

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 <20µg/L.

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

Nota AIFA 39 del 2014 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014	Nota AIFA 39 del 2020 Gazzetta Ufficiale del 8 maggio 2020
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 Gazzetta Ufficiale del 5 luglio 2014	Nota AIFA 39 del 2020 Gazzetta Ufficiale del 8 maggio 2020
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.	<ul style="list-style-type: none"> • 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: <ul style="list-style-type: none"> – 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>	
<ul style="list-style-type: none"> • 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 	<ul style="list-style-type: none"> • 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	
<i>Età evolutiva</i>	
<p>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.</p>	<p><u>In soggetti di età inferiore a 8 anni nelle femmine e 9 anni nei maschi o di età maggiore purché impuberi</u> (G1, B1, PH1 di Tanner) con statura < -3 DS oppure statura < -2,5 DS e velocità di crescita/anno < -1 DS</p> <p>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.</p> <p><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></p>

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	
<i>Sorveglianza</i>	
<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 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.</p>	<p>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></p> <p>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.</p>

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.