

Modifiche della prescrizione dell'ormone della crescita

Una proposta dell'ACP

Sergio Bernasconi¹, Brunetto Boscherini², Amnon Cohen³, Roberto Lala⁴, Mauro Pocecco⁵, Mohamad Magnie⁶, Pietro Panei⁷, Aldo Ravaglia⁸

¹Direttore della Clinica Pediatrica dell'Università di Parma; ²Consulente per l'Endocrinologia Pediatrica presso il Policlinico Tor Vergata, Roma; ³Direttore di Struttura Complessa di Pediatria, Ospedale San Paolo, Savona; ⁴Endocrinologo Pediatrico, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino; ⁵Direttore di Struttura Complessa di Pediatria, Ospedale M. Bufalini, Cesena; ⁶Endocrinologo Pediatrico, Ospedale San Matteo, Pavia; ⁷Epidemiologo, Istituto Superiore di Sanità; ⁸Pediatra di famiglia, Chivasso

Abstract

Changing the prescription normative for growth hormone. An ACP proposal

A proposal coming from ACP (Paediatrician's Cultural Association) for changing the normative prescription for Growth Hormone at the National Health Service's expense is shown.

Key words Growth hormone. GH. Therapeutical use of GH

Quaderni acp 2005; 12(1): 20-21

Viene presentata una proposta dell'Associazione Culturale Pediatri di modifica delle norme di prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale dell'Ormonone della crescita.

Parole chiave Ormonone della crescita. GH. STH. Uso terapeutico dell'STH

Il Direttivo ACP ha chiesto, alla fine del 2002, Presidente D'Andrea, a un gruppo di endocrinologi pediatri (gli autori di questa nota) di elaborare una proposta di aggiornamento della nota 39 della CUF sulla prescrivibilità a carico del SSN dell'ormone della crescita.

Il gruppo di studio, nell'arco dell'anno 2003, in ripetuti incontri, ha elaborato una proposta di revisione della nota 39, identificando tre aspetti critici:

- A "Motivazioni e criteri applicativi", soprattutto quelli relativi ai criteri auxologici e ormonali
- B "Prosecuzione del trattamento in età adulta"
- C "Istituzione di Commissioni Regionali" preposte alla sorveglianza epidemiologica e alla valutazione dell'efficacia terapeutica.

La relazione del gruppo di lavoro è stata inviata alla Commissione Unica del farmaco (ora Agenzia Italiana del Farmaco: AIFA) come proposta dell'ACP.

L'AIFA ha accettato integralmente la proposta.

Per i nostri lettori pubblichiamo:

1. la relazione del gruppo di lavoro con le motivazioni che portano alla richiesta di modifica della nota;
2. il testo della nota 39 con le parti giudicate critiche in corsivo nero;
3. Le modifiche proposte in **corsivo rosso**.

A pag 33 pubblichiamo, a chiarimento, due casi paradigmatici

Per corrispondenza:
Aldo Ravaglia
e-mail: alravaglia@tiscalinet.it

mediante le più precise valutazioni clinico-auxologiche previste dalla revisione proposta (punto A della parte 3).

1.7 Vengono introdotte nuove definizioni e modalità organizzative di appropriatezza e sorveglianza epidemiologica. In particolare viene introdotta la *Commissione Regionale di controllo* con i compiti di sorveglianza epidemiologica dei casi in trattamento e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento. La Commissione Regionale svolge il suo ruolo mediante l'istituzione di apposito registro e la formulazione di parere in caso di richiesta di autorizzazione al trattamento per pazienti con alterazioni clinico-auxologiche e normale secrezione di GH.

1.8 Viene modificata la parte relativa ai criteri di valutazione della prevalenza dei soggetti sottoposti al trattamento in base alla rilevazione del tasso di esposizione al trattamento e non dei soli casi di deficit di GH (prevalenza dei soggetti trattati che tiene conto sia dei soggetti con deficit di GH che di quelli affetti da *sindrome di Turner*, *sindrome di Prader-Willi* e *insufficienza renale cronica*).

2. L'attuale nota 39: punti critici

La parte della nota che riguarda i bambini dice che "il farmaco è prescrivibile in classe A", limitatamente alle seguenti indicazioni:

Età evolutiva

- ▶ bassa statura da deficit di GH;
- ▶ sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;
- ▶ deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
- ▶ sindrome di Prader-Willi in soggetti prepuberi.

In età pediatrica la carenza di ormonone della crescita (GH) deve essere documentata da:

- a. dati auxologici (statura, velocità di crescita, età ossea, target genetico);
- b. dati laboratoristici (valori di IGF-1; picchi massimi di GH dopo uno o più test di stimolo diversi; secrezione spontanea di GH) da riportare in triplice copia sulla

1. Motivazioni per la proposta di modifiche alla nota 39

Si fa rilevare

1.1 La classificazione del deficit di GH in ipotalamico, ipofisario e *deficit dell'attività biologica* non è supportata da sufficienti riferimenti nella letteratura internazionale. I casi documentati con carenza qualitativa ("*deficit dell'attività biologica*") sono estremamente rari.

1.1.1 Conseguentemente nel testo proposto si suggerirà di eliminare il punto relativo al "*deficit di attività biologica*", riservando la prescrivibilità, in questi casi, al giudizio della Commissione regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e alla valutazione dell'appropriatezza clinica del trattamento.

1.2 Le recenti Consensus Conference prevedono precisi criteri clinico-auxologici e di diagnostica di immagini che vengono inseriti nel testo proposto.

1.3 Vengono introdotte entità patologiche quali l'*ipopituitarismo neonatale*, le *lesioni ipotalamo-ipofisarie* e i *difetti ipofisari multipli* che non trovano menzione nell'attuale nota e che sono sempre più frequentemente diagnosticati.

1.4 Non vengono considerati *valori isolati di IGF-1* tra i criteri ormonali di deficit di GH, in quanto non esiste accordo generale sul loro significato diagnostico.

1.5 La prosecuzione del trattamento viene considerata *possibile* (e non obbligatoria) fino al raggiungimento della statura definitiva, senza considerare lo stadio puberale.

1.6 I casi di bassa statura costituzionale e familiare nei quali il trattamento non deve essere prescritto sono esclusi

scheda epidemiologica da inviare alla AUSL di provenienza, alla Regione e all'Istituto Superiore di Sanità.

2.1. La parte da modificare

Età evolutiva

Il trattamento con l'ormone va effettuato in bambini con bassa statura e/o bassa velocità di crescita determinati da deficit di GH: la carenza di GH può essere quantitativa, determinata da cause ipofisarie e/o ipotalamiche, ma anche qualitativa, determinata da inattività biologica dell'ormone. Il deficit di GH deve essere dimostrato:

a. deficit a patogenesi ipofisaria: mancata risposta di GH a due test provocativi classici (picco di GH ripetutamente inferiore a 10 microg/l) oppure a un test massimale con GHRH + arginina o pirdostigmina (picco di GH inferiore a 20 microg/l);

b. deficit a patogenesi ipotalamica: secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne, inferiore a 3 microg/l anche in presenza di normale risposta ai test provocativi;

c. deficit dell'attività biologica: bassi livelli di IGF-1 normoresponsivi al test di generazione somatomedinica in pazienti con normale secrezione somatotropa spontanea e stimolata. Il trattamento con GH biosintetico deve protrarsi in tutti i bambini fino al raggiungimento della statura definitiva al termine dell'epoca puberale. Il trattamento deve essere proseguito in età adulta in quei casi in cui sia confermata l'esistenza di un severo deficit di GH secondo i criteri applicabili in età adulta. Il trattamento non va effettuato in bambini con bassa statura costituzionale o familiare in cui non siano state chiaramente documentate le alterazioni sopra specificate. Per una sorveglianza epidemiologica delle prescrizioni è opportuno che le Autorità Sanitarie preposte tengano presente che la prevalenza dell'ipostaturalismo da deficit di GH è dell'ordine di 1/4000 abitanti.

3. Le modifiche proposte

Le modifiche proposte sono stampate in **corsivo rosso** nel punto seguente.

Età evolutiva

Il trattamento con l'ormone della crescita va effettuato in neonati con ipopituitarismo e nei bambini con bassa statura e/o bassa velocità di crescita staturale che presentano una delle seguenti caratteristiche (clinico-auxologiche o di diagnostica di immagini) specificate in [A] e nei quali, contemporaneamente, sia dimostrato il deficit di GH in base a una delle modalità specificate in [B]

[A]. Criteri clinico-auxologici e di diagnostica di immagini

1. Statura ≤ 3 DS

2. Statura ≤ 2 DS e velocità di crescita/anno ≤ 1 DS rispetto alla norma per età e sesso, misurata a distanza di almeno 6 mesi con le stesse modalità

3. Velocità di crescita/anno ≤ 2 DS o $\leq 1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi, anche in assenza di bassa statura

4. Nei primi 2 anni di vita sarà sufficiente fare riferimento alla progressiva decelerazione della velocità di crescita (la letteratura non fornisce al riguardo dati definitivi in termini di DS)

5. Malformazioni/lesioni neuroradiologiche a livello ipotalamo-ipofisario o difetti ipofisari multipli che comportino deficit di GH accertato in base a una delle modalità sottostanti [B]

[B]. Deficit di GH dimostrato da uno dei seguenti criteri:

1. Risposta di GH < 10 microg/l ad almeno 2 test farmacologici eseguiti in giorni differenti

2. Risposta di GH < 20 microg/l nel caso uno dei 2 test impiegati sia GHRH + arginina o GHRH + pirdostigmina

3. Secrezione spontanea media di GH nelle 24 ore, o quantomeno nelle 12 ore notturne < 3 microg/l in presenza di normale risposta ai test farmacologici e valori di IGF-1 ≤ 2 DS

Il trattamento con GH biosintetico può essere effettuato fino al raggiungimento della statura definitiva e deve essere proseguito in età adulta nei pazienti in cui sia stato confermato un deficit permanente di GH secondo i criteri applicabili in età adulta. Il trattamento non va effettuato in bambini con bassa statura costituzionale o familiare in cui non siano state chiaramente documentate le alterazioni sopra specificate. In soggetti con caratteristiche clinico-auxologiche in accordo con il punto A e con normale

secrezione di GH (punto B), la terapia può essere effettuata solo se valutata e autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone sarà effettuato da Commissioni Regionali con l'istituzione di un registro, assumendo come modello di riferimento il registro operante nella Regione Piemonte. Le Autorità Sanitarie preposte alle attività di controllo invieranno i dati dei Registri Regionali, con cadenza annuale, all'Istituto Superiore di Sanità che si farà carico della sorveglianza epidemiologica nazionale. Per il monitoraggio della prescrizione è necessario far riferimento alla prevalenza del trattamento, nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni di età, che è 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 è indicata la terapia con GH, è sostanzialmente stabile nel tempo e distribuita in modo omogeneo sul territorio. ♦

Bibliografia

- (1) Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. A report by the Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *J Pediatr* 1995;127: 857-67
- (2) Saggese G et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the availability of recombinant human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Horm Res* 1998;50:320-40
- (3) Zadik Z et al. The definition of a spontaneous Growth Hormone (GH) peak: studies in normally growing and GH-deficient children. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:801-5
- (4) AACE clinical practice guidelines for growth hormone use in adults and children. *Endocrine Practice* 1998;4:8
- (5) 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
- (6) Hoffman DM et al. Diagnosis of growth hormone deficiency in adults. *Lancet* 1994;344:482-3
- (7) Lissett CA, et al. How many tests are required to diagnose growth hormone (GH) deficiency in adults. *Clin Endocrinol* 1999;51:551-7