</b>	17,36	14,21	8,30	12,59	15,35	0,00	5,47	0,00
Toscana	5,26	5,26	<b>44,74</b>	21,05	14,04	0,00	0,00	5,26	4,39
Trentino-Alto Adige	<b>25,00</b>	17,86	17,86	13,10	9,52	16,67	0,00	0,00	0,00
Umbria	<b>38,38</b>	15,33	13,72	4,57	13,91	7,28	0,06	6,76	0,00
<b>Totale</b>	<b>21,36</b>	<b>13,69</b>	<b>11,92</b>	<b>8,86</b>	<b>17,31</b>	<b>17,78</b>	<b>0,00</b>	<b>8,82</b>	<b>0,24</b>

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 e in grassetto la specialità medicinale prescritta più di frequente

La voce “Altro farmaco GH” presente nelle tabelle è un’opzione che il sistema fornisce nel caso in cui il nome del farmaco prescritto 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. Inoltre, sono presenti prescrizioni di soggetti residenti in Regioni che non aderiscono alla piattaforma web ma seguiti presso UO di Regioni accreditate alla piattaforma stessa, da cui le differenze tra le due analisi.

Nel valutare i dati relativi alle prescrizioni di terapia, è importante tenere presente che la prescrizione di una data specialità medicinale a base somatropina piuttosto che di un’altra è condizionata da numerosi fattori di natura sia clinica che di gestione: per ciascun paziente, infatti, si devono considerare da un lato gli aspetti legati alla posologia, alla tipologia di confezione disponibile, al profilo di efficacia/sicurezza del dato farmaco e alla continuità terapeutica, dall’altro esercitano un certo peso le disposizioni regionali in merito all’acquisto e alla distribuzione dei farmaci stabilite dalla Regione. In tal senso, è interessante osservare che la prescrizione del farmaco biosimilare (OMNITROPE®) è presente nel 19,06% delle prescrizioni dei soggetti neotrattati.

L’andamento nel tempo della prescrizione del biosimilare nei soggetti *naive* mostra un progressivo aumento del suo utilizzo dal 2012 (Figura 2) e ciò potrebbe essere legato al primo *position paper* dell’AIFA e a una maggiore promozione in tal senso da parte delle politiche di approvvigionamento regionali. Nel 2020, in particolare, si osserva un +11,19% di prescrizioni alla prima visita rispetto all’anno precedente. Nei follow-up le prescrizioni di biosimilare sono presenti nel 17,31% delle visite, con solo il 1,59% di prescrizioni che “shiftano” da altre specialità.

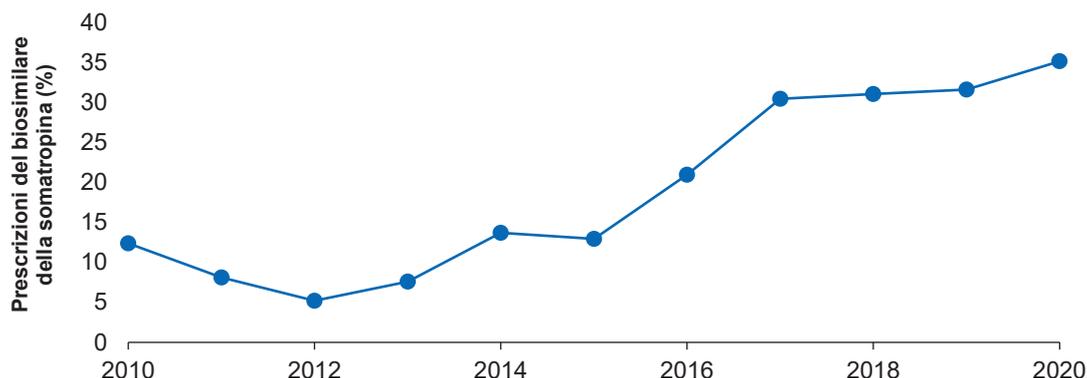


Figura 2. Trend di utilizzo del biosimilare della somatropina alla 1ª visita

La posologia giornaliera (mg/die) e, laddove presente, la dose (mg/kg/die) di somatropina prescritta sono state analizzate in base alle diagnosi definite dalla Nota AIFA 39 (Tabelle 6 e 7).

Tabella 6. Posologia in mg/die 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 mediana	Visite (n.)
		mediana	5°	95°		
<b>Primi 2 anni di vita</b>	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	0,66	0,17	1,71	7	237
	Bassa statura da deficit di GH	1,00	0,43	1,71	6	23542
<b>Età evolutiva</b>	Sindrome di Turner geneticamente determinata	1,03	0,34	2,10	6	1419
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	0,80	0,33	1,89	6	172
	PWS geneticamente dimostrata	0,51	0,17	1,37	6	609
	Alterata funzione del gene SHOX	0,99	0,43	1,71	7	349
	SGA	0,69	0,34	1,37	6	2049
	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	1,03	0,44	1,71	6	86
<b>Età di transizione</b>	Panipituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	0,60	0,17	1,40	7	304
	Risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	0,69	0,30	1,39	6	95
	Risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	0,34	0,13	1,29	7	373
<b>Età adulta</b>	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	0,23	0,10	0,69	7	1838
	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	0,29	0,10	0,80	7	2469
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	0,71	0,34	1,00	5	11
<b>Fuori Nota 39</b>	Primi 2 anni di vita	0,36	0,20	0,86	6	32
	Età evolutiva	0,80	0,39	1,46	7	716
	Età di transizione	0,65	0,34	1,80	6	14
	Età adulta	0,26	0,14	1,00	6	42
<b>Totale</b>						<b>34357</b>

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

Tabella 7. Dose in mg/kg/die 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 (n.)
		mediana	5°	95°	
<b>Primi 2 anni di vita</b>	Decelerazione della velocità di crescita o ipopituitarismo e/o ipoglicemia	0,0279	0,0143	0,038	148
	Bassa statura da deficit di GH	0,0299	0,0200	0,0385	16901
<b>Età evolutiva</b>	Sindrome di Turner geneticamente determinata	0,0386	0,0161	0,0500	1069
	Deficit staturale nell'insufficienza renale cronica	0,0357	0,0222	0,0500	76
	PWS geneticamente dimostrata	0,0229	0,0114	0,0357	492
	Alterata funzione del gene SHOX	0,0370	0,0248	0,0463	260
	SGA	0,0320	0,0226	0,0416	1588
	Deficit di GH causato da mutazione genetica documentata	0,0318	0,0300	0,0454	6
<b>Età di transizione</b>	Panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la PWS	0,0121	0,0023	0,0300	149
	Risposta di GH <6µg/L dopo ipoglicemia insulinica-ITT	0,0130	0,0038	0,0240	60
	Risposta di GH <19µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina	0,0079	0,0027	0,0300	200
<b>Età adulta</b>	Ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale	0,0035	0,0012	0,0144	560
	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	0,0044	0,0015	0,0221	681
	Deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata	0,0150	0,0143	0,0150	3
	Primi 2 anni di vita	0,0357	0,0300	0,0357	14
	Età evolutiva	0,0300	0,0212	0,0384	519
<b>Fuori Nota 39</b>	Età di transizione	0,0250	0,0050	0,0300	14
	Età adulta	0,0200	0,0020	0,0336	9
<b>Totale</b>					<b>22749</b>

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

La posologia prescritta (mg/die) in relazione alla diagnosi è stata elaborata su 34357 visite totali in cui la prescrizione era presente e valida, cioè in cui sono stati esclusi tutti valori inferiori a 0,1 e superiori a 3 (Tabella 6). In seguito all'osservazione della relativa frequenza di tali errori di compilazione, in piattaforma è stato inserito un corrispondente controllo che non consente l'inserimento di valori esterni a tale range.

La posologia giornaliera delle prescrizioni per le età pediatriche mostra una distribuzione di valori piuttosto ampia in ragione della variabilità di peso ed età dei pazienti di queste fasce d'età.

Abbiamo, quindi, analizzato il campo Dose che fornisce informazioni più precise riguardo l'utilizzo di somatropina in relazione sia all'età del soggetto in trattamento che alla diagnosi. La Tabella 7 riporta la mediana della dose prescritta in mg/kg/die in base alle diagnosi della Nota AIFA 39. Nei casi in cui era riportata la dose a settimana, la dose/kg/die è stata ricavata in base alla frequenza indicata.

Si tratta di un campo non obbligatorio e, in quanto tale, risultava compilato solo in parte delle schede, cioè in 22749 visite in totale. L'informazione circa la dose è tuttavia molto utile perché da un lato consente di valutare l'adesione dei clinici alle linee guida e alle raccomandazioni

relative al trattamento con somatropina in relazione alla diagnosi, dall'altro permette al RNAOC di effettuare un controllo di qualità sugli errori di compilazione.

Anche per il campo "Dose" 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.

## Criticità

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

Il sistema prevede una serie di controlli sia durante l'inserimento dei dati che al salvataggio delle singole schede ma non è stato possibile attivare controlli formali per alcuni campi specifici. Ad esempio, non è 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.

I controlli che vengono effettuati sul database in fase di validazione, successivamente all'inserimento dei dati, hanno permesso di evidenziare gli errori più comuni presenti nelle diverse schede.

## Scheda "Visita"

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 invece 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 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.

## Sottoscheda "Diagnosi"

I controlli sui dati inseriti hanno evidenziato lacune rilevanti nella sottoscheda "Diagnosi".

La più frequente riguarda l'incongruenza 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 erroneamente come diagnosi dell'età evolutiva in quanto fanno riferimento alla diagnosi per la quale il paziente è entrato in terapia e non a quella legata alla sua età effettiva.

La piattaforma consente di inserire anche una data diagnosi antecedente applicando la Nota 39 temporalmente corrispondente, nel caso in cui si voglia inserire uno storico. Nel caso in cui la fascia d'età sia cambiata nel frattempo, è importante inserire la diagnosi effettivamente corrispondente all'età del soggetto. Solo in questo caso, infatti, si rispetteranno i criteri di rimborsabilità previsti dall'AIFA.

Quindi se il paziente cambia fascia d'età ma viene seguito dalla stessa UO è necessario aggiornare la diagnosi, aggiungendola con la data corrispondente alla fascia d'età. Se il paziente proviene da un'altra UO e si vuole mantenere traccia dello storico, è possibile inserire una prima visita con la data antecedente corrispondente alla diagnosi iniziale e inserire le visite successive con la diagnosi congrua per l'età.

### **Sottoscheda “Terapia”**

Nella sottoscheda “Terapia” numerosi errori riguardano soprattutto i campi “Dose”, ovvero la quantità per chilo del farmaco (in mg/kg/die o mg/kg/settimana), e “Posologia”, cioè 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 un controllo nel campo Posologia con l'accettazione di valori compresi tra 0,1 e 3 ed è stato reso obbligatorio il campo “Peso”.

Un altro errore rilevato riguarda l'utilizzo di “Aggiungi terapia” presente nella sottoscheda “Terapia” per aggiungere terapia prescritte in realtà in visite successive. L'opzione “aggiungi terapia” è stata prevista per le situazioni in cui la prescrizione prevede due quantitativi diversi di farmaco e non deve essere utilizzata per terapie di visite successive. Abbiamo, quindi, aggiunto un controllo per cui non è più possibile avere più di 2 sottoschede terapia per ciascuna visita.

### **Fine della terapia**

La piattaforma prevede due modalità di gestione di un fine terapia: per una sospensione temporanea deve essere utilizzata la sottoscheda “Sospensione trattamento” che è presente in ogni scheda visita e che consente di spedire la visita stessa anche in assenza della scheda terapia. Questa opzione consente di continuare a valutare il paziente anche senza terapia nei casi in cui si intenda verificare l'andamento della situazione.

Nel caso in cui il soggetto non viene più trattato presso l'UO, deve essere chiusa la cartella con la segnalazione della motivazione. In realtà, le cartelle chiuse non appaiono numericamente congrue, con la conseguenza di una errata valutazione del volume di pazienti attualmente in trattamento. Ricordiamo, quindi, 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.

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 è uno strumento a disposizione del Servizio Sanitario Nazionale attraverso cui poter condurre una efficace attività di farmacovigilanza, diffusione e aggiornamento scientifico, mediante informazioni sempre più corrette e complete, attraverso la collaborazione di tutti i suoi utenti, nell'interesse *in primis* del paziente ma anche del medico stesso e del Sistema Sanitario nel suo insieme.

## Bibliografia

1. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 4 gennaio 2007. Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci. *Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 7 del 10 gennaio 2007.
2. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 22 settembre 2009. Modifica, con riferimento alla Nota AIFA 39, alla determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci». *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 238 del 13 ottobre 2009.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 26 novembre 2009. Modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 22 settembre 2009. *Supplemento ordinario n. 229 alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 286 del 9 dicembre 2009.
4. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione del 29 luglio 2010. Modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione n. 616 del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
6. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. *Gazzetta Ufficiale - Serie generale* n. 109 del 12 maggio 2017.
7. 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
8. 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](https://www.pharmacytimes.com/publications/ajpb/2014/AJPB_SeptemberOctober2014/Growth-Hormone-Therapy-Guidelines-Clinical-and-Managed-Care-Perspectives); ultima consultazione 29/10/2019.
9. 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.