**DECRETO DEL DIRETTORE**
**DELLA AGENZIA REGIONALE SANITARIA**
**N. 48/ARS DEL 27/07/2018**

**Oggetto: DGR 1119/2017 - Individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) nell'età evolutiva e nelle età di transizione e adulta.**

**IL DIRETTORE**
**DELLA AGENZIA REGIONALE SANITARIA**

**- . - . -**

VISTO il documento istruttorio e ritenuto, per le motivazioni nello stesso indicate, di adottare il presente decreto;
RITENUTO, per i motivi riportati nel predetto documento istruttorio e che vengono condivisi, di emanare il presente decreto;
VISTO l'art. 16 della L.R. 15 ottobre 2001 n. 20, ai sensi dell'art. 12 della L. R. n. 19 del 1/08/2005 "Modifiche alla legge regionale n. 20/2001 – norme in materia di organizzazione e di personale della Regione"

**- D E C R E T A -**

1. di individuare i centri prescrittori dell'ormone somatotropo (Growth Hormone o GH) nell'età evolutiva, di cui all'Allegato "A", parte integrante del presente atto, come stabilito dalla DGR 1119/2017;
2. di individuare i centri prescrittori dell'ormone somatotropo (Growth Hormone o GH) nelle età di transizione e adulta, di cui all'Allegato "B", parte integrante del presente atto, come stabilito dalla DGR 1119/2017.

Si attesta che dal presente atto non deriva né può derivare alcun onere a carico della Regione Marche.

Si attesta l'avvenuta verifica della inesistenza di situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art. 6 bis della Legge 241/1990 e s.m.i.

**Il Direttore dell'ARS**
***Dr.ssa Lucia Di Furia***

## - DOCUMENTO ISTRUTTORIO -

**Riferimenti normativi**

- Art.1, comma 4 del D.L. 20.06.1996, n. 323 convertito con modificazioni in legge 08.08.1996, n. 425, recante "Disposizioni urgenti per il risanamento della finanza pubblica";
- Art. 48, comma 2 del D.L. n. 269 del 30.09.2003, convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1 della Legge 24.11.2003, n. 326, recante "Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici";
- Art. 19, comma 2 del Decreto n. 245 del 20.09.2004 del Ministero della Salute "Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, a norma dell'articolo 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326.";
- Determinazione AIFA del 29.10.2004 "Note AIFA 2004. Revisione delle note CUF" (G. U. n. 259 del 04.11.2004);
- Determinazione AIFA del 04.01.2007 "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci" (G.U. n. 7 del 10.01.2007);
- Determinazione AIFA del 22.09.2009 (G.U. n. 238 del 13.10.2009), recante "Modifica, con riferimento alla Nota AIFA 39, alla determinazione 4 gennaio 2007;
- Determinazione AIFA del 26.11.2009 (G.U. n. 286 del 09.12.2009), recante "Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determinazione del 22 settembre 2009";
- Determinazione AIFA del 29.07.2010, recante "Modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione 26.11.2009 (G.U. n. 270 del 18.11.2010);
- Decreto ARS n.11 del 22.10.2012, recante "Determina AIFA 29.07.2011 - nota 39 – Istituzione della Commissione regionale e Disposizioni inerenti alla prescrizione dell'Ormone Somatotropo (GH)";
- Decreto ARS n. 58 del 22.11.2013, recante "Individuazione dei centri autorizzati alla diagnosi, al rilascio del piano terapeutico e dei centri autorizzati alla prescrizione di specifici principi attivi. Definizione del modello regionale per la redazione del piano terapeutico (PT)";
- Decreto ARS n. 62 del 10.12.2013, recante "Determina AIFA 29.07.2010 - nota 39 – Istituzione Commissione Regionale e disposizioni inerenti alla prescrizione dell'Ormone Somatotropo (GH)";
- DGR n. 563 del 12.05.2014, recante "Disposizioni relative alla prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) e definizione dei criteri e delle modalità per la valutazione e l'individuazione dei centri prescrittori per l'età evolutiva";
- Determinazione AIFA n. 616 del 19.06.2014 (G.U. n. 154 del 05.07.2014), recante "Modifica alla Nota 39 di cui alla Determina AIFA del 29 luglio 2010";
- Decreto ARS n.45 del 21.04.2016, recante "Individuazione dei centri autorizzati alla diagnosi, al rilascio del piano terapeutico PT e alla prescrizione di specifici medicinali a carico del Sistema Sanitario Regionale SSR";
- Decreto ARS n. 2 del 16.01.2017, recante "Determina AIFA 29.07.2010 - nota 39 – Modifica della composizione della Commissione Regionale dell'Ormone Somatotropo (GH)".
- Decreto ARS n. 61 del 03/08/2017 "Autorizzazione del Direttore della SOD Diabetologia Pediatrica Salesi alla prescrizione dell'ormone della crescita (GH) nell'età evolutiva"
- DGR n. 1119 del 02/10/2017, recante "Approvazione dei criteri e le modalità per la valutazione e l'individuazione dei criteri prescrittori dell'ormone somatotropo (GH) nell'età evolutiva e nell'età adulta e la modalità di prescrizione del GH – Revoca della DGR n.563 del 12/05/2014".

## Motivazioni ed esito dell'istruttoria

L'art. 1, comma 4 del D.L. 20.06.1996, n. 323, convertito con modificazioni in legge 08.08.1996, n. 425, stabilisce che "…la prescrizione dei medicinali rimborsabili a carico del Servizio Sanitario Nazionale sia conforme alle condizioni ed alle limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco (CUF)…".
L'art. 48, comma 2, del D.L. n. 269 del 30.09.2003, convertito in legge, con modificazioni, dall'art. 1 della Legge 24.11.2003, n. 326, ha istituito – a far data dal 1° gennaio 2004 - l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e, con l'art. 19, comma 2, del Decreto n. 245 del 20.09.2004, il Ministero della Salute ha stabilito che le funzioni già attribuite alla CUF siano svolte dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA.
Dal 2004, l'AIFA regolamenta la rimborsabilità dei farmaci attraverso il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) tramite le "note per l'uso appropriato dei farmaci", periodicamente aggiornate dalla CTS in base alle nuove conoscenze scientifiche; nello specifico, la nota AIFA 39 regola la rimborsabilità delle prescrizioni di medicinali a base di GH, stabilendo i criteri diagnostici e la modalità della prescrizione.
Con determinazione AIFA del 19 giugno 2004, la CTS ha operato la prima revisione delle note istituite dalla CUF, tra cui la n. 39, individuando le condizioni in cui è appropriato l'utilizzo dell'ormone somatotropo relativamente all'età evolutiva e all'età adulta.
In seguito, la determinazione AIFA del 04.01.2007, "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci", pubblicata in G.U. n. 7 del 10.01.2007, pur non modificando i contenuti della nota 39 ha previsto l'istituzione presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) di un registro informatizzato per il monitoraggio del GH denominato Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita (RNAOC), finalizzato alla valutazione dell'appropriatezza delle prescrizioni e alla verifica dell'efficacia e della sicurezza del medicinale in questione.
Le determinazioni AIFA del 22.09.2009 e del 26.11.2009, hanno modificato il testo della nota 39 introducendo l'utilizzo del GH nell'età di transizione, precisandone i criteri di utilizzo con l'ambito appropriato di prescrizioni, e nell'età pediatrica nei "bambini nati piccoli per l'età gestazionale (Small for gestational age, SGA) con età uguale o superiore a quattro anni"; con dette determinazioni, sono state inoltre aggiornate le condizioni per il trattamento dei soggetti prepuberi affetti dalla sindrome di Prader Willi.
La determinazione AIFA del 29.07.2010, recante "Modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione 26 novembre 2009" ha esteso l'utilizzo al trattamento con GH all'età neonatale in individui con evidenza neuroradiologica di malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisarie e segni clinico-laboratoristici compatibili con la diagnosi di "Panipopituitarismo congenito".
La nota 39, attualmente in vigore, su determinazione AIFA n. 616 del 19.06.2014, apporta ulteriori modifiche nei criteri per l'accertamento diagnostico di alcune condizioni, il chiarimento del termine età neonatale, definendo esattamente il riferimento ai primi due anni di vita e specificandone la modalità della diagnosi, l'abrogazione della necessità di autorizzazione al trattamento della SGA da parte della Commissione Regionale o dell'ISS. Nei soggetti adulti introduce la valutazione dell'indice di massa corporea e la sua relazione con la valutazione delle risposte del GH ai test di stimolo e definisce con precisione le patologie in cui è prevista la rimborsabilità della terapia con GH. Inoltre, nei casi in età

evolutiva in cui siano presenti i parametri clinico-auxologici richiesti dalla nota ma normale secrezione di GH, precisa la possibilità di richiesta di autorizzazione della Commissione Regionale per il GH.

Il testo della Nota AIFA 39 vigente prevede che:

- la prescrizione a carico del SSN dei medicinali a base di GH debba essere effettuata su diagnosi e piano terapeutico di Centri Specializzati, Università, Aziende Ospedaliere, Aziende Sanitarie, IRCCS, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano;
- l'Istituto Superiore di Sanità sia a capo della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita, in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni;
- la registrazione delle prescrizioni sia condizione vincolante per la rimborsabilità della terapia da parte del Servizio Sanitario Nazionale.

Nella Regione Marche, la Commissione Regionale del GH è stata istituita con decreto del Direttore dell'ARS n. 11 del 22.10.2012, modificata con decreto con decreto del Direttore dell'ARS n. 62 del 10.12.2013, e, aggiornata, dopo varie modiche, con la composizione attuale, con decreto del Direttore dell'ARS n. 2 del 16.01.2017.
A detta Commissione sono stati attribuiti compiti inerenti il monitoraggio dell'impiego dell'ormone somatotropo mediante il Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita (RNAOC), la collaborazione con l'ISS alla sorveglianza epidemiologica, l'autorizzazione alla prescrizione del GH nei casi che non rientrano nella nota 39, l'implementazione di sistemi idonei al miglioramento dell'appropriatezza del trattamento con GH, la definizione della scheda di diagnosi e piano terapeutico da utilizzare per il trattamento con l'ormone somatotropo e, la definizione di criteri per individuare e/o rivalutare i centri autorizzati alla prescrizione.
La Regione Marche, con decreto del Direttore dell'ARS n. 58 del 22.11.2013, aveva individuato i Centri autorizzati alla prescrizione di medicinali soggetti a redazione di Piano Terapeutico (PT), incluso l'ormone somatotropo, oltre che di quelli che, pur non soggetti a PT, richiedono particolari competenze specialistiche in termini di diagnosi e monitoraggio.
Successivamente, la Commissione del GH, sulla base della popolazione e dei dati epidemiologici rilevati e della riorganizzazione del sistema sanitario regionale, ha ritenuto opportuno predisporre una revisione dei centri autorizzati per l'età evolutiva.
A tale proposito, con DGR n. 563 del 12.05.2014, è stata messa a punto la modalità operativa ed è stata prodotta una check-list contenente criteri ed indicatori numericamente quantificabili, sulla base dei quali effettuare la revisione.
A seguito della revisione, con nota Prot. 11566/ARS del 24.11.2014 sono stati confermati i Centri GH per la prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) nell'età evolutiva e nell'età adulta e la modalità di prescrizione del GH.
La Giunta Regionale con la DGR n. 1119 del 02.10.2017 ha stabilito i criteri per l'individuazione dei centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) nell'età evolutiva e nell'età adulta e la relativa modalità prescrittiva con onere a carico del SSR, già precedentemente indicati dalla Commissione del GH.

Con nota n. 9316 del 03.11.2017 e con la successiva n. 1923 del 05.03.2018 la P.F. Assistenza Farmaceutica dell'ARS Marche ha richiesto agli enti SSR la conferma e l'aggiornamento dei centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone somatotropo (GH) utilizzando per la valutazione e l'individuazione delle strutture i criteri indicati negli allegati A e B della DGR 1119/2017, validi rispettivamente nell'età evolutiva e nelle età di transizione e adulta.
Inoltre, si è tenuto conto dell'autorizzazione della SOD Diabetologia Pediatrica dell'AOR Ancona - presidio Salesi, avvenuta mediante precedente Decreto del Direttore dell'Agenzia Regionale Sanitaria n. 61 del 03/08/2017.
La documentazione pervenuta dagli enti SSR inerente le strutture di propria competenza che sono risultate in possesso dei requisiti richiesti negli allegati A e B della DGR 1119/2017 è la seguente:
- Istanza n. 51146 AORMN/AAGG/P/P/260 del 15.11.2017: "UOC Pediatria, SSD Endocrinologia e Diabetologia – AOR Marche Nord - Pesaro"
- Istanza n. 23868 ORMARCHE/PROT/P del 05.04.2018 corrispondente alla nota n. 3029 ARS/ASF/A del 05.04.2018: "Clinica Pediatrica – AOR Ancona - Salesi";
- Istanza n. 69880 ORMARCHE/PROT/P del 07.11.2017: "Clinica Endocrinologia – AOR Ancona";
- Istanza n. 69878 ORMARCHE/PROT/P del 07.11.2017: "Coordinamento interdipartimentale Malattie Rare – AOR Ancona";
- Istanza n. 6591 ARS/ASF/A del 20.07.2018: "SOD Pediatria – AOR Ancona"
- Istanza del 09.11.2017: "UOC Pediatria e Neonatologia – ASUR - Senigallia"
- Istanza n. 2841 ARS/ASF/A del 28.03.2018: "UOC Pediatria e Neonatologia – ASUR - Jesi"
- Istanza del 15.11.2017: "UOSD Pediatria– ASUR – Civitanova Marche"
- Istanza del 15.11.2017: "UOC Pediatria e Neonatologia – ASUR - Macerata"
- Istanza n. 56392 ASURAV4/FERMO/P del 21.11.2017 corrispondente alla nota n. 2843 ARS/ASF/A del 28.03.2018: "UOC Pediatria, UOC Malattie Metaboliche – ASUR - Fermo";
- Istanza n. 2842 ARS/ASF/A del 28.03.2018: "UO Pediatria – ASUR - Ascoli Piceno".

L'istanza datata 30.11.2018 dell' "Ambulatorio di Endocrinologia – ASUR – Civitanova Marche", è ritenuta non accoglibile per la mancanza di timbro e firma di approvazione del direttore sanitario dell'E nte.
La precedente autorizzazione alla prescrizione del GH per l'UO Pediatria – ASUR - Urbino decade in quanto non è pervenuta nessuna comunicazione.
Inoltre, si prende atto della variazione dei seguenti nominativi: per il centro autorizzato "Pediatria e Neonatologia - Senigallia" con nota Prot. n. 6424 del 17.07.2018 ARS/ASF/A è stata comunicata la sostituzione per quiescenza della dott.ssa Luciana Migliozzi con la dott.ssa Cristina Angeletti; per il centro autorizzato "UOC Pediatria - Fermo" con nota Prot. n. 6491 del 17.07.2018 ARS/ASF/A è stata comunicata la sostituzione per quiescenza del dott. Monaldo Caferri con la dott.ssa Emanuela Lanfranchi.

Il responsabile/supervisore del centro autorizzato ha il compito di coordinare gli specialisti del centro alla prescrizione del GH, nel rispetto degli oneri e delle procedure stabiliti dall' Istituto Superiore di Sanità (ISS) - Registro Nazionale Assuntori Ormone Crescita (RNAOC).

La Commissione del GH, nella seduta del 12.07.2018, convocata con nota della P.F. Assistenza Farmaceutica n.5835 del 27.06.2018, a seguito dell'attribuzione dei relativi pesi agli indicatori esplicitati nella DGR n. 1119/2017, ha condiviso e approvato i criteri ed i relativi punteggi da attribuire alle strutture facenti richiesta, affinché risultassero idonee a garantire al paziente la migliore assistenza possibile dal punto di vista clinico, diagnostico e terapeutico e un adeguato follow-up.

Pertanto, sono stati aggiornati i centri prescrittori del GH indicati come Allegato A per l'età evolutiva e come Allegato B per l'età adulta e di transizione, limitando alla Clinica di Endocrinologia la prescrizione del GH all'età di transizione per la specificità del paziente adolescente riconducibile alla stretta connessione tra sviluppo somatico e sviluppo riproduttivo.

ALLEGATO A "Centri prescrittori dell'ormone somatotropo nell'età evolutiva e fino al raggiungimento della statura definitiva, rispondenti ai requisiti dell'Allegato A del DGR 1119/2017".

ALLEGATO B "Centri prescrittori dell'ormone somatotropo nell'età di transizione (dal raggiungimento della statura definitiva) e nell'età adulta, rispondenti ai requisiti dell'Allegato B del DGR 1119/2017".

La DGR 1119/2017 stabilisce che l'aggiornamento dei centri autorizzati alla diagnosi ed alla prescrizione dell'ormone somatotropo avverrà con decreto del Direttore dell'ARS, su proposta degli Enti del SSR, pertanto si propone l'adozione del presente atto.

Il sottoscritto, in relazione al presente provvedimento, dichiara, ai sensi dell'art.47 D.P.R. 445/2000, di non trovarsi in situazioni anche potenziali di conflitto di interesse ai sensi dell'art.6 bis della legge 241/1990 e degli articoli 6 e 7 del D.P.R. 62/2013 e della D.G.R. 64/2014.

Il Responsabile del procedimento
Dott. Luigi Patregnani

**- ALLEGATI -**

**ALLEGATO A** "Centri prescrittori dell'ormone somatotropo nell'età evolutiva e fino al raggiungimento della statura definitiva, rispondenti ai requisiti dell'Allegato A del DGR 1119/2017".

**ALLEGATO B** "Centri prescrittori dell'ormone somatotropo nell'età di transizione (dal raggiungimento della statura definitiva) e nell'età adulta, rispondenti ai requisiti dell'Allegato B del DGR 1119/2017".

**ALLEGATO A** “Centri prescrittori dell'ormone somatotropo nell'età evolutiva e fino al raggiungimento della statura definitiva, rispondenti ai requisiti dell’Allegato A del DGR 1119/2017”.

| | **ENTE** | **Centro Autorizzato** | **Responsabile/ Supervisore RNAOC** |
|---|---|---|---|
| 1 | Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord | UOC Pediatria - Pesaro | Dott. Leonardo Felici |
| 2 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona | Clinica Pediatrica | Prof. Carlo Catassi |
| 3 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona | Clinica di Endocrinologia | Prof. Giancarlo Balercia |
| 4 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona | Diabetologia Pediatrica | Dott. Cherubini Valentino |
| 5 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona | Coordinamento interdipartimentale Malattie Rare | Dott.ssa Anna Ficcadenti |
| 6 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona | SOD Pediatria | Dott. Salvatore Cazzato |
| 7 | ASUR – Area Vasta 2 | UOC Pediatria e Neonatologia - Senigallia | Dott.ssa Cristina Angeletti |
| 8 | ASUR – Area Vasta 2 | UOC Pediatria e Neonatologia - Jesi | Dott.ssa Antonella Bonucci |
| 9 | ASUR – Area Vasta 3 | UOSD Pediatria - Civitanova | Dott. Rolando Pecora |
| 10 | ASUR – Area Vasta 3 | UOC Pediatria e Neonatologia - Macerata | Dott. Paolo F. Perri |
| 11 | ASUR – Area Vasta 4 | UOC Pediatria - Fermo | Dott.ssa Emanuela Lanfranchi |
| 12 | ASUR – Area Vasta 5 | UO Pediatria - Ascoli Piceno | Dott. Ermanno Ruffini |

**ALLEGATO B** “Centri prescrittori dell'ormone somatotropo nell'età di transizione (dal raggiungimento della statura definitiva) e nell'età adulta, rispondenti ai requisiti dell’Allegato B del DGR 1119/2017”.

| | **ENTE** | **Centro Autorizzato** | **Responsabile/ Supervisore RNAOC** |
|---|---|---|---|
| 1 | Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti Ancona | Clinica di Endocrinologia | Prof. Giancarlo Balercia |
| 2 | Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord | SSD Endocrinologia e Diabetologia - Pesaro | Dott. Giulio Lucarelli |
| 3 | ASUR – Area Vasta 4 | UOC Malattie Metaboliche - Fermo | Dott.ssa Elena Tortato |

La Regione Marche autorizza il centro n. 1 per la prescrizione di GH nell'età di transizione (dal raggiungimento della statura definitiva) e nell'età adulta, mentre i centri 2 e 3 solo per la prescrizione di GH nell’età adulta. Le motivazioni di tale scelta sono da ricercarsi nella specificità del paziente adolescente riconducibile alla stretta connessione tra sviluppo somatico e sviluppo riproduttivo.