

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 29 luglio 2010

Modifica alla nota AIFA 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009. (10A13525) (GU n. 270 del 18-11-2010)

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze n. 245 del 20 settembre 2004;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, e successive modificazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali del 16 luglio 2008, registrato dall'Ufficio Centrale del Bilancio al Registro Visti Semplici, foglio n. 803 in qualita' di direttore generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanita' - Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto l'art. 15-decies del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonche' della direttiva 2003/94/CE;

Vista la legge 22 dicembre 2008, n. 203: «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge finanziaria 2009);

Visto il decreto del Ministero della sanita' 22 dicembre 2000;

Vista la determinazione AIFA 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004» (Revisione delle Note CUF), e successive modifiche;

Vista la determinazione AIFA del 26 novembre 2009 relativa alla modifica della nota 39;

Ritenuto di dover procedere alla modifica della nota 39;

Tenuto conto del parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nelle sedute del 23 e 24 marzo 2010 e del 25 e 26 maggio 2010;

Determina:

Art. 1

L'allegato 1, parte integrante della presente determinazione, sostituisce il testo della Nota 39 di cui alla determinazione del 26 novembre 2009 pubblicata sul supplemento ordinario n. 229 alla Gazzetta Ufficiale n. 286 del 9 dicembre 2009 - serie generale.

Art. 2

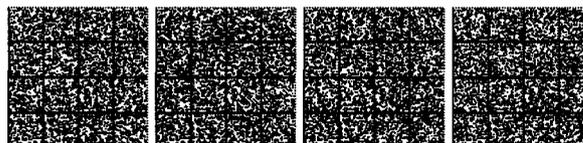
La presente determinazione e' pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - serie generale - ed entra in vigore il giorno successivo alla data di pubblicazione.

Roma, 29 luglio 2010

Il direttore generale: Rasi

NOTA 39

<p>Ormone della crescita (somatotropina)</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN, 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, è limitata alle seguenti condizioni:</p> <p>Età neonatale in individui con evidenza neuroradiologica di malformazioni/lesioni ipotalamo ipofisarie e segni clinico-laboratoristici compatibili con la diagnosi di panipopituitarismo 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>Età evolutiva</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico - auxologici e di laboratorio: <p><u>I: Parametri clinico - auxologici:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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; oppure b) velocità di crescita/anno < -2DS o < -1,5 DS 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); oppure 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; e <p><u>II: Parametri di laboratorio:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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); oppure b) risposta di GH < 20 µg/L nel caso uno dei due test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + piridostigmina <p><u>Altre condizioni dove il trattamento con rGH viene concesso in età pediatrica:</u></p> <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. Per poter accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> - peso alla nascita nei nati singoli uguale o inferiore a -2 DS (< 3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle tabelle di Gagliardi (L. Gagliardi et Al. "Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Società Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale" Riv. Ital. Pediatr. (IJP) 1999; 25: 159-169) e comunque inferiore a 2500 gr. - età al momento della proposta di somministrazione del GH uguale o superiore ai 4 anni; - statura inferiore o uguale a -2.5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile. - Autorizzazione delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH. <p>Considerando la relativa limitata esperienza del trattamento con GH negli SGA in Italia, l'autorizzazione al trattamento con rGH in soggetti SGA è concessa per 2 anni previa verifica ed autorizzazione da parte delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH appartenenti alla residenza del paziente. Dopo 2 anni di terapia, il proseguimento terapeutico potrà essere nuovamente autorizzato dalle Commissioni Regionali dopo una verifica dei risultati clinici ottenuti nel periodo di trattamento.</p> <p>In caso di mancata istituzione della commissione regionale, la proposta al trattamento con GH da parte del centro prescrittore dovrà essere indirizzata alla Commissione preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH presso l'Istituto Superiore di Sanità, che dovrà dare una risposta al centro prescrittore entro giorni trenta dal ricevimento della richiesta.</p> <p>Età di transizione Viene definita età di transizione quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto</p>
--	---



	<p>trattato e l'età di 25 anni.</p> <p>Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con GH nelle seguenti patologie:</p> <ul style="list-style-type: none">- sindrome di Turner;- insufficienza renale cronica- sindrome di Prader Willi;- Soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA). <p>Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie:</p> <ul style="list-style-type: none">- deficit di GH causato da mutazione genetica documentata- panipituitarismo con difetto di secrezione ormonale multiplo di almeno tre ormoni ipofisari. <p>Al raggiungimento della statura definitiva 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:</p> <ul style="list-style-type: none">- risposta di GH <6 µg/L dopo ipoglicemia insulinica (ITT); <p style="text-align: center;">oppure</p> <ul style="list-style-type: none">- risposta di GH <19 µg/L dopo test farmacologico con GHRH + Arginina. <p>Età adulta</p> <p>E' 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> <ol style="list-style-type: none">a) ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);b) ipopituitarismo idiopatico, post traumatico, da neoplasie sellari e parasellari.
--	--

Background

Eta' evolutiva

In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto I e con normale secrezione di GH (punto II), la terapia puo' essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH in base alle piu' recenti acquisizioni scientifiche in materia.

Per il monitoraggio della prescrizione e' necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni d'eta', che e' stimabile, in base ai dati della letteratura scientifica internazionale degli ultimi 20 anni, in 1:2000 (tasso di esposizione al trattamento). Va, inoltre, tenuto conto che la coorte dei soggetti affetti dalle principali patologie per cui e' indicata la terapia con GH e' sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio.

Eta' adulta

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un abbassamento della qualita' di vita, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un aumento del colesterolo circolante, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari. In particolare, e' stato dimostrato un chiaro aumento dei processi di aterosclerosi con netto incremento della mortalita' da cause cardiovascolari. Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai rari casi nei quali vi sia un severo deficit di GH, dimostrato da un picco di risposta $< 3 \mu\text{g/L}$ dopo ipoglicemia insulinica, oppure, in presenza di controindicazioni al test dell'ipoglicemia (cardiopatie, patologia del SNC, eta' avanzata), a seguito di un picco inadeguato di GH dopo stimoli alternativi utilizzati con limiti di normalita' appropriati alla loro potenza.

Il test con GHRH + arginina viene ad oggi ritenuto l'alternativa di prima scelta e, dopo questo stimolo, un severo deficit di GH e' dimostrato da un picco dei livelli circolanti di GH $< 9 \mu\text{g/L}$. Il rigoroso rispetto di tali criteri esclude la possibilita' di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Evidenze disponibili

In base alle evidenze della letteratura, alla approvazione da parte di FDA ed EMEA ed alla luce del documento della consensus conference ad hoc (J Clin Endocrinol Metab 92: 804-810, 2007), si ritiene opportuno inserire in fascia A l'indicazione al trattamento con GH nei bambini nati SGA sotto supervisione delle Commissioni Regionali preposte alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Particolari avvertenze

L'Istituto Superiore di Sanita' 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 e' necessaria ed indispensabile per la rimborsabilita' della terapia da parte del SSN. Annualmente l'Istituto Superiore di Sanita' provvedera' a redigere un rapporto e ad inviarlo all'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e alla Conferenza degli Assessori Regionali alla Sanita'.

Bibliografia

1. Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:252-8.
2. Cappa M, Loche S. Evaluation of growth disorders in the paediatric clinic. *J Endocrinol Invest* 2003;26:54-63.
3. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with growth hormone deficiency: summary statement of the Growth Hormone Research Society Workshop on adult growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:379-81.
4. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3990-3.
5. Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone *Ped Research* 2005;57: 216-222.
6. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004;363:1977-87.
7. L. Gagliardi, F. Macagno, D. Pedrotti, M. Coraiola, R. Furlan, L. Agostinis, S. Milani "Standard antropometrici neonatali prodotti dalla task-force della Societa' Italiana di Neonatologia e basati su una popolazione italiana nord-orientale" *Riv. Ital. Pediatr. (IJP)* 1999; 25: 159-169.
8. Hoffman DM, et al. Diagnosis of Growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994; 344: 482-3.
9. Lissett CA, et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 551-7.
10. Maghnie M, Ghirardello S, Genovese E. Magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary unit in children suspected of hypopituitarism: who, how and when to investigate. *J Endocrinol Invest* 2004;27:496- 509.
11. Rosilio M et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End* 2005; 152: 835-843
12. Tanaka T, Cohen P, Clayton PE, Laron Z, Hintz RL, Sizonenko PC. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence--part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children. *Growth Horm IGF Res* 2002;12:323-41.
13. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M; European Society of Paediatric Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2005 Feb;152(2):165-70. Review.
14. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, de Sanctis C, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Secco A, Tinelli C, Ghigo E. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *European Journal of Endocrinology*, 2005;152:589-96.

15. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):695-700.

16. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. Corneli G, Di Somma C, Prodham F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):701-8.

17. Diagnosis of adult GH deficiency. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. *Growth Horm IGF Res.* 2008 Feb;18(1):1-16. Epub 2007 Sep 4. Review.

18. Human growth hormone for the treatment growth failure in children (review), National Institute of Clinical Excellence (NICE), Maggio 2002 (<http://www.nice.org.uk/Guidance/TA42#summary> , accesso verificato in data 31/03/09)

19. G. CRISTOFORI, E. AGAZZANI, L. ANDALORO, S. BOCCACCI, C. BOTTURA, G. CAVALLARO, P. MUSSINI, F. SACCO, G. COMPAGNONI.
“Panipopituitarismo congenito: una rara causa di emergenza endocrinologica neonatale”. *La Pediatria Medica e Chirurgica. Supplemento*, XXI Congresso Societa' Italiana di Neonatologia. Sezione Lombarda. Bergamo 1-2 Febbraio 2008.