

LA NOTA AIFA 39 DEL 2014

Flavia Pricci, Marika Villa, Daniela Rotondi

Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Dal 2004, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) regola la rimborsabilità dei farmaci attraverso il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) tramite le "Note per l'uso appropriato dei farmaci", pubblicate in *Gazzetta Ufficiale* (GU), che vengono periodicamente aggiornate dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) in base alle nuove conoscenze scientifiche. Nello specifico, la Nota AIFA 39 regola la rimborsabilità delle prescrizioni di medicinali a base di ormone della crescita (GH, *Growth Hormone* o ormone somatotropo), stabilendo i criteri diagnostici e la raccolta delle prescrizioni. La prima Nota AIFA 39 risale al 2004 (1), la Nota AIFA 39 attualmente in vigore è una Determinazione n. 616/2014 pubblicata in *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014 (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 della Nota precedente, in considerazione delle nuove informazioni presenti nella letteratura scientifica.

Le differenze essenziali tra la Nota AIFA 39 attuale e la precedente (3) riguardano essenzialmente: modifiche nei criteri per l'accertamento diagnostico di alcune condizioni; tempi e condizioni di trattamento per specifiche diagnosi e l'abrogazione della necessità di autorizzazione della Commissione Regionale o all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per i bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA, *Small for Gestational Age*). Nel dettaglio, riguardo alle diagnosi previste per le prime fasi di vita, è stato chiarito il termine età neonatale, definendo esattamente il riferimento ai primi due anni di vita. In questi casi non è necessario effettuare test farmacologici se sono presenti alterazioni ipofisarie alla risonanza magnetica (RM) in soggetti con decelerazione della velocità di crescita o segni clinici riferibili a ipopituitarismo e/o ipoglicemia (Figura 1).

Nota AIFA 39 del 2010 <i>Gazzetta Ufficiale</i> del 18 novembre 2010	Nota AIFA 39 del 2014 <i>Gazzetta Ufficiale</i> del 5 luglio 2014
ETÀ NEONATALE	PRIMI DUE ANNI DI VITA
<p>In individui con <u>evidenza neuroradiologica di malformazioni/lesioni ipotalamo ipofisarie e segni clinico-laboratoristici</u> compatibili con la diagnosi di ipopituitarismo congenito. Tale trattamento dovrebbe essere proseguito ininterrottamente almeno per i primi due anni di vita. Successivamente, previa interruzione della terapia con GH di durata non superiore a tre mesi, dovrebbe essere eseguita una rivalutazione del profilo auxologico, ormonale e laboratoristico finalizzata a determinare l'opportunità e la modalità della prosecuzione del trattamento GH.</p>	<p>Al di sotto di 2 anni di vita <u>non è necessario praticare i test farmacologici se la RMI ha dimostrato una anomalia della adenoipofisi</u> 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.</p>

Figura 1. Diagnosi previste per le prime fasi di vita: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014

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

I primi sono stati aggiornati con le recenti evidenze di letteratura, per cui i criteri sono stati espansi in 5 opzioni. Le differenze salienti riguardano il punto c) in cui è prevista l'introduzione della valutazione del target genetico.

Riguardo ai parametri di laboratorio da utilizzare per la diagnosi di "Bassa statura da deficit di GH" sono stati modificati i livelli di GH considerati come patologici sotto test farmacologici. Il precedente *cut-off* di GH < 10µg/L è stato abbassato a < 8µg/L in considerazione della recente letteratura scientifica che ha valutato l'introduzione del nuovo standard IS 98/574 (4). È stato anche eliminato il riferimento al test con GHRH (*Growth hormone - Releasing Hormone*) + piridostigmina (Figura 2).

Nota AIFA 39 del 2010 Gazzetta Ufficiale del 18 novembre 2010	Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014
ETÀ EVOLUTIVA	
BASSA STATURA DA DEFICIT DI GH definito da:	
<u>I: Parametri Clinico - Auxologici</u>	
<p>a) statura < -3DS oppure statura < - 2DS e velocità di crescita/anno < - 1DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità; <i>oppure</i></p> <p>b) velocità di crescita/anno < - 2DS o < - 1,5DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS); <i>oppure</i></p> <p>c) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuroradiologico o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base ad una delle modalità del punto II.</p>	<p>a) statura ≤ -3DS <i>oppure</i></p> <p>b) statura ≤ - 2DS e velocità di crescita/anno < - 1DS per età e sesso valutata a distanza di almeno 6 mesi o una riduzione della statura di 0,5 DS/anno nei bambini di età superiore a due anni; <i>oppure</i></p> <p>c) statura < - 1,5 DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno ≤ - 2DS o ≤ - 1,5DS dopo 2 anni consecutivi;</p> <p>d) velocità di crescita/anno ≤ - 2DS o ≤ - 1,5DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura e dopo aver escluso altre forme morbose come causa del deficit di crescita; nei primi 2 anni di vita, sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce a riguardo dati definitivi in termini di DS); <i>oppure</i></p> <p>e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico.</p>
<u>II: Parametri di Laboratorio:</u>	
<p>a) risposta di GH ≤ 10 µg/L a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti (la risposta ad un solo test farmacologico >10 µg/L esclude la diagnosi di deficit di GH); <i>oppure</i></p> <p>b) risposta di GH < 20 µg/L nel caso uno dei due test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina.</p>	<p>a) risposta di GH ≤ 8µg/L a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti; <i>oppure</i></p> <p>b) risposta di GH < 20µg/L nel caso il test impiegato sia GHRH + arginina.</p>

Figura 2. Diagnosi previste per il deficit di GH in età evolutiva: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014

Le altre condizioni in cui è ammesso il trattamento con *recombinant* GH (rGH) in età pediatrica sono state confermate per quanto riguarda la sindrome di Turner, il deficit staturale nell'insufficienza renale cronica, la sindrome di Prader Willi (in cui sono state aggiornate le condizioni cliniche da tenere in considerazione) e nei soggetti con alterata funzione del gene SHOX (*Short stature Homeoboxcontaining*), geneticamente dimostrata. Per questi ultimi era stato emanato un comunicato AIFA in cui la CTS (27/28 ottobre 2010) esprimeva parere favorevole alla modifica delle indicazioni di un farmaco a base di rGH, prevedendo la rimborsabilità per il trattamento di pazienti con deficit staturale associato ad un'alterata funzione del gene SHOX, confermata dall'analisi del DNA. Riguardo ai soggetti nati piccoli per l'età gestazionale sono stati modificati criteri e modalità. Per i criteri sono state introdotte le tavole di "Bertino" come sistema di riferimento per la valutazione del peso della lunghezza alla nascita (quest'ultimo criterio non era, peraltro, presente nella Nota precedente). Inoltre è importante specificare che non è più prevista la necessità di richiedere l'autorizzazione della Commissione preposta (Figura 3).

Nota AIFA 39 del 2010 <i>Gazzetta Ufficiale del 18 novembre 2010</i>	Nota AIFA 39 del 2014 <i>Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014</i>
ETÀ EVOLUTIVA	
ALTRE CONDIZIONI IN CUI È AMMESSO IL TRATTAMENTO DI RGH IN ETÀ PEDIATRICA:	
<ul style="list-style-type: none"> • sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata; • deficit staturale nell'insufficienza renale cronica; • soggetti prepuberi affetti dalla sindrome di Prader Willi (PWS), geneticamente dimostrata, con Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) < 95°, normale funzionalità respiratoria, non affetti da sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno; • bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA Small for Gestational Age) con età uguale o superiore a 4 anni. 	<ul style="list-style-type: none"> • sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata; • deficit staturale nell'insufficienza renale cronica; • soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, geneticamente dimostrata, normale funzionalità respiratoria e <u>non affetti da obesità severa (definita con BMI > 95° centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante polisonnografia, tumore in fase attiva, psicosi attiva.</u> • soggetti con alterata funzione del gene SHOX, geneticamente dimostrata; • bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA Small for Gestational Age).
<u><i>Criteri di accesso al trattamento con GH in individui nati SGA</i></u>	
<ul style="list-style-type: none"> • peso alla nascita nei nati singoli ≤ -2DS (< 3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di Gagliardi e comunque < 2500 gr; • età al momento della proposta di somministrazione del GH ≥ 4 anni. • statura $\leq -2,5$DS e velocità di crescita < 50° centile; • autorizzazione delle Commissioni Regionale preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio della appropriatezza del trattamento (laddove non istituita sopperisce la Commissione apposita dell'ISS <i>ndr</i>). 	<ul style="list-style-type: none"> • peso alla nascita ≤ -2DS (<3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle <u>tavole di Bertino;</u> <u>e/o</u> • <u>lunghezza alla nascita ≤ -2DS secondo le tavole di Bertino;</u> • età al momento dell'inizio della terapia con GH ≥ 4 anni; • statura $\leq -2,5$DS e velocità di crescita < 50° centile.

Figura 3. Condizioni dell'età pediatrica, diverse dal deficit di GH, in cui è ammesso il trattamento di GH: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014

Il paragrafo dedicato all'età di transizione conferma le patologie in cui non è più indicata la prosecuzione della terapia prevista per l'età evolutiva. Le patologie in cui può essere proseguita la terapia prevista per l'età evolutiva sono confermate e si precisano le condizioni per i soggetti con sindrome di Prader Willi (presenza di 3 deficit ipofisari e risposta del GH < 4,1 µg/L al test GHRH + arginina dopo almeno un mese di sospensione della terapia con rGH). È confermato che può essere proseguita terapia con rGH anche nell'età di transizione nei soggetti con deficit di GH che presentino determinate risposte del GH ai test farmacologici (Figura 4).

Nota AIFA 39 del 2010 Gazzetta Ufficiale del 18 novembre 2010	Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014
ETÀ DI TRANSIZIONE	
AL RAGGIUNGIMENTO DELLA STATURA DEFINITIVA	
non è più indicata la terapia con GH nelle seguenti patologie:	
<ul style="list-style-type: none"> • sindrome di Turner; • insufficienza renale cronica; • sindrome di Prader Willi; • soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA). 	<ul style="list-style-type: none"> • sindrome di Turner; • insufficienza renale cronica; • soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA); • soggetti con alterata funzione del gene SHOX.
la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie	
<ul style="list-style-type: none"> • deficit di GH causato da mutazione genetica documentata; • panipopituitarismo con difetto di secrezione ormonale multiplo di almeno tre ormoni ipofisari. 	<ul style="list-style-type: none"> • deficit di GH causato da mutazione genetica documentata; • panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la sindrome di Prader Willi. • Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH nei soggetti con sindrome di Prader Willi può essere proseguita se presentano: <ul style="list-style-type: none"> 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.
la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:	
<ul style="list-style-type: none"> • risposta di GH < 6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT); <i>oppure</i> • risposta di GH < 19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina. 	<ul style="list-style-type: none"> • risposta di GH < 6µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT); <i>oppure</i> • risposta di GH < 19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina.

**Figura 4. Diagnosi previste per l'età di transizione:
differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014**

Nei soggetti adulti è stata introdotta la valutazione del BMI (*Body Mass Index*) e la sua relazione con la valutazione delle risposte del GH ai test di stimolo. Inoltre sono state definite con precisione le patologie in cui è prevista la rimborsabilità della terapia con rGH (Figura 5).

Nel paragrafo "Background" è precisata meglio la possibilità di chiedere l'autorizzazione della Commissione Regionale per il GH nei casi in età evolutiva in cui siano presenti i parametri clinico-auxologici a) e b) e normale secrezione di GH (Figura 6).

Nota AIFA 39 del 2010 Gazzetta Ufficiale del 18 novembre 2010	Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014
ETÀ ADULTA	
<p>È indicata la terapia con rGH in soggetti adulti, di età superiore a 25 anni, con livelli di GH allo stimolo con ipoglicemia insulinica <3 µg/L o, in presenza di controindicazioni al test di ipoglicemia insulinica, con picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi, nei casi di:</p> <p>a) ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);</p> <p>b) ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari.</p>	<p>È indicata la terapia con rGH 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 oppure 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. Per:</p> <p>a) ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);</p> <p>b) 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;</p> <p>c) <u>pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata.</u></p>

Figura 5. Diagnosi previste per l'età adulta: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014

Nota AIFA 39 del 2010 Gazzetta Ufficiale del 18 novembre 2010	Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014
BACKGROUND (Motivazioni e criteri applicativi)	
<p>In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), la terapia può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH in base alle più recenti acquisizioni scientifiche in materia.</p>	<p>In soggetti con statura < - 3DS oppure statura < - 2DS e velocità di crescita/anno < - 1DS rispetto alla norma per età e sesso, <u>misurata con le stesse modalità a distanza di almeno 6 mesi e con normale secrezione di GH</u>, la terapia può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH in base alle più recenti acquisizioni scientifiche in materia. <u>Il dosaggio non dovrà superare 50 µg/kg/die</u> (raccomandazione EMA).</p>

Figura 6. Background: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014

Riguardo le attività del Registro Nazionale degli Assuntori dell'Ormone della Crescita (RNAOC), la Nota AIFA 2014 conferma sia la necessità di una raccolta nazionale informatizzata che la condizione della segnalazione di terapia come vincolante per la rimborsabilità del farmaco (Figura 7).

Nota AIFA 39 del 2010 <i>Gazzetta Ufficiale</i> del 18 novembre 2010	Nota AIFA 39 del 2014 <i>Gazzetta Ufficiale</i> del 5 luglio 2014
Particolari avvertenze	Sorveglianza
<p>L'Istituto Superiore di Sanità si fa carico della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (GH) in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni. Tali commissioni sono preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH a livello locale e a tal fine hanno libero accesso ai dati relativi ai residenti della propria regione. La compilazione del Registro da parte dei Centri prescrittori è necessaria ed indispensabile per la rimborsabilità della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto Superiore di Sanità provvederà a redigere un rapporto e ad inviarlo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanità.</p>	<p>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 del SSN. Annualmente l'Istituto Superiore di Sanità provvederà a redigere un rapporto e ad inviarlo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e alla Conferenza degli Assessori alla Sanità delle Regioni e Province autonome.</p>

Figura 7. Considerazioni sulla sorveglianza: differenze tra la Nota AIFA 39 del 2010 e quella del 2014

Bibliografia

1. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 29 ottobre 2004. Note AIFA 2004. Revisione delle Note CUF. *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004, Suppl. Ordinario n. 162. Allegato 3 art 1 (parte 2).
2. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco 19 giugno 2014. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 154 del 5 luglio 2014.
3. Italia. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 29 luglio 2010. Modifica alla Nota AIFA 39. *Gazzetta Ufficiale - Serie Generale* n. 270 del 18 novembre 2010.
4. Trainer PJ, Barth J, Sturgeon C, Wieringaon G. Consensus statement on the standardisation of GH assays. *Eur J Endocrinol* 2006;155:1-2.