



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova

Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino

**SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN
Medicina dello Sviluppo e Scienze della Programmazione Sanitaria
Indirizzo: Scienze della Programmazione Sanitaria
CICLO XXVIII**

**LA SOSTENIBILITÀ DEI TRATTAMENTI AD ALTO COSTO:
IL CASO DELL'ORMONE DELLA CRESCITA**

**HIGH COST TREATMENTS SUSTAINABILITY:
THE CASE OF GROWTH HORMONE**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Giuseppe Basso

Coordinatore: Ch.mo Prof. Paola Facchin

Supervisore: Ch.mo Prof. Paola Facchin

Dottorando: Dott.ssa Francesca Naccari

Anno Accademico 2015/2016

Si può competere con l'intelligenza, mai con la stupidità.
L'intelligenza ascolta, capisce e anche se non condivide, accetta.
La stupidità dimena nell'ego, pretende ragione,
e non guarda oltre a ciò che vede la sua convinzione.

Sommario

RIASSUNTO	VII
ABSTRACT	IX
INTRODUZIONE.....	1
RISORSE LIMITATE PER RICHIESTE ILLIMITATE	3
LE MALATTIE RARE.....	9
I FARMACI AD ALTO COSTO	11
L'ENTITÀ DELLA SPESA SANITARIA	19
LA SPESA FARMACEUTICA.....	24
L'ETICA NELLA GESTIONE DELLE RISORSE	33
OBIETTIVI.....	39
LA SCELTA DEL REGISTRO GH	42
MATERIALI E METODI.....	45
IL MONITORAGGIO DEI FARMACI	45
I REGISTRI DI MONITORAGGIO.....	54
L'ORMONE DELLA CRESCITA	63
GLI IMPIEGHI IN TERAPIA DEL GH.....	69
I RISCHI E GLI ABUSI LEGATI AL GH	78
LA NORMATIVA PER L'IMPIEGO DEL GH.....	82
LA SITUAZIONE IN VENETO.....	89
LA PROGETTAZIONE DEL REGISTRO GH.....	95
LA REALIZZAZIONE DEL REGISTRO GH.....	100
L'ANALISI STATISTICA	134
RISULTATI.....	137
ANALISI DEI PROFILI COINVOLTI NEL REGISTRO.....	139
ANALISI DEI PAZIENTI IN TERAPIA CON GH.....	140
L'ATTIVITÀ DEI CENTRI CERTIFICATORI	144
ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DI GH	157
CONFRONTO DEI DATI	173
ANALISI LOGISTICA.....	177
CONCLUSIONI.....	183
APPENDICE	189
BIBLIOGRAFIA	253

Negli ultimi decenni i Sistemi Sanitari hanno dovuto affrontare una realtà sempre più complessa. L'incremento della popolazione, il miglioramento della qualità e l'aumento dell'aspettativa di vita, hanno reso una vera e propria sfida poterne garantire la sostenibilità. Inoltre il progresso in ambito biomedico e farmaceutico e l'impiego in terapia di farmaci ad alto costo hanno comportato un aumento consistente della spesa sanitaria.

In questo contesto, diviene davvero necessario poter creare degli strumenti in grado di assicurare l'accesso alle cure, permettendo una corretta allocazione delle risorse disponibili.

L'obiettivo che ci siamo quindi posti è stato quello di trovare delle soluzioni per poter tagliare gli sprechi continuando a garantire i servizi.

Analizzando la situazione economica in ambito sanitario della regione Veneto, abbiamo rivolto la nostra attenzione alle terapie ad alto costo. Tra queste, l'ormone della crescita (GH) si è dimostrato il farmaco con il maggior potenziale di rischio ed impiego fuori indicazione.

Nel 2013 abbiamo progettato un registro per il monitoraggio a priori della prescrizione di questo farmaco, controllandone l'impiego nella pratica clinica. Abbiamo realizzato un sistema informativo web-based, che collega tutte le figure professionali coinvolte nel percorso di terapia, guidando lo specialista nella prescrizione secondo le linee guida stabilite a livello nazionale. Mediante la cooperazione tra le varie figure professionali abbiamo garantito la presa in carico globale del paziente, attraverso un percorso assistenziale condiviso. Il registro GH permette di raccogliere tutti i dati clinici del paziente, quali anamnesi, prescrizioni, parametri dei controlli ed erogazione dei farmaci, rendendoli disponibili alla consultazione da parte degli specialisti coinvolti.

Attraverso l'implementazione di questo registro abbiamo raggiunto una maggior omogeneità delle prescrizioni nel territorio regionale, limitando i casi di utilizzo inappropriato del farmaco. Osservando i dati raccolti dall'applicativo abbiamo condotto un'analisi descrittiva delle tipologie dei pazienti in terapia con GH, valutato l'attività dei Centri dai quali vengono

seguiti e studiato la distribuzione delle diverse specialità e del biosimilare prescritti, distinguendo per patologia, sesso ed età del paziente.

Successivamente, confrontando i dati relativi alla situazione presente prima dell'avvio del Registro GH con quelli attuali, abbiamo rilevato che i pazienti in terapia con l'ormone della crescita nel 2011 erano 887, mentre ad oggi sono 743, ovvero il 16% in meno. Inoltre la spesa farmaceutica sostenuta è diminuita del 22.6%, grazie ad un miglioramento nell'appropriatezza delle prescrizioni e ad un maggior impiego del farmaco biosimilare, salito dal 5% al 16%.

Infine il Registro GH ci ha permesso di effettuare anche analisi di tipo epidemiologico e di verificare l'efficacia della terapia con l'ormone della crescita nelle reali condizioni di utilizzo del farmaco.

Possiamo quindi affermare che il Registro GH, testato nella realtà della regione Veneto, si è dimostrato un valido strumento per garantire l'appropriatezza terapeutica, la sicurezza di impiego nel paziente, e il contenimento della spesa sanitaria di questo farmaco ad alto costo. Sarà ora necessario sensibilizzare ulteriormente le diverse figure professionali coinvolte per ottenere una migliore qualità e una maggior frequenza di aggiornamento nell'inserimento dei dati nell'applicativo, in modo tale da permetterci di effettuare analisi sempre più accurate.

Over last decades, National Health Systems found themselves involved in an ever more complex reality. Population growth, quality of life and life expectancy improvement are challenging their sustainability. Biomedical and pharmaceutical advancements, along with high-cost drugs development triggered a severe increase in health expenditure.

The development of tools capable of granting patients access to the needed therapies, favouring an efficient allocation of resources as well, becomes essential in this context.

That is why we aimed to find solutions to cut unnecessary costs while ensuring patients' health.

In the pharmaeconomical analysis of the Veneto region situation, we focused onto high-cost therapies. Amongst them, human Growth Hormone (hGH) revealed itself as the drug with the highest potential risk and off-label use.

In 2013 we planned the GH Registry, a web-based information system which supports all the activities of the GH healthcare network and guarantees both the a priori monitoring, ensuring that GH prescriptions comply with the national guidelines, and the monitoring of its everyday use in real clinical practice.

The cooperation among all professionals generates a unique shared pathway supporting the global patient care. All clinical data such as history, prescriptions, follow-up data and drugs supply have been collected in the Registry, and put online through the information system, available to the specialists who follow the patient.

With the implementation of GH Registry, we finally achieved a better GH prescription homogeneity throughout the Veneto area, limiting inappropriate GH treatments. We performed a descriptive analysis - based on the data collected by the system - on GH-treated patients typologies, examined follow-up Centres activities, and observed the different drugs and biosimilar distribution, based on patients' pathology, sex and age.

Later, we compared data collected before the Registry implementation to present data. In 2011, there were 887 GH-treated patients, while today there are only 743 of them, 16% fewer. The health expenditure decreased of 22.6%, thanks to a better prescription appropriateness and to an increased biosimilar usage, rised from 5% to 16% of total prescriptions.

In addition, GH Registry allowed us to collect data for an epidemiologic analysis in order to establish the efficacy of the hGH therapy, in real-life conditions.

GH Registry, tested in the Veneto region reality, has proved itself as a solid tool, capable of granting therapeutic appropriateness, safety of use in patients, and cost-avoidance for this high-cost drug. It is now necessary to raise awareness among the different professionals involved in the Registry, in order to obtain a better and more frequent update of the patients' data, which could allow us to perform even more prompt and accurate analyses.

INTRODUZIONE

Negli ultimi due secoli si è potuti assistere ad un grande progresso in ambito sanitario con un raggiungimento di grandi risultati in termini di salute. Ad oggi le persone vivono più a lungo e mantenendo migliori condizioni di salute. Negli ultimi 200 anni l'aspettativa di vita è continuata ad aumentare in tutto il mondo grazie a migliori strumenti di diagnosi e di terapia che hanno portato ad una miglior gestione delle patologie¹, assieme ad un aumento del tenore di vita e ad una maggior stabilità sociale².

Conseguentemente a questo sviluppo però, si è potuto registrare un aumento esponenziale della spesa sanitaria, che raggiunge tassi di crescita sempre più elevati, maggiori anche rispetto a quelli dell'economia nel suo complesso³. I principali fattori determinanti di questo processo vengono ad essere legati ai trend demografici ed epidemiologici in atto ma sono anche dovuti ai processi di innovazione tecnologica in campo biomedico e farmaceutico. La richiesta di assistenza sociosanitaria è in continuo aumento e viene ad essere sempre più impostata sulla presa in carico globale e continuativa del paziente⁴.

In un contesto come questo, ci si chiede spesso come, nei prossimi anni, i Sistemi Sanitari potranno continuare ad essere finanziariamente sostenibili e come i governi saranno ancora capaci di erogare adeguatamente le cure e i trattamenti per la salute del paziente, a fronte di queste nuove e sempre più crescenti pressioni sui costi^{5,6}.

La sfida del prossimo futuro è quindi riuscire a garantire la sostenibilità economica e finanziaria della sanità pubblica, senza mettere a rischio la qualità delle cure erogate e l'equità nell'accesso a queste^{7,8}.

In periodi di recessione, come quello in cui ci troviamo, per sopperire a questo tipo di problematiche, spesso si ricorre ad applicare tagli lineari, ad imporre tetti di spesa o a introdurre controlli stringenti sui costi e sulle prestazioni sanitarie, con conseguente aumento della compartecipazione alla spesa da parte dei cittadini⁹. Queste però sono tutte misure che, pur avendo un effetto nel breve termine, non possono tuttavia ritenersi efficaci per poter controllare i fattori responsabili del continuo aumento dei costi, al

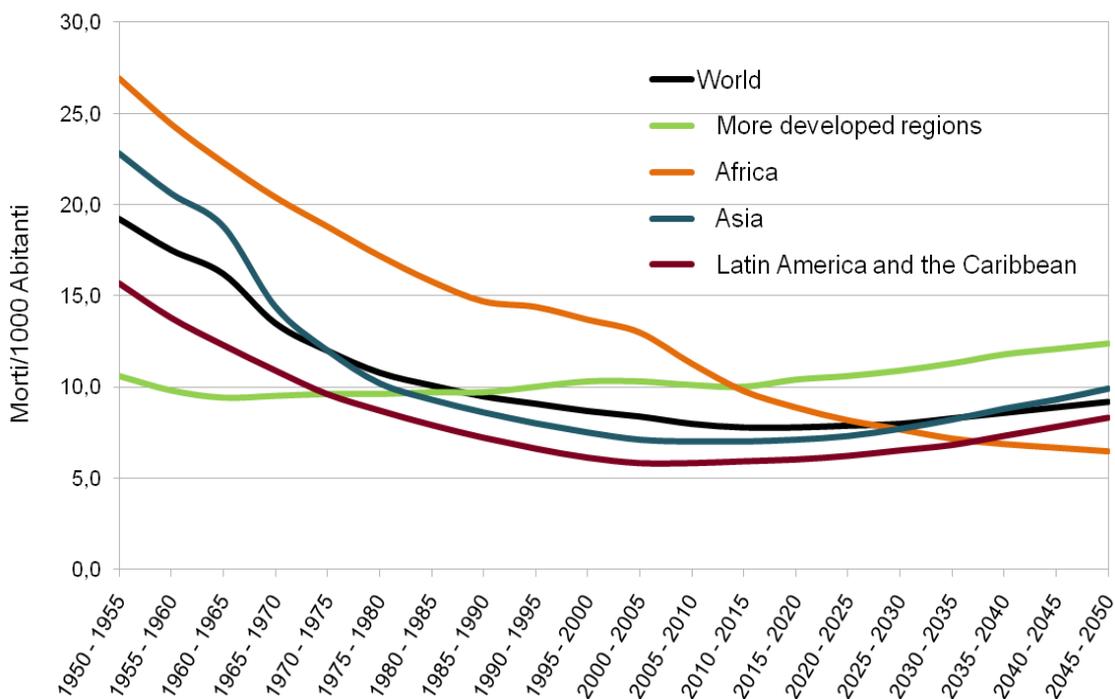
INTRODUZIONE

fine di garantire la sostenibilità finanziaria della spesa sanitaria nel lungo periodo^{10,11}.

RISORSE LIMITATE PER RICHIESTE ILLIMITATE

Negli ultimi anni i Servizi Sanitari si sono trovati a dover gestire una realtà molto complessa. L'aumento esponenziale della spesa in ambito sanitario, a fronte delle limitate risorse disponibili, ha sempre più posto l'accento sulla necessità di implementare nuove strategie per una miglior razionalizzazione dell'impiego delle risorse¹².

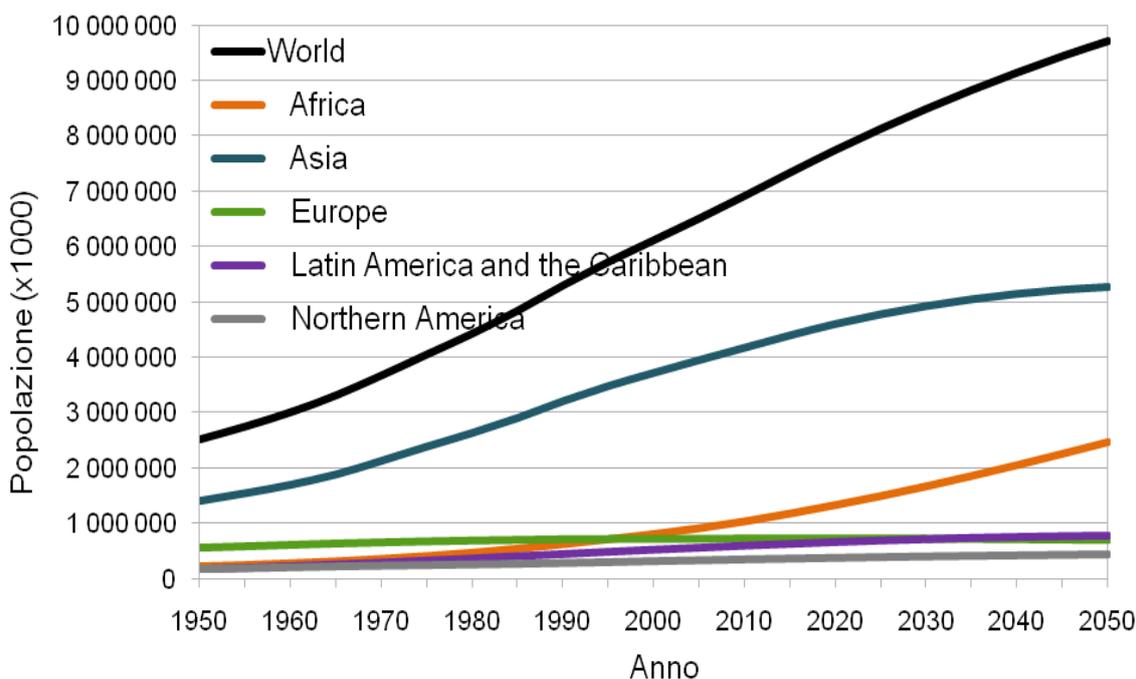
Nel XX secolo si è assistito ad un enorme incremento della popolazione umana¹³. Il trattamento e la prevenzione delle malattie infettive hanno giocato un ruolo molto importante nella diminuzione del tasso di mortalità in molti paesi, e attraverso i progressi della medicina moderna e l'incremento della produttività agricola (definita "rivoluzione verde") hanno consentito un aumento dell'aspettativa di vita e un incremento delle risorse alimentari disponibili¹⁴.



Variatione del tasso di mortalità nel tempo, nel mondo. United Nations – Department of economic and social affairs.

Nel 2000 la popolazione mondiale risultava in aumento con un tasso

dell'1,4%, equivalente a 75 milioni di persone all'anno e pari a dieci volte gli abitanti presenti 300 anni prima¹⁵. Per il 2050 ci si attende un picco della popolazione superiore a 9 miliardi di persone. Si stima che l'Italia, nel 2030, possa raggiungere un picco di popolazione pari a 62.2 milioni¹⁶.



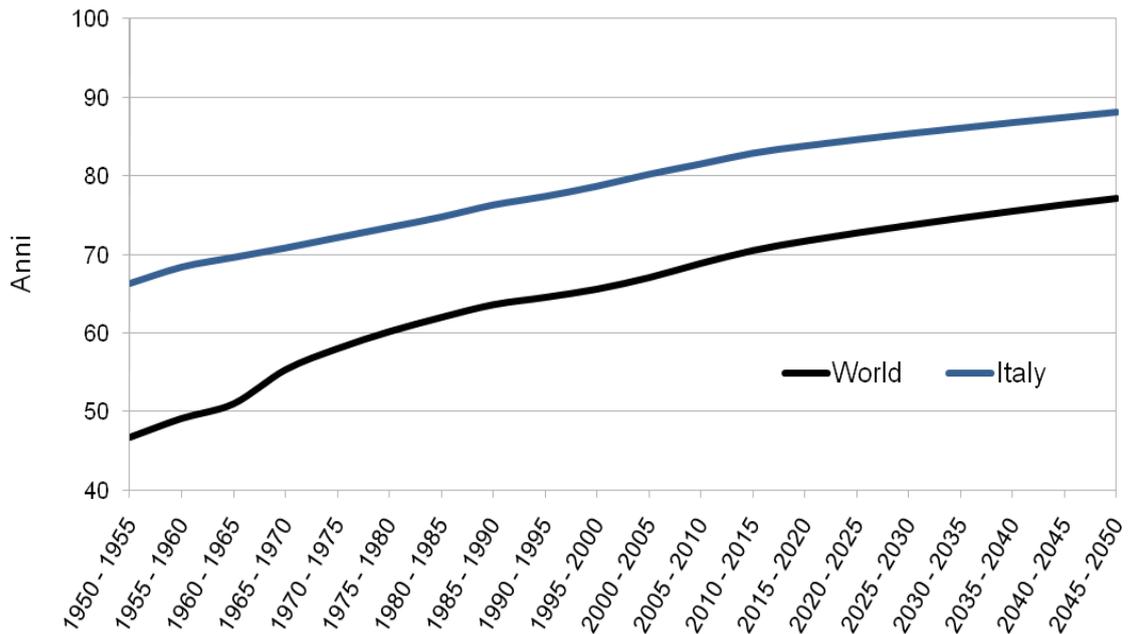
Variatione della popolazione mondiale nel tempo. United Nations – Department of economic and social affairs.

Ormai da molti anni, nel mondo occidentale, si assiste ad un costante aumento del “bisogno di salute”, determinato principalmente dal crescente potere di spesa delle persone, ovvero dalla maggior disponibilità economica di queste, e alla dinamica demografica della popolazione, caratterizzata da un progressivo aumento della vita media, portando l’aspettativa di vita a raggiungere valori che un tempo venivano considerati fortunate eccezioni.

Attualmente, tra la comunità scientifica, si è diffuso il pensiero che l’aspettativa di vita possa essere spostata fino a raggiungere valori assolutamente impensabili e che di conseguenza la morte possa avvenire non più per patologie ma solamente in casi eccezionali quali incidenti, guerre o epidemie¹⁷. Ovviamente, nonostante il progresso scientifico avvenuto, non si può di certo affermare di aver ottenuto questo risultato nella realtà, tuttavia

possiamo constatare un forte cambiamento nel quadro epidemiologico^{18,19}.

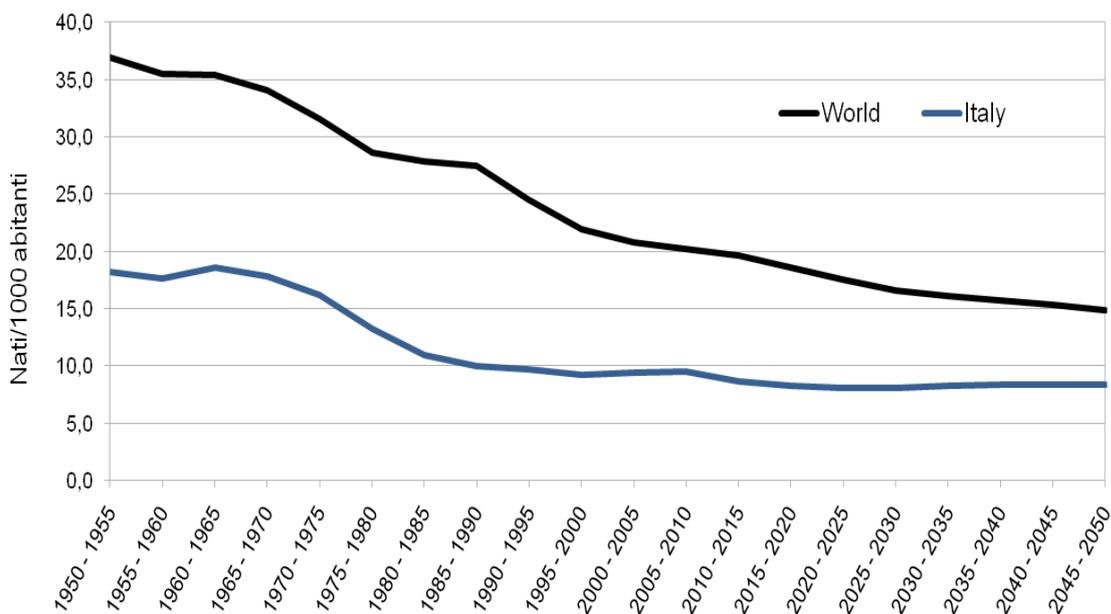
Nel 1980 il numero di persone al di sopra dei 60 anni risultavano essere 380 milioni, nel 2013 tale valore è salito a 760 milioni e le proiezioni delle Nazioni Unite predicono che nel 2050 si arriverà a 2 miliardi. Attualmente quindi le persone con un età superiore ai 60 costituiscono il 15-18% della popolazione mondiale, con picchi locali che arrivano anche al 28-30%²⁰.



Variatione dell'aspettativa di vita nel tempo. United Nations – Department of economic and social affairs.

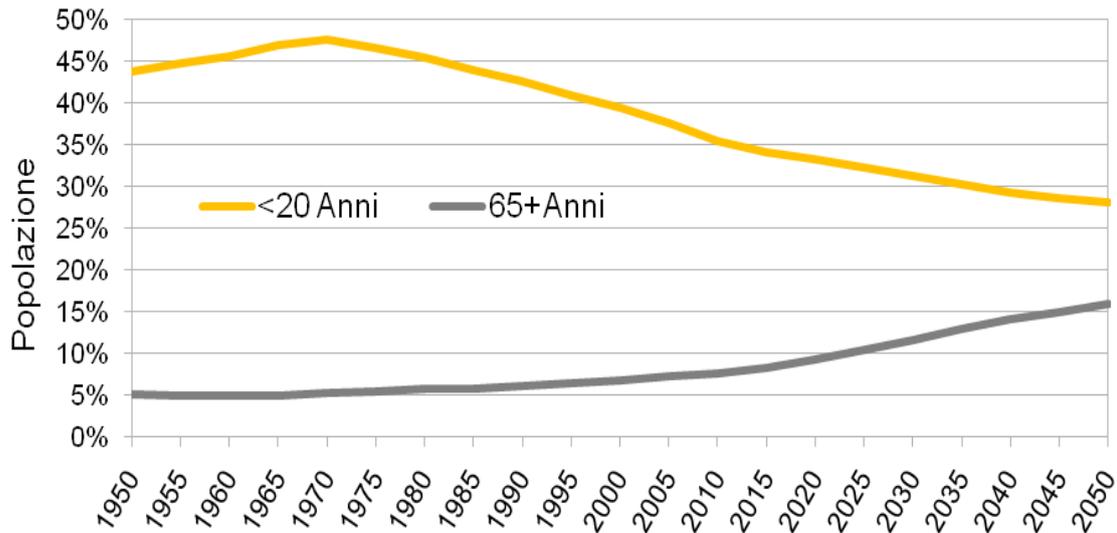
In Italia, come negli altri stati dell'Europa, si è verificata una profonda trasformazione demografica che però, oltre ad aver visto l'aumento della vita media ha registrato anche una riduzione della natalità con un invecchiamento quindi più veloce e marcato rispetto agli altri Paesi e con un conseguente forte aumento dei consumi sanitari e un impoverimento della popolazione in età da lavoro²¹.

A partire dal 2008, le nascite in Italia sono risultate inferiori rispetto ai decessi di circa 5.000 unità e questo divario sembrerebbe aumentato negli anni a seguire per probabilmente raggiungere nel 2050 le 300.000 unità.

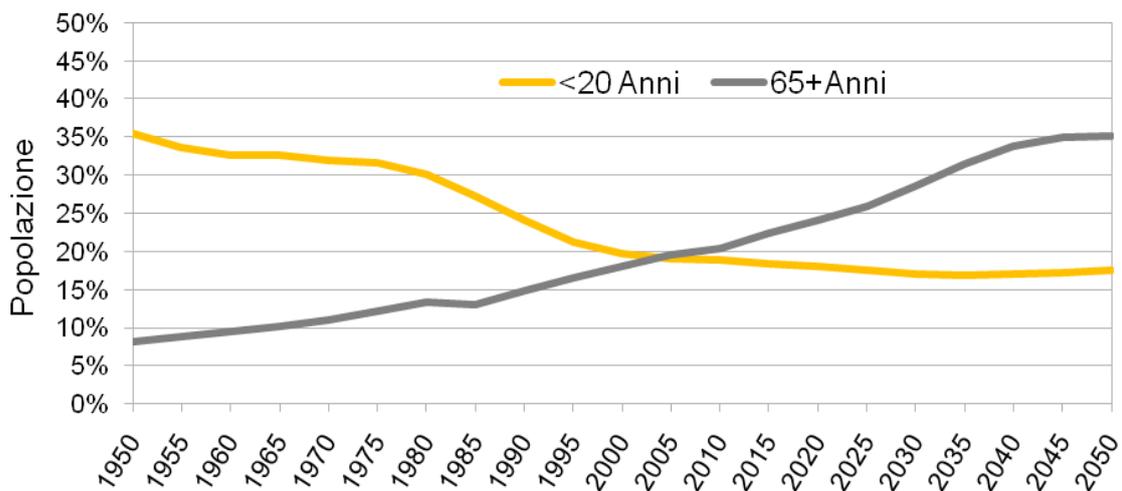


Variatione del tasso di natalità nel tempo. United Nations – Department of economic and social affairs.

L'età media si sta sempre più alzando e il numero di persone con un'età superiore ai 65 anni tende ad aumentare sia in termini assoluti sia in termini relativi. Attualmente, in Italia la speranza di vita risulta essere circa 79 anni per gli uomini e circa 84 anni per le donne²². Nel 1950 la percentuale di persone con età superiore a 80 anni era pari all'1% della popolazione mondiale, nel 2050 tale percentuale si è stimato sarà superiore al 10% nei paesi che fanno parte dell'OECD (Organization for Economic Co-operation and Development)²³.



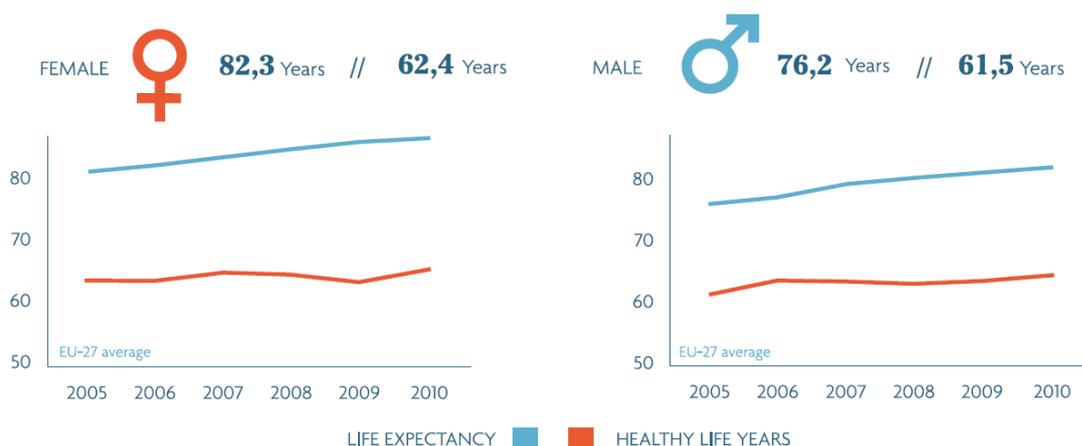
Variatione della distribuzione dell'età della popolazione in Italia. United Nations – Department of economic and social affairs.



Variatione della distribuzione dell'età della popolazione nel mondo. United Nations – Department of economic and social affairs.

L'innalzamento dell'età della popolazione porta ad un aumento delle persone molto anziane, oltre gli 85 anni, che richiedono grandi impegni di risorse in ambito sanitario.

L'allungamento della speranza di vita rappresenta un nodo centrale per la sostenibilità dei Sistemi Sanitari. Le persone vivono sempre più a lungo ma viene ad essere sempre più ampia la differenza tra gli anni di vita vissuti totali e gli anni di vita vissuti in salute. Uno studio condotto dalla Commissione Europea, nell'intervallo di tempo che va dal 2005 al 2010, riporta che l'aspettativa di vita alla nascita per le donne è di 82.3 anni e per gli uomini 76.2 anni ma con rispettivamente solo 62.4 e 61.5 anni di vita in salute.



Confronto tra l'aspettativa di vita e gli anni di vita in salute. European Commission.

Ad oggi la maggior parte dei decessi si registra a seguito di malattie croniche, tumori e malattie cardiocircolatorie, patologie per le quali si registra un aumento del consumo dei farmaci. Nel 2005 l'European Health Report ha affermato che l'86% dei decessi in Europa è causato da malattie croniche. Si tratta di patologie irreversibili, che spesso sviluppano disabilità e che quindi hanno un'elevata ripercussione sulla qualità della vita. Di conseguenza si può facilmente comprendere come queste patologie incidano molto sul consumo dei servizi sanitari. Per la popolazione multi cronica vengono erogate quasi un terzo delle visite generiche e specialistiche, a queste vanno a sommarsi le notti di degenza nei presidi ospedalieri e il personale necessario per l'assistenza. Nel 2006 nel Regno Unito i ricoveri ospedalieri per le malattie croniche sono risultati essere 8 delle 11 principali cause. Inoltre il 5% dei ricoverati, spesso affetto da una malattia a lungo termine, impegna il 42% di tutti i giorni di degenza dedicati ai problemi acuti²⁴.

LE MALATTIE RARE

Le malattie rare sono patologie che hanno, nella popolazione generale, un tasso di prevalenza inferiore ad una certa soglia, secondo quanto stabilito da ogni Paese. In Italia viene seguita l'indicazione Europea, ovvero si definisce "rara" una malattia presente in una persona su 2.000 abitanti²⁵. Si tratta per la maggior parte di malattie croniche, degenerative e spesso anche invalidanti, che costringono il paziente a convivere per tutta la vita con il dolore e le difficoltà dovute alla malattia, e purtroppo il più delle volte senza alcuna terapia specifica ed adeguata. In molti casi le malattie rare sono patologie che vanno a ridurre l'aspettativa di vita ma che soprattutto comportano una drastica riduzione della qualità della vita. Il paziente con la malattia rara si trova a dover affrontare un percorso tortuoso, tutt'altro che ben delineato, sia per quanto riguarda la diagnosi che per quanto riguarda la cura della malattia. Spesso questi pazienti riescono ad arrivare alla diagnosi dopo lunghi periodi nei quali vengono rimandati di Centro in Centro, sottoposti a innumerevoli esami, senza riuscire ad arrivare all'inquadramento della loro sintomatologia, e di conseguenza senza poter avere una valida terapia.

Uno studio Europeo ha dimostrato che nel 40% dei pazienti con malattia rara questa non viene inizialmente riconosciuta e che il 25% di questi pazienti ha dovuto attendere da 5 a 30 anni, dopo la comparsa dei sintomi, prima di ottenere una diagnosi corretta²⁶.

Tutto questo inevitabilmente va anche a ricadere sulle famiglie dei malati, le cui vite vengono completamente condizionate dal bisogno di assistenza del proprio caro, con conseguenze sull'intera società. Si è di fronte quindi ad una problematica che dal punto di vista della sofferenza del paziente assume un'elevata importanza e che dal punto di vista dell'economia rappresenta una spesa significativa sia direttamente che indirettamente.

Negli anni si è venuti a prender sempre più consapevolezza del paradosso insito nell'attribuzione del termine "raro" a queste patologie. Sono poche infatti le persone affette da una malattia rara, ma le malattie rare purtroppo sono davvero molte e complessivamente le persone che ne sono affette, in

Europa, sono 30 milioni²⁷.

È necessario quindi prendere coscienza dell'entità di questa realtà e impegnarsi per individuare dei percorsi per la corretta diagnosi di queste malattie e per definire dei "protocolli" di terapie efficaci per questi malati. Se si riesce a far avere al paziente una diagnosi della sua malattia per tempo e a questo di conseguenza viene prescritta una terapia adeguata per la gestione dei sintomi, spesso si riesce anche a mantenerne la qualità della vita. Tutto questo quindi viene ad assumere non solo un'estrema importanza dal punto di vista etico ma anche dal punto di vista dei costi effettivi.

Uno studio condotto, nel 2001, nei Paesi Bassi, su pazienti affetti da emofilia, ha dimostrato che i pazienti che ricevevano la corretta terapia riuscivano a rimanere nel mondo del lavoro 17 anni in più rispetto ai pazienti non adeguatamente trattati. Inoltre si è potuto constatare che per i pazienti ai quali non era stata prescritta una corretta terapia vi era stato un costo pari a 100.000 Euro l'anno dovuto alle conseguenti ospedalizzazioni²⁸.

Purtroppo per il malato raro la maggior parte delle volte non ci sono farmaci specifici per la patologia. Le case farmaceutiche spesso dimostrano poco interesse nella ricerca e produzione di farmaci utilizzabili da pochi pazienti. Ecco allora che si viene a parlare di farmaco "orfano", trattamenti efficaci alla terapia della malattia rara il cui costo di ricerca e produzione non può essere sostenuto dall'azienda farmaceutica, poiché non vi è un adeguato ritorno economico. Di conseguenza in molti paesi, tra cui l'Europa, si sono adottate iniziative volte a incentivare, attraverso agevolazioni fiscali, la messa a punto di questi prodotti specifici e estremamente importanti per le malattie rare.

Le persone affette da malattie rare rappresentano spesso un costo elevato per la Sanità, ma tale costo può essere molto contenuto se ci si impegna per garantire al paziente una presa in carico globale, attraverso l'individuazione di Centri di expertise in grado di definire dei percorsi terapeutici adeguati ed efficienti, limitando in questo modo gli sprechi derivanti da esami diagnostici inadatti e terapie ad alto costo la cui validità non è dimostrabile, perché, per il malato raro, trovare il Centro specializzato e competente o la terapia adeguata, non deve essere una questione di "fortuna"²⁹.

I FARMACI AD ALTO COSTO

Secondo quanto riportato dall' Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) viene definito "farmaco" "qualsiasi sostanza chimica o prodotto utilizzato per modificare o esaminare funzioni fisiologiche o stati patologici a beneficio del paziente".

In Italia, il Decreto Legislativo, del 24 aprile 2006, n.219, recependo diverse direttive dell'Unione Europea, riporta la seguente definizione di medicinale: "1) ogni sostanza o associazione di sostanze presentata come avente proprietà curative o profilattiche delle malattie umane; 2) ogni sostanza o associazione di sostanze che può essere utilizzata sull'uomo o somministrata all'uomo allo scopo di ripristinare, correggere o modificare funzioni fisiologiche, esercitando un'azione farmacologica, immunologica o metabolica, ovvero di stabilire una diagnosi medica"³⁰.

Tuttavia il termine "farmaco" ha origine dalla parola greca "phàrmakon" con la quale si era soliti indicare sia un medicamento che una sostanza tossica. Ancora oggi, quando si parla di farmaci, è sempre necessario prenderne in considerazione sia gli aspetti benefici che gli effetti avversi e i rischi che questi possono comportare, in base alla condizione di salute di chi li assume, piuttosto che al dosaggio somministrato. Nonostante negli anni ci siano stati enormi progressi in ambito farmaceutico, comunque siamo ancora ben lontani dall'averne farmaci efficaci e al tempo stesso totalmente privi di tossicità e di effetti avversi, a volte anche gravi.

Tuttavia negli ultimi decenni abbiamo assistito ad un enorme progresso in ambito farmacologico, con la realizzazione di farmaci innovativi in più aree terapeutiche, la cui efficacia ha permesso di cambiare il decorso di molte malattie³¹. Questi nuovi farmaci rappresentano una grande speranza nella cura di alcune patologie ad elevato impatto sanitario, sociale ed economico, ma comportano anche una delle maggiori sfide alla sostenibilità dei Sistemi Sanitari³².

Dalla fine del XX secolo, quando alla chimica si sono affiancate le biotecnologie e l'ingegneria genetica, si è potuti assistere ad una rivoluzione sia per quanto riguarda la produzione di farmaci efficaci verso patologie gravi o rare, sia per quanto riguarda la sintesi di farmaci già utilizzati in terapia, ma che sono stati resi più sicuri, quali ad esempio l'insulina umana al posto di quella derivata dal suino o l'ormone della crescita il quale non è più stato estratto a partire dalle persone decedute.

Nel 1953, con l'identificazione della struttura molecolare del DNA è nata la genomica, alla quale poi seguì la farmacogenetica³³, la scienza che si propone di identificare e studiare la risposta ai farmaci legata ai fattori genetici. Si è iniziato quindi a ragionare su quello che da sempre costituisce uno dei problemi più rilevanti della terapia farmacologica, ovvero la variabilità della risposta ai farmaci tra i vari soggetti che li assumono. La ricerca quindi è stata orientata verso la produzione di farmaci "biotecnologici" e sono state messe a punto tecniche per la produzione dei farmaci attraverso modificazioni del patrimonio genetico di organismi viventi, quali lieviti o batteri. Nel 1970 per la prima volta è stata applicata la tecnica del DNA ricombinante e, attraverso l'inserimento del gene umano responsabile della produzione dell'insulina all'interno del genoma del batterio *Escherichia Coli*, è stata prodotta l'insulina umana, ormone che regola il livello degli zuccheri nel sangue, immessa poi nel mercato nel 1982 dalla società americana Genentech.

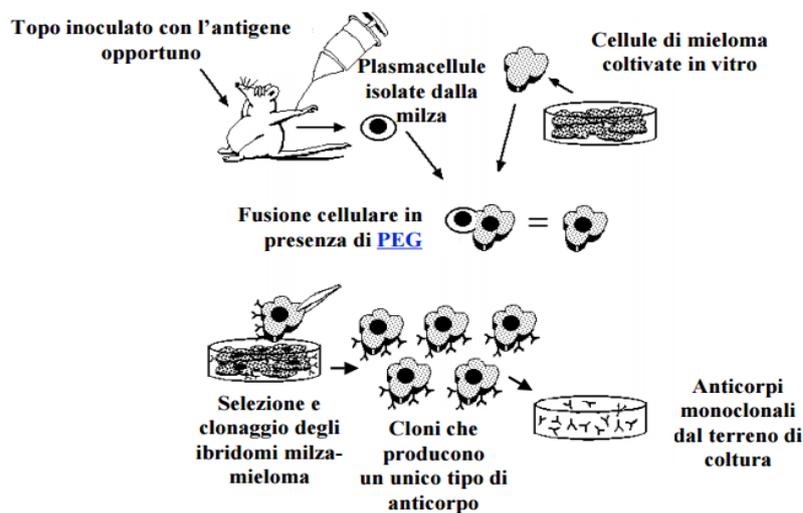
Successivamente, a partire dallo stesso anno, con la tecnica del DNA ricombinante si è riusciti ad ottenere anche l'ormone della crescita, responsabile dello sviluppo corporeo nell'uomo³⁴.

Con l'avvento della tecnica del DNA ricombinante c'è stata una vera e propria rivoluzione sia per quanto riguarda la possibilità di ottenere quantità illimitate di farmaci sia perché in questo modo è stato possibile ridurre drasticamente i gravi effetti avversi e la comparsa di patologie che potevano presentarsi con l'utilizzo di derivati di altri animali.

Questa tecnica può inoltre essere utilizzata per trasferire materiale genetico al fine di curare o prevenire malattie genetiche, correggendo, attivando o disattivando i geni umani difettosi o mancanti.

Sempre nel XXI secolo vi è stata la nascita dei farmaci definiti “intelligenti” o “biotech”, poiché capaci di colpire bersagli precisi, ovvero proteine recettoriali coinvolte nello sviluppo di alcune patologie. Questi farmaci biotecnologici si basano sulla produzione di particolari specifici anticorpi, che prendono il nome di “monoclonali” per la metodologia impiegata per la loro realizzazione. Gli anticorpi monoclonali vengono prodotti da linee cellulari provenienti da un solo tipo di cellula immunitaria, ovvero da un clone cellulare originato da un singolo linfocita B, si tratta pertanto di anticorpi identici tra loro.

PRODUZIONE DI ANTICORPI MONOCLONALI DA IBRIDOMI



Tecnica di produzione degli anticorpi monoclonali.

L'impiego più importante degli anticorpi monoclonali è stato nella terapia dei tumori, dove questi infatti riescono ad agire in maniera specifica, colpendo direttamente le cellule tumorali ed evitando le cellule sane, svolgendo un ruolo fondamentale sia nell'identificazione delle specifiche strutture recettoriali presenti sulla cellula tumorale sia nell'inibizione della crescita del tumore e dello sviluppo di metastasi.

La tecnica del DNA ricombinante è infine stata impiegata anche nella produzione dei vaccini, che in questo modo sono diventati maggiormente efficaci e più sicuri. Nel 1986 è stato introdotto in terapia il vaccino per l'epatite B, il primo ad essere ottenuto attraverso questa tecnologia. A

seguire, nel 1993, è stato prodotto allo stesso modo il vaccino per la pertosse e nel 2006 è entrato in commercio un vaccino per la prevenzione delle infezioni da Papilloma virus, responsabile dell'insorgenza del tumore al collo dell'utero³⁵.

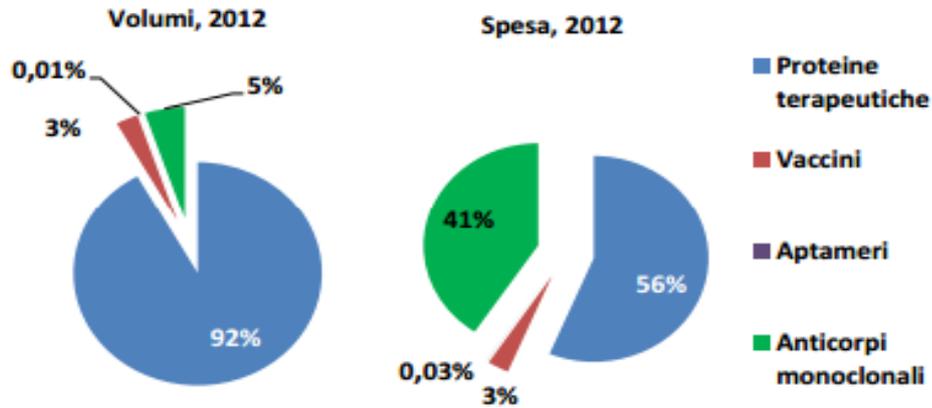
I farmaci biotecnologici rappresentano una grande conquista per la gestione e la cura di molte patologie croniche e complesse, ma al tempo stesso comportano un'enorme sfida per la sostenibilità finanziaria dei Sistemi Sanitari.

Nel 2012 in Italia, la spesa per i farmaci biotecnologici ha raggiunto i 3.5 miliardi di Euro, corrispondenti al 12.5% della spesa farmaceutica complessiva a carico del SSN e al 34.4% della spesa sostenuta per l'acquisto di farmaci da parte delle strutture sanitarie. Questi dati risultano in continuo aumento, con un tasso di crescita annuale, registrato tra il 2009 e il 2012, pari al 6.4% o all'8.3% se si considerano anche i farmaci acquistati dalle aziende sanitarie. Nell'ambito ospedaliero, nell'anno 2012, l'utilizzo dei farmaci biotecnologici ha costituito circa il 40% della spesa complessiva, la restante parte era composta da un 51% per i farmaci in distribuzione diretta e un 9% per i farmaci dispensati dalle farmacie aperte al pubblico in regime di convenzione.

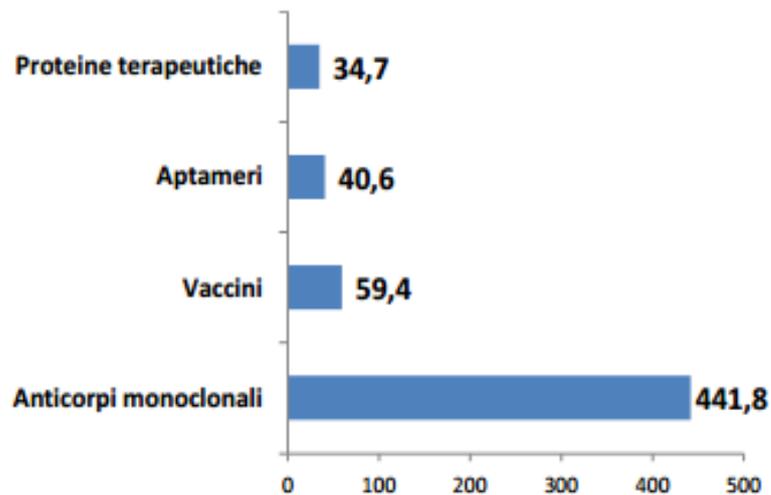
Voci di spesa	2009	2010	2011	2012	CAGR 2009-2012	Var % 2009-2012
Farmaci biotecnologici	2.891	3.077	3.306	3.483	6,4%	20,5%
Totale farmaci	27.070	27.897	28.278	27.955	0,4%	1,2%
- % farmaci biotecnologici	10,7%	11,0%	11,7%	12,5%		
Totale farmaci al netto dei non rimborsabili	21.104	21.951	22.184	21.966	0,5%	1,5%
- % farmaci biotecnologici	13,7%	14,0%	14,9%	15,9%		
Farmaci biotecnologici acquistati da aziende sanitarie	2.497	2.725	2.990	3.168	8,3%	26,9%
Totale farmaci acquistati dalle aziende sanitarie	7.232	7.932	8.507	9.183	8,3%	27,0%
- % farmaci biotecnologici	34,5%	34,4%	35,1%	34,5%		
Farmaci biotecnologici (mercato <i>retail</i>)	395	351	316	315	-7,2%	-20,2%
Totale farmaci retail	19.838	19.964	19.772	18.773	-1,7%	-5,1%
- % farmaci biotecnologici	2,0%	1,8%	1,6%	1,7%		

Spesa per farmaci biotecnologici e spesa complessiva (in milioni di Euro) nel Sistema Sanitario Italiano (2009-2012). Tabella estratta dal Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech.

Tra i farmaci biotecnologici, gli anticorpi monoclonali vengono a costituire la quasi totalità della spesa, poiché il loro costo risulta essere di quasi dieci volte superiore a quello degli altri farmaci³⁶.



Composizione della spesa e dei volumi per i farmaci biotecnologici, distinti per classi di molecola, nel 2012. Grafici estratti dal Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech.



Costo medio in Euro dei farmaci biotecnologici per UMF (Unità Minima Frazionabile), distinti per classi di molecola, nel 2012. Grafici estratti dal Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech.

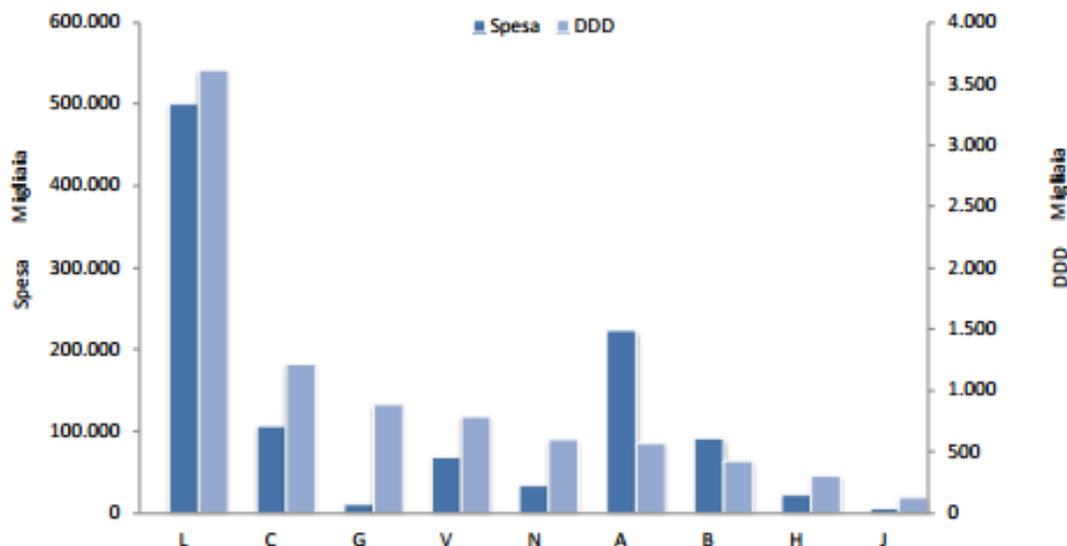
Nel corso del XXI secolo vi è stato infine lo sviluppo dei farmaci “orfani” per la cura delle malattie rare. Per questo tipo di patologie, trovare delle terapie efficaci costituisce una vera e propria sfida³⁷. Le persone affette dalla

stessa patologia rara risultano spesso veramente poche per poter acquisire le conoscenze necessarie alla messa a punto di un farmaco e per poterne poi di conseguenza sostenere il costo della ricerca e della produzione di questo. Nel 1983, negli stati Uniti, sono state introdotte le prime normative relative a questa classe di farmaci con la creazione dell'Orphan Drug Act³⁸. Nel 1999 il Parlamento Europeo ha emanato un regolamento che prevede l'esclusiva di mercato per molti anni per questi farmaci in modo tale da incoraggiare la ricerca in questo settore. L'anno successivo con il Regolamento Europeo 141 si sono definiti gli interventi atti a ridurre il disagio dei malati rari e ad aumentare la disponibilità di ausili farmacologici, diagnostici e tecnici che ne possono migliorare la qualità della vita³⁹. Nel 2001 in Italia è stata disposta una serie di interventi a livello nazionale, solo in parte recepiti dal sistema regionalizzato della Sanità⁴⁰.

Nel 2014 in Italia la spesa complessiva per i farmaci orfani è stata di circa 1 miliardo di Euro, corrispondenti al 5.3% della spesa farmaceutica totale. Il consumo registrato, in termini Defined Daily Dose (DDD) è stato di 8.5 milioni. Il 47% di tale spesa è stata determinata dagli agenti antineoplastici e dagli immuno-modulatori, il 21% dai farmaci per l'apparato gastrointestinale e il metabolismo e il 10% per i farmaci per il sistema cardiovascolare⁴¹.

ANNO	2009	2010	2011	2012	2013*	2014*
Spesa farmaci orfani	507 (Mln)	657 (Mln)	800 (Mln)	671 (Mln)	917 (Mln)	1.060 (Mln)
Incidenza % farmaci orfani sulla spesa farmaceutica	2,7%	3,5%	4,2%	3,5%	4,67	5,31
Consumo (DDD) farmaci orfani	5,3 (Mln)	6,6 (Mln)	7,5 (Mln)	5,9 (Mln)	7,5 (Mln)	8,5 (Mln)
Incidenza % farmaci orfani sul consumo	0,02%	0,03%	0,03%	0,02%	0,03	0,03

Trend di spesa e consumo per i farmaci orfani, anni 2009-2014 (Rapporto OSMED 2014).



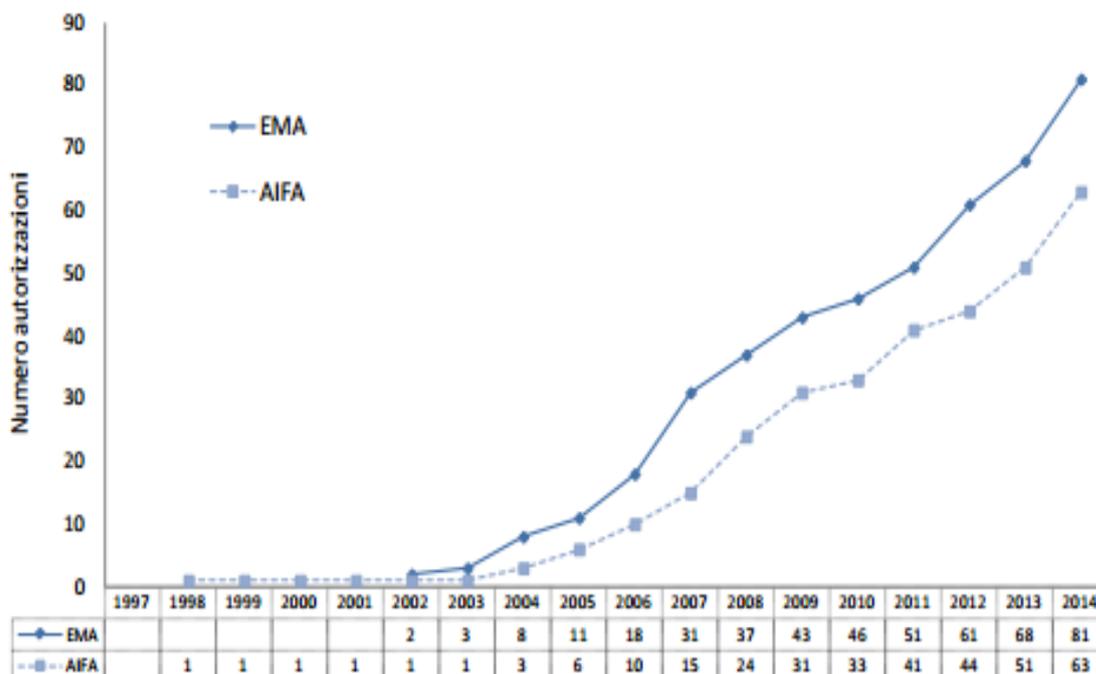
L■Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori C■Sistema cardiovascolare G■Sistema genito-urinario e ormoni sessuali V■Vari N■Sistema Nervoso Centrale A■Apparato gastrointestinale e metabolismo B■Sangue ed organi emopoietici H■Preparati ormonali sistemici, esclusi gli ormoni sessuali J■Antimicrobici generali per uso sistemico

Spesa e consumo dei farmaci orfani in Italia, anno 2014 (Rapporto OSMED 2014).

Nel 2014 in Italia si è potuto registrare anche un record per quanto riguarda i farmaci autorizzati. Ci sono state ben 82 autorizzazioni di cui la metà costituita da molecole di nuova entità chimica e 17 per il trattamento delle malattie rare. Tra queste nuove approvazioni vi è stata la cura per la distrofia muscolare di Duchenne⁴¹.

Medicinali orfani autorizzati EMA	81	Inc %
Medicinali orfani autorizzati AIFA	63	78%
Medicinali in attesa della fascia Cnn	7	9%
Nessuna domanda di P&R	6	7%
Medicinali distribuiti con altri canali (L.648, Fondo 5%)	5	6%

Confronto farmaci autorizzati dall'EMA ed approvati dall'AIFA.



Confronto farmaci autorizzati dall'EMA ed approvati dall'AIFA.

L'avvio di queste nuove terapie farmacologiche ad alto costo, assieme al complessivo aumento progressivo del consumo dei farmaci, impone sempre più ai soggetti istituzionalmente coinvolti nella gestione della sanità pubblica, l'esigenza di garantire una corretta allocazione delle risorse. Viene ad essere ormai necessario l'impiego di sistemi di valutazione capaci di determinare non solo il rischio ma anche l'efficacia dei farmaci. L'attenzione dev'essere rivolta sempre di più all'analisi e al confronto dei vari trattamenti possibili, in modo tale da poter stabilire quello che rappresenta il miglior rapporto costo/efficacia, poiché attualmente questo non solo viene a determinare una miglior razionalizzazione delle risorse ma assume anche l'importanza di un dovere etico-morale⁴².

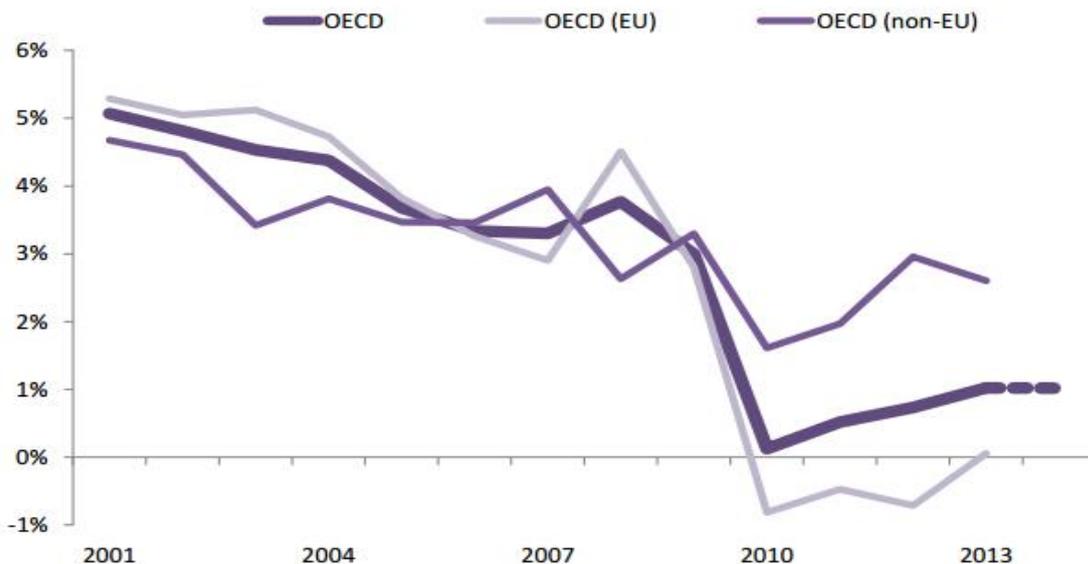
L'ENTITÀ DELLA SPESA SANITARIA

L'Italia, come tutta l'Europa, sta attraversando un periodo di rallentamento economico, con conseguenti restrizioni di bilancio che comportano politiche finalizzate a limitare o ridurre la spesa anche in ambito sanitario, quale importante settore del bilancio pubblico. La tendenza sembra sempre più essere quella di applicare dei tagli, in modo tale da ottenere dei risultati nel breve periodo, anziché pensare ad una miglior razionalizzazione delle risorse, investendo ad esempio nelle nuove tecnologie. Spesso purtroppo la sanità pubblica viene vista come un settore nel quale vi è un grande investimento a fronte di uno scarso ritorno per l'economia. In realtà bisognerebbe riflettere sull'alto potenziale che assume questo settore, poiché il benessere delle persone ha una grande ricaduta sull'intera economia, e dovrebbe perciò rappresentare la priorità di ogni Paese⁴³.

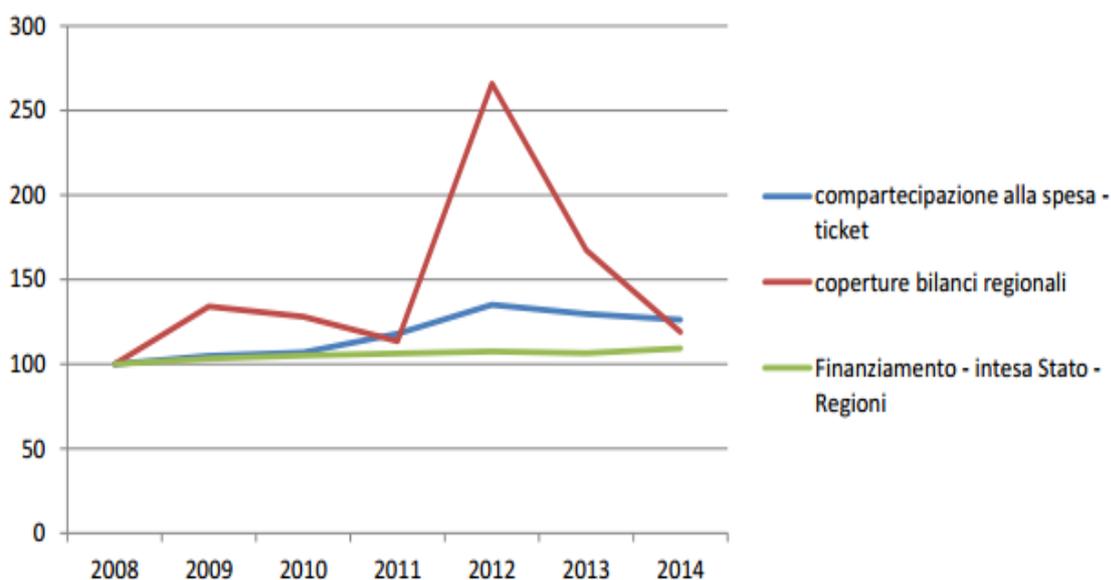
Nel corso del 2009, la spesa sanitaria, che fin prima aveva sempre mostrato un trend annuale in crescita pari a circa il 5%, si è trovata a subire una brusca inversione di tendenza, a causa della crisi economica che ha colpito tutti i paesi dell'Unione Europea. Sono stati imposti importanti tagli in ambito sanitario, che hanno comportato un incremento dei costi nella spesa privata, ricadendo in questo modo sui diritti delle persone.

In Italia nel 2012 la spesa sanitaria complessiva è scesa al 9.2% del PIL, rispetto al 9.4% che si registrava fino al 2009. Come per l'Italia, anche per gli altri paesi dell'Europa si sono presentati scenari simili: nel Regno Unito la spesa sanitaria è scesa da 9.7% a 9.3% del PIL, nei paesi scandinavi da 10.2% a 9.8%, in Germania da 11.8% a 11.3%, in Grecia da 10.2% a 9.3%, in Irlanda da 9.9% a 8.9%, in Portogallo da 10.2% a 9.5% e in Spagna da 9.6% a 9.4%⁴³.

In tutti i sistemi sanitari Europei si sono messi in atto meccanismi che potessero garantire il contenimento della spesa, per recuperare efficienza e trovare nuove risorse, il più delle volte provocando l'aumento della compartecipazione delle famiglie, che dal 2008 al 2014 in Italia è cresciuta fino a raggiungere il 26% delle entrate⁴⁴.



Tasso annuale di crescita della spesa sanitaria pro capite, dal 2001 al 2014. OECD Health Statistics 2015.



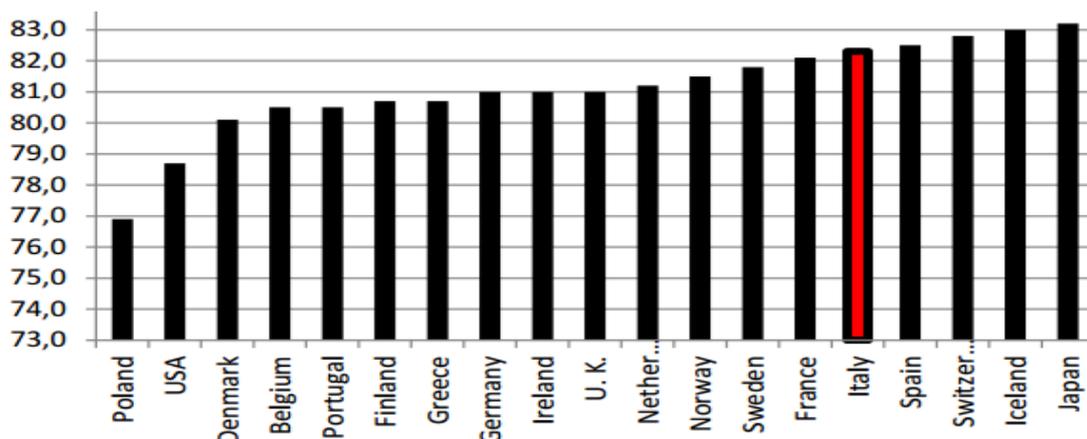
Trend della compartecipazione alla spesa, 2008-2014. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGE.NA.S).

Le varie manovre finanziarie applicate hanno determinato un contenimento della spesa, che complessivamente da 112.5 miliardi nel 2010 si è ridotta a 109.3 miliardi nel 2013. Le misure correttive attuate hanno

quindi permesso di risparmiare, ma questo risultato apparentemente positivo rischia di tradursi in un'importante riduzione dell'offerta dei servizi, poiché l'approccio non è quello di ridurre gli sprechi impegnandosi a garantire percorsi efficienti⁴³.

Tutto questo si ripercuote sui pazienti che riscontrano sempre più difficoltà ad accedere ai servizi, con conseguente perdita di fiducia sul Sistema Sanitario pubblico. Nell'indagine condotta dal Censis nel 2014, il 75% delle famiglie che sono ricorse a visite private a pagamento, ha dichiarato di averlo fatto per ovviare ai tempi eccessivamente lunghi delle liste di attesa e il 31% ha dichiarato di aver rinunciato, almeno una volta, a visite specialistiche, esami diagnostici o a cicli di riabilitazione, per difficoltà economiche⁴⁵.

Un altro aspetto che incide sulla spesa sanitaria è l'aumento dell'aspettativa di vita. Nel 2012 l'Italia si è collocata quinta nella graduatoria dei paesi dell'OECD riguardo l'aspettativa di vita alla nascita⁴⁶. Questo è un importante indice che dimostra gli importanti progressi avvenuti in termini di salute. Le persone infatti, non solo tendono a vivere più a lungo ma anche tendono a mantenersi di più in uno stato di buona salute. Secondo un'indagine condotta dall'ISTAT, dal 2009 al 2012, vi è stato un aumento di circa 2 anni di vita trascorsa in buona salute⁴⁷.

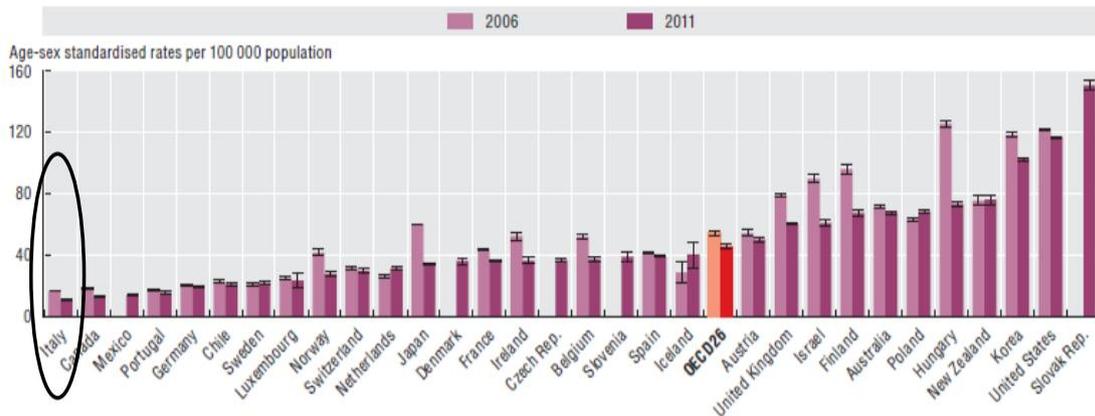


Speranza di vita alla nascita nei paesi OECD, 2012. OECD Helth Statistics 2014.

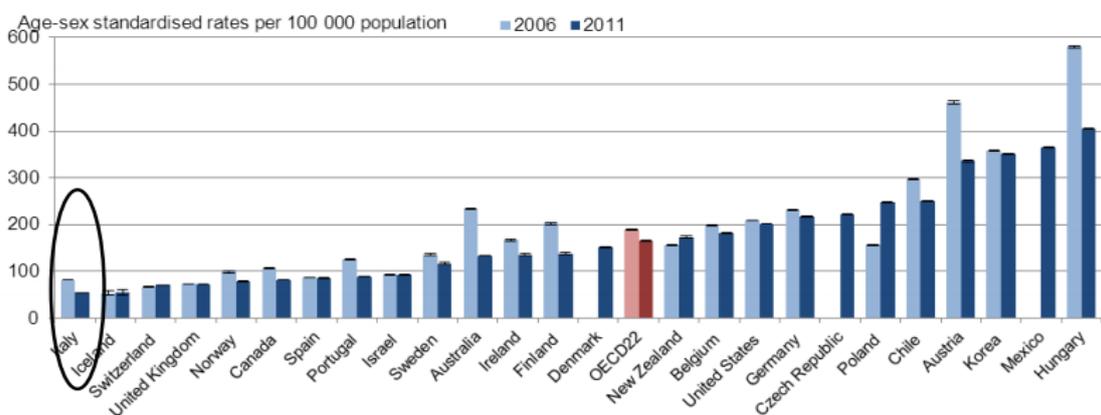
Possiamo affermare quindi che le persone anziane tendono ad essere sempre più in aumento, con conseguenti maggior richieste e bisogni di

assistenza, d'altra parte però vi è anche la tendenza a mantenere di più uno stato di buona salute, e quindi tale impatto sulla spesa sanitaria risulta essere più contenuto.

L'aumento delle persone anziane comporta un aumento delle patologie croniche, dove l'Italia si colloca ai primi posti nella presa in carico extra ospedaliera delle persone affette da questo tipo di patologie. Nel nostro Paese infatti sono stati disegnati dei percorsi per l'assistenza e la gestione delle malattie croniche, mediante la coordinazione dei diversi attori, al fine di rendere sempre più autonomo il paziente. In quest'ottica si è cercato di dare molta importanza alle cure primarie in modo tale da poter ridurre i ricoveri ospedalieri, limitandoli ai rari eventi acuti, in modo tale da migliorare la condizione di salute del paziente, contenendone anche i costi⁴³.



Tassi standardizzati di ricovero in ospedale per asma, 2006 e 2011 (ricoveri per 100.000 abitanti). OECD Health Statistics 2013.



Tassi standardizzati di ricovero in ospedale per diabete, 2006 e 2011 (ricoveri per 100.000 abitanti). OECD Health at a glance 2013.

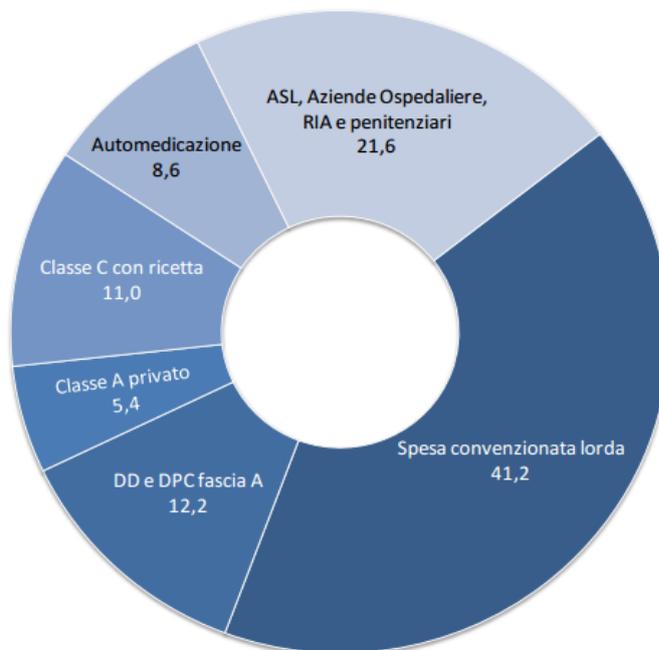
Se per quanto riguarda la gestione delle patologie croniche l'Italia si colloca al primo posto tra i paesi dell'OECD, lo stesso non si può affermare per quanto riguarda l'erogazione dei servizi di assistenza continuativa (long-term care). Ad oggi infatti, per più del 64% dei casi, è la famiglia che si trova a prendersi cura in modo continuativo della persona anziana con malattia cronica. Per l'89% dei casi sono i figli ad occuparsene mentre nel 60% dei casi si ricorre anche ad assistenti familiari (badanti). Tutto questo comporta un grande impegno sia in termini di tempo sia in termini di risorse finanziarie. Inoltre questo spinge sempre più le persone non autosufficienti a chiedere assistenza nelle strutture sanitarie, scaricando sulla sanità pubblica costi consistenti⁴⁸.

È evidente che c'è la necessità di attuare una rimodulazione dell'offerta assistenziale in modo tale da favorire il mantenimento delle persone al proprio domicilio, attraverso il rafforzamento di strumenti quali l'assistenza domiciliare, semiresidenziale e residenziale socio-sanitaria.

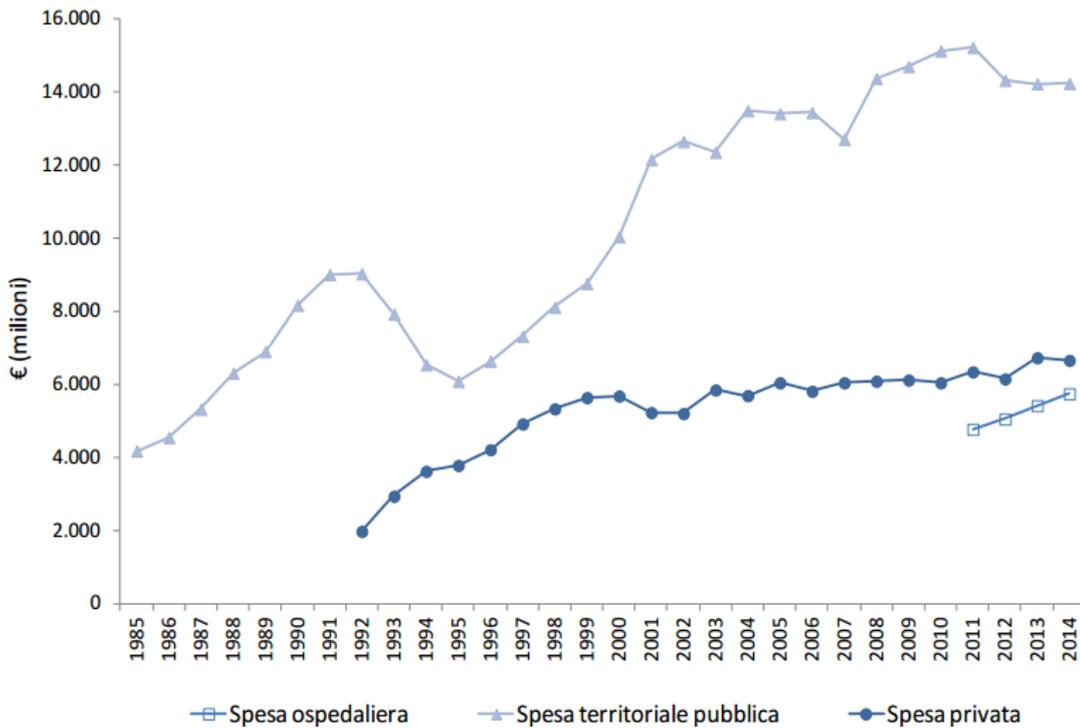
LA SPESA FARMACEUTICA

La spesa sostenuta per l'erogazione dei farmaci nel 2014 ha inciso complessivamente per l'1.6% sul Prodotto Interno Lordo nazionale, raggiungendo, nel totale (pubblica e privata), i 26.6 miliardi di Euro. Il 75% di questa somma è stato rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale, mentre la spesa sostenuta dai cittadini, per l'acquisto dei farmaci, soprattutto di classe C con obbligo di ricetta medica, è stata pari a 6.661 milioni di Euro, corrispondente all'11% della spesa totale⁴¹.

Nel 2014 la spesa farmaceutica territoriale è stata pari a 20.009 milioni di Euro, registrando una diminuzione, rispetto al 2013, del -0.1%. Il 59.2% della spesa farmaceutica territoriale è costituito dalla spesa pubblica, che raggiunge gli 11.848 milioni di Euro, corrispondenti a 194.9 Euro pro capite. Anche qui si è registrato un lieve decremento, ovvero -0.2%, imputabile all'aumento della spesa per farmaci di classe A erogati attraverso i canali della distribuzione diretta e della distribuzione per conto, aumentate complessivamente del +8.2%, a fronte di una diminuzione di -3.0% della spesa farmaceutica convenzionata netta⁴¹.



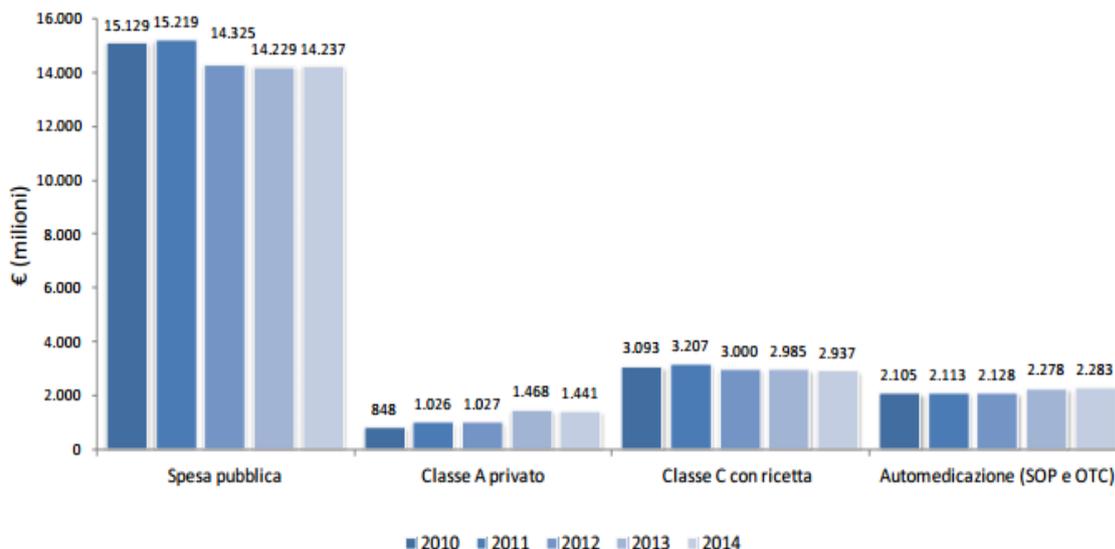
Composizione della spesa farmaceutica, 2014. Rapporto OSMED 2014.



Spesa farmaceutica nel periodo 1985-2014. Rapporto OSMED 2014.

La spesa sostenuta dai cittadini ha subito un incremento determinato dall'aumento del +4.5% della quota per la compartecipazione, con una spesa totale pari a 1.500 milioni di Euro, ovvero circa 24.7 Euro pro capite, e dalla spesa per l'automedicazione che è salita del +0.2%. La maggior parte di questa spesa, +8.6%, è stata determinata dalla quota eccedente il prezzo di riferimento dei medicinali a brevetto scaduto. La spesa relativa al ticket per ricetta/confezione si è invece ridotta, -2.0%. Risultano diminuite le spese per l'acquisto privato di farmaci di classe A (-1.9%) e classe C con ricetta medica (-1.6%).

La spesa farmaceutica convenzionata, nell'anno 2014, risulta aumentata a causa del crescente utilizzo dei farmaci prescritti, pari a +2.5 Defined Daily Dose (DDD), a fronte di una diminuzione del -3.3% dei prezzi medi dovuta al maggior impiego di farmaci a brevetto scaduto⁴¹.



Composizione della spesa farmaceutica territoriale, confronto 2010-2014. Rapporto OSMED 2014.

Ad incidere maggiormente sulla spesa farmaceutica risultano essere i “nuovi farmaci”, prodotti biotecnologici, orientati sempre più verso la “medicina personalizzata”, e quelli che vengono definiti farmaci “innovativi”. Questi prodotti spesso presentano un prezzo totalmente insostenibile per qualsiasi servizio sanitario e sono argomento di accese discussioni per le Agenzie regolatorie che si trovano a dover discutere riguardo al rimborso di questi farmaci, ponendosi sul delicato confine tra scienza e morale. La maggior parte di questi farmaci rappresenta un’importante terapia per il trattamento di malattie rare, oncologiche ed infettive^{49,50}.

L’aspetto dell’elevato costo di questa tipologia di trattamenti viene ancor più sentito nei paesi come il nostro, nei quali vi è ancora un sistema sanitario universalistico e solidale, grazie al quale la maggior parte dei farmaci (più del 75%) viene rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale⁵¹.

Attualmente, il farmaco a presentare il maggior costo, per ciclo di terapia, risulta essere il trastuzumab, un anticorpo monoclonale impiegato nel trattamento del carcinoma mammario, a seguire troviamo il rituximab, anch’esso un anticorpo monoclonale utilizzato per la cura del linfoma non-Hodgkin. Al terzo posto si colloca sempre un anticorpo monoclonale, bevacizumab, impiegato come antitumorale poiché in grado di bloccare i

fattori che regolano lo sviluppo dei vasi sanguigni.

Per questa tipologia di principi attivi il Servizio Sanitario Nazionale si trova a dover sostenere una spesa davvero impegnativa sul piano della sostenibilità. Ciononostante in questi ultimi anni, dei 31 principi attivi approvati dall'Agencia Europea dei Medicinai (EMA), l'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA) ne ha valutati 19, dei quali 12 sono stati ammessi al rimborso⁵¹.

La volontà e l'obiettivo che si continua a rincorrere è quello di poter sempre offrire tempestivamente ai pazienti le terapie innovative ma la sostenibilità di queste trattamenti rappresenta una sfida enorme che richiede necessariamente che vi sia una collaborazione nella consapevolezza dell'importanza che hanno queste terapie per i malati, considerando che le risorse sanitarie sono sempre più limitate.

Nella situazione attuale vi è sempre più la necessità di impegnarsi per riuscire a promuovere interventi di miglioramento dell'appropriatezza delle cure. Spesso purtroppo si è mirato al mero contenimento dei costi, ma la direzione giusta da prendere è quella che porta a valorizzare quei trattamenti sanitari capaci di produrre salute ad un costo minore. Si tratta quindi non di spendere meno ma di spendere meglio per poter anche spendere meno⁵².

In un settore complesso quale la sanità è importante individuare la soluzione terapeutica e tecnologica più appropriata che permette di garantire anche la maggior sicurezza per il paziente. Puntare tutto sulla salute e non sui costi è il modo giusto per poter ottenere un controllo della spesa duraturo, anche se più difficile da realizzare e dagli effetti non immediati.

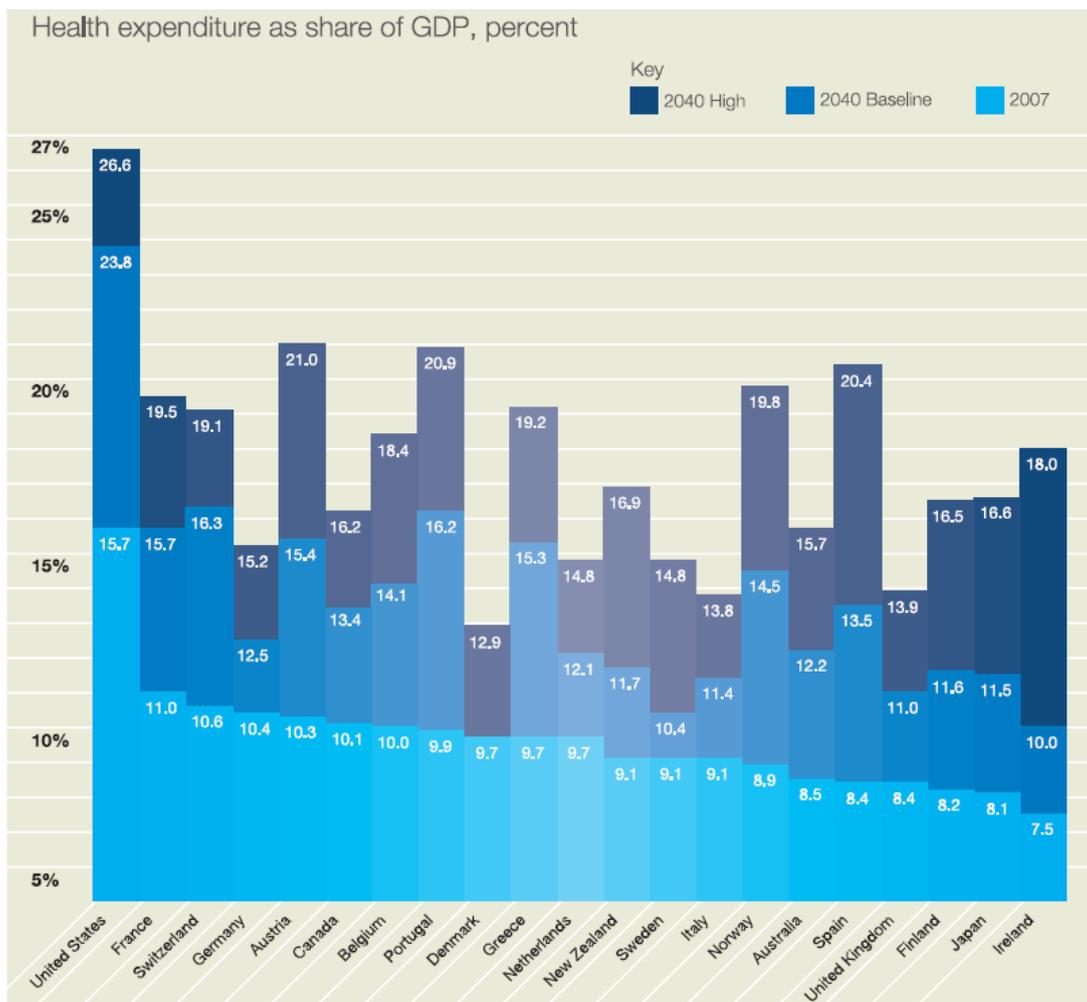
Principio attivo	ATCI	Classe	Spesa	Inc.* %	Cum. %	
1	Trastuzumab	L	H	197.168.593	6,8%	6,8%
2	Rituximab	L	H	152.283.605	5,2%	12,0%
3	Bevacizumab	L	H	145.873.600	5,0%	17,1%
4	Bortezomib	L	H	71.211.558	2,5%	19,5%
5	Infliximab	L	H	59.663.855	2,1%	21,6%
6	Ranibizumab	S	C/H	54.953.117	1,9%	23,5%
7	Pemetrexed	L	H	52.375.390	1,8%	25,3%
8	Immunoglobulina Umana	J	C/H	48.902.177	1,7%	26,9%
9	Cetuximab	L	H	44.687.445	1,5%	28,5%
10	Caspofungin	J	H	43.655.429	1,5%	30,0%
11	Natalizumab	L	H	42.434.354	1,5%	31,5%
12	Eculizumab	L	H	41.537.023	1,4%	32,9%
13	Sodio Cloruro	B	A/C	41.112.967	1,4%	34,3%
14	Vaccino Difterite/Epatite/Haemofilus/Pertosse/Polio mielite/Tetano	J	C	34.325.443	1,2%	35,5%
15	Teicoplanina	J	A/H	34.087.045	1,2%	36,7%
16	Eritropoietine	B	A/C/H	30.829.017	1,1%	37,7%
17	Enoxaparina	B	A/C	27.932.086	1,0%	38,7%
18	Alglucosidasi	A	H	26.803.208	0,9%	39,6%
19	Amfotericina B	J	C/H	25.576.042	0,9%	40,5%
20	Albumina Umana	B	A/C	25.566.205	0,9%	41,4%
21	Doxorubicina	L	H	23.886.878	0,8%	42,2%
22	Tigeciclina	J	H	20.810.428	0,7%	42,9%
23	Iomeprolo	V	H	19.676.383	0,7%	43,6%
24	Imiglucerasi	A	H	18.580.396	0,6%	44,2%
25	Daptomicina	J	H	16.028.498	0,6%	44,8%
26	Palivizumab	J	H	15.927.360	0,5%	45,3%
27	Sevoflurano	N	H	15.700.748	0,5%	45,9%
28	Trabectedina	L	H	14.072.611	0,5%	46,3%
29	Adalimumab	L	H	13.472.166	0,5%	46,8%
30	Teicoplanina	J	H	13.186.631	0,5%	47,3%
Totale Italia			2.903.661.792	100,0%		

Primi 30 principi attivi in ordine decrescente di spesa regionale per medicinali erogati nell'ambito dell'assistenza farmaceutica ospedaliera e ambulatoriale.

Nonostante si stia vivendo un momento di crisi economica generale, è importante riuscire a valorizzare l'appropriatezza, l'innovazione e la sicurezza. È infine necessario puntare anche sul miglioramento della qualità dell'assistenza offerta nel suo complesso, mirando al contenimento degli sprechi, evitando così che si debba ricorrere a uno spostamento di parte

della spesa dal pubblico al privato⁴³.

Nei prossimi anni la spesa sanitaria continuerà ad essere in aumento e purtroppo siamo ancora lontani dal riuscire a garantire le giuste cure a chi davvero ne abbisogna, e ancor peggio siamo davvero lontani dal raggiungere l'obiettivo di eliminare gli sprechi, se si pensa anche solo che ogni anno buttiamo farmaci per un valore nell'ordine delle centinaia di milioni di Euro⁵³.



Proiezione dell'aumento della spesa sanitaria nei paesi dell'OECD. World Economic Forum 2012.

Con il Decreto Legge 78/2010 sono stati definiti gli strumenti necessari per una corretta programmazione e razionalizzazione della spesa farmaceutica. Si è stabilito di attuare una revisione dei criteri di

remunerazione della spesa farmaceutica, con conseguente monitoraggio di questa a livello territoriale, e sono state fissate delle linee guida per incrementare l'efficienza delle aziende sanitarie nelle attività di immagazzinamento e distribuzione interna dei medicinali⁵⁴. Con la Legge 111 del 2011, sono state introdotte disposizioni urgenti per la stabilizzazione finanziaria. Il tetto di spesa ospedaliera a livello nazionale è stato posto a carico delle aziende farmaceutiche, inoltre sono state introdotte misure di compartecipazione sull'assistenza farmaceutica e sulle altre prestazioni erogate dal SSN⁵⁵. Nel corso del 2012 viene imposto l'obbligo per il medico di indicare, nella ricetta SSN, la sola denominazione del principio attivo contenuto nel farmaco, in modo tale da poter incrementare l'utilizzo dei farmaci equivalenti⁵⁶.

Nel 2013 il Ministro della salute Beatrice Lorenzin ha affermato: “Siamo passati da un'universalità forte e incondizionata ad un'universalità mitigata per garantire le prestazioni necessarie e appropriate solo a chi ne abbia effettivamente bisogno”.

La razionalizzazione della spesa farmaceutica, con l'intento di mantenere, o addirittura con l'ambizione di migliorare dove possibile, i livelli di assistenza sanitaria, diventa un obiettivo che può essere raggiunto se ci si impegna a ragionare in termini di appropriatezza. Oltre alla validità terapeutica di un farmaco, devono essere dimostrate anche l'utilità e la convenienza di questo. Il farmaco sempre più richiede un investimento di carattere socio-economico poiché, per poter mantenere il livello di assistenza, diviene necessario selezionare le terapie disponibili attraverso la correlazione del beneficio al costo. Efficacia clinica, tollerabilità e qualità della vita devono essere prese in considerazione correlate al costo d'impiego e alla ripercussione sulla spesa sanitaria⁵⁷.

Archibald Leman Cochrane, medico scozzese noto per il suo libro “Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services”, affermò: “se non abbiamo la sicurezza di essere efficaci, è inutile preoccuparsi di essere efficienti”.

Dopo aver attentamente valutato quindi il rapporto rischio/beneficio, quella che viene definita “efficacy” ovvero l'efficacia clinica riscontrata sui soggetti

arruolati per la sperimentazione, è davvero importante determinare anche i rapporti costo/efficacia, costo/utilità e costo/beneficio, mediante studi sulla popolazione per valutare l' "effectiveness", ovvero l' efficacia clinica registrata sui pazienti reali utilizzatori, nelle normali condizioni di impiego.

L'analisi di costo/efficacia permette il confronto tra alternative in grado di produrre risultati identici sotto il profilo clinico ma realizzabili a diversi livelli di successo, in termini quantitativi, e permette quindi di individuare l'alternativa più sostenibile.

L'analisi costo/utilità invece, oltre a permettere di considerare la quantità, come negli studi di costo/efficacia, permette di individuare anche la qualità del tempo di vita guadagnato. Questo tipo di analisi assume molta importanza per lo studio delle terapie volte a malattie croniche/invalidanti che impattano pesantemente sulla qualità della vita. A tal proposito, l'indicatore di utilità più utilizzato, introdotto alla fine degli anni '60, è il Quality Adjusted Life Years (QALY), corrispondente all'anno di vita guadagnato, moltiplicato per un coefficiente compreso tra 0 e 1.

L'analisi costo/beneficio permette la valutazione dei benefici in termini monetari. Viene solitamente impiegata per valutare le alternative assistenziali i cui effetti non sono riconducibili ad un unico parametro⁵⁸.

In quest'ottica, attraverso l'impiego di queste tipologie di analisi, il costo del farmaco può assumere un valore relativo, correlato non solo al suo potenziale di determinare particolari benefici e/o alla sua insostituibilità per alcuni tipi di patologie. Ecco che quindi un farmaco molto costoso, e quindi apparentemente insostenibile per il Sistema Sanitario Nazionale, può invece comportare un contenimento della spesa, sia in termini di costi diretti che indiretti, laddove si dimostra capace di migliorare in maniera significativa la salute e la qualità della vita del paziente, riducendo di conseguenza i tempi di degenza e diminuendo nel complesso i costi dovuti all'assistenza del malato.

I costi "diretti" sono i costi riferibili alla produzione della prestazione assistenziale. Per costi "indiretti" invece si intende ciò che è riferibile al paziente in relazione alla sua produttività. Con il termine costi "intangibili" infine si fa riferimento al paziente in relazione alla sua qualità di vita.

Oltre alle analisi già elencate vanno aggiunti, assumendo grande importanza, anche gli studi di tipo farmacoepidemiologico, i quali rendono possibile la determinazione di quelli che sono gli effetti, sia desiderati che indesiderati, del farmaco nelle reali condizioni. Attraverso questo tipo di analisi, è possibile determinare la distribuzione delle prescrizioni nel territorio ed individuare eventuali cluster anomali laddove dovessero presentarsi.

L'ETICA NELLA GESTIONE DELLE RISORSE

Per poter affrontare considerazioni di tipo etico sull'allocazione delle risorse in ambito sanitario, è del tutto fondamentale, per prima cosa, chiarire il significato che assume il termine "salute" e come questa può essere garantita, in relazione alla necessità di ottimizzare le risorse necessarie a tal fine. Nel 1946, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel suo preambolo dell'atto costitutivo, definisce: "la salute è uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale, e non consiste solo in un'assenza di malattia o di infermità"⁵⁹. In questo modo è stato chiarito che l'esigenza non è solamente quella di curare le malattie ma di prendersi cura della persona, superando una concezione puramente biologica dei fenomeni morbosi. Successivamente, nel 1986, nella Carta di Ottawa per la Promozione della Salute, l'OMS ha ulteriormente specificato che per il conseguimento di uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale, l'individuo e o il gruppo devono essere capaci di identificare e realizzare le proprie aspirazioni, di soddisfare i propri bisogni di modificare l'ambiente o di adattarvisi⁶⁰.

Il concetto di salute viene quindi visto come una risorsa, ma non solo, la definizione di salute fornita assume un carattere quasi "utopistico", poiché si aspira al raggiungimento di una situazione di completa soddisfazione e felicità, forse impossibile da raggiungere, ma verso la quale vengono orientati tutti gli sforzi.

Da qui, risulta facile capire come possa essere complesso applicare alla sanità valutazioni di ambito economico, e come questo possa implicare una serie di riflessioni e problematiche di carattere etico e sociale, per le quali risulta difficile trovare una soluzione. I provvedimenti che sono stati presi per il contenimento e la riduzione della spesa sanitaria, nel corso degli ultimi anni, rischiano di determinare anche un ridimensionamento della tutela alla salute, laddove, oltre a tagliare gli sprechi e le inefficienze, possano comportare anche una minor garanzia per i cittadini di ottenere un livello adeguato di cure. Purtroppo i modelli organizzativi e culturali, della sanità pubblica si dimostrano sempre più inadeguati nei confronti dei cambiamenti della società a dell'attuale quadro economico.

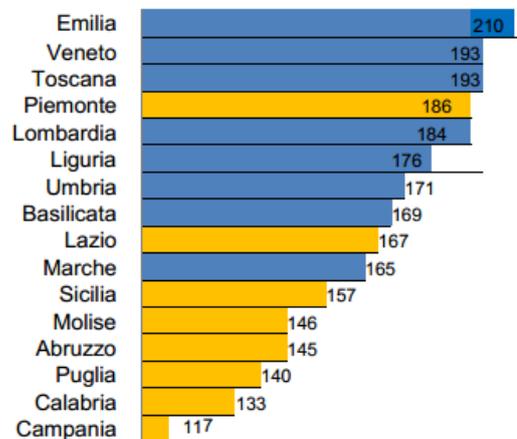
Devono essere innanzitutto tutelate la qualità, ovvero la risposta appropriata e pertinente, erogata con professionalità nei luoghi e con le modalità che possono garantirla al meglio, e l'equità, ovvero garantire a tutti i cittadini le stesse possibilità di ricevere buone cure. Un ruolo chiave in questo, per trovare una mediazione tra diritti e risorse, lo vengono ad assumere termini quali la pertinenza e l'appropriatezza. Lo scopo di un sistema generalizzato, come il nostro, non dev'essere solo quello di garantire l'equità nell'accesso alle cure ma quello di poter tutelare l'equità nello stato di salute. Nella realtà sanitaria infatti, questo concetto risulta essere molto complesso. Apparentemente a tutti i pazienti devono essere garantiti gli stessi diritti, ma questo dev'essere pensato come diritto di ogni persona di mantenere il proprio stato di salute e la propria qualità di vita.

Soprattutto in ambito diagnostico e farmacologico, ci si trova a discutere se sia giusto investire grandi quantità di risorse solo per pochi pazienti, poiché garantire un farmaco innovativo a pochi pazienti potrebbe comportare l'assenza di risorse sufficienti per poter curare molte altre persone con terapie a costi minori. È il caso questo che si presenta spesso per la terapia delle malattie rare, dove però si deve tener presente che, il più delle volte, non esiste una valida alternativa terapeutica a quel tipo di farmaco (spesso orfano e ad alto costo). Tutto questo si complica se la terapia ad alto costo presenta anche ridotta una probabilità di successo, a fronte magari di un alto potenziale di cura. Del resto possiamo pensare che, anche se esigua, laddove vi è una probabilità di successo se non vi è un'alternativa, questa rappresenta per il paziente affetto dalla patologia una grande speranza, la cui negazione verrebbe vissuta come un diritto mancato. Lo stesso tipo di riflessione viene ad esserci per l'impiego di farmaci innovativi, per i quali magari esistono alternative terapeutiche, le quali però presentano minor costi ma anche una minor efficacia ed effetti avversi importanti. Anche in questo caso, imporre l'impiego di una terapia non innovativa, verrebbe visto dal paziente interessato come un diritto mancato e una venir meno alla tutela della sua salute.

Solitamente non viene accettato che un individuo sia penalizzato per il beneficio della collettività o per interessi della maggioranza, d'altra parte

invece è eticamente giustificabile valutare le conseguenze sociali di una decisione clinica presa nell'interesse del paziente, in modo tale che vantaggi e svantaggi possano ripartirsi equamente sulla società. L'attenzione alle questioni etiche dev'essere sia nei confronti del paziente sia nei confronti della collettività.

Gli interventi di restrizioni purtroppo hanno portato le Regioni a legiferare, per buona parte, autonomamente in materia sanitaria, con conseguenti differenze nella gestione delle risorse e nell'erogazione dei servizi, e quindi grossi problemi di equità, con Regioni che si collocano addirittura al di sotto della "soglia di adempienza".



Monitoraggio dei Livelli LEA 2012 (in arancio le Regioni in piano di rientro). Ministero della Salute – AGE.NA.S., maggio 2014.

Il Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, Margaret Chan, in occasione della 8° Conferenza Globale sulla Promozione della Salute del 2013, a Helsinki, ha affermato: "Le disuguaglianze nella salute, tra paesi e all'interno dei paesi, non sono mai state così grandi nella storia recente. Noi viviamo in un mondo di paesi ricchi pieni di gente povera e malata. La crescita delle malattie croniche minaccia di allargare ancora di più questo gap. Gli sforzi per prevenire queste malattie vanno contro l'interesse commerciale di operatori economici molto potenti e questa è una delle sfide più grandi da affrontare nella promozione della salute".

Con la crisi economica si sta sempre più rischiando che i tagli che vengono fatti ai costi, oltre che sugli sprechi, vengano ad impattare anche sulle risorse necessarie a garantire la salute, incidendo sul volume delle prestazioni, sulla quantità delle cure, sui costi dei servizi e sulla salute delle persone, mettendo a rischio il sistema di welfare su cui si basa il nostro Paese.

Sotto il profilo dell'etica, questo tipo di problematiche può essere affrontato da prospettive diverse. Si può pensare infatti che debbano essere privilegiate le scelte che massimizzano il benessere e minimizzano il malessere collettivi, seguendo dunque un approccio molto pragmatico che si avvale principalmente delle analisi costo/beneficio, senza prestare particolare attenzione ad eventuali squilibri nella distribuzione (prospettiva utilitaristica). In alternativa si può ritenere lecito tutto quello che deriva da un contratto, redatto in modo consensuale, ponendo però il grave problema della tutela di coloro che si trovano impossibilitati ad esprimere il loro parere (approccio di tipo contrattualistico). Oppure si può ritenere che non ci siano valori morali oggettivi comuni e che debba quindi essere fatta una scelta in modo libero, privilegiando in questo modo le preferenze individuali purché queste non ledano la libertà altrui (etica di tipo soggettivistica). Secondo un'altra prospettiva ancora (sociobiologica), si ritiene che l'etica si evolva assieme al mutare della società, e che quindi sia giusto privilegiare tutto ciò che contribuisce al progresso e all'avanzamento sociale. Infine si può pensare che sia più corretto porre il singolo individuo al centro della riflessione, riconoscendo alcuni valori comuni ad ogni uomo ed irrinunciabili, e mirando quindi a valorizzare il bene comune tutelando al tempo stesso il bene dei singoli (prospettiva personalistica)⁶¹. In ogni caso, per fissare quelle che sono le priorità è necessario avvalersi di strumenti che ne permettano l'identificazione. Per prima cosa quindi bisognerebbe stabilire dei target di salute, quelle che sono le priorità a livello epidemiologico, basandosi sui bisogni totali di cure della popolazione, a prescindere dalle possibilità di riuscita. Successivamente si dovrebbero condurre studi di costo delle malattie, in modo tale da individuare quelle che hanno un maggior costo e

quindi decidere a quali dare la priorità. Inoltre attraverso l'utilizzo del Quality Adjusted Life Years (QALY), è possibile calcolare gli anni di vita guadagnati con una determinata qualità, combinando quindi il prolungamento della vita con la qualità di questa. Sarebbe necessario poi poter fissare l'urgenza e quindi attraverso questo criterio dare la priorità alle terapie in grado di evitare la morte, quando vengono applicate per tempo. Infine bisognerebbe stabilire la pertinenza delle prestazioni a prescindere dall'efficacia e dall'efficienza⁶².

Dopo aver assunto che le risorse sanitarie disponibili non sono più adeguate all'entità della richiesta, bisogna capire che bisogna cercare di bilanciare la distribuzione di queste, impiegandole con criterio sia nell'ambito farmaceutico sia negli altri servizi sanitari. L'obiettivo principale dev'essere aiutare le persone malate, garantire sempre loro le cure e un facile accesso a queste, cercando quindi di stare dalla parte del paziente e di proteggere le persone più "deboli". Inoltre, anche laddove il costo delle terapie possa risultare elevato, bisogna garantire e rispettare la libertà decisionale del paziente e del medico che devono potersi sentire liberi di fare una scelta consapevole, valutando l'efficacia e gli effetti avversi delle terapie disponibili. Infine ci si dovrebbe impegnare per far in modo che il paziente non si possa sentire negato l'accesso alle cure⁶³.

Il problema che ci trova a dover affrontare non è solamente di tipo economico, è soprattutto di tipo culturale e politico poiché si tratta di dover garantire il diritto alla salute. Ci si interroga su come poter preservare i principi sui quali da sempre è basato il nostro Sistema Sanitario, e quindi più che in termini di sostenibilità forse dovremmo pensare in termini di rilancio di quei valori fondamentali per la tutela della salute, in modo tale da poter mantenere la posizione che il nostro Paese ha assunto negli anni, quanto a qualità dell'assistenza e impiego delle risorse⁴³.

La salute è un bene che ha un costo ma al quale non è possibile di certo dare un prezzo, quindi è necessario che il nostro Sistema Sanitario continui ad essere sostenibile.

OBIETTIVI

Considerato il contesto nel quale ci troviamo, dove le risorse sembrano essere sempre più inadeguate rispetto alle richieste e dove purtroppo vi è sempre più il timore che il diritto alla salute possa non essere più garantito, in quanto sembra non costituire più la priorità del nostro Sistema Sanitario Nazionale, ci siamo impegnati, a livello Regionale, per poter creare degli strumenti che potessero garantire l'impiego appropriato delle risorse disponibili, in modo tale da contenere i costi mediante il taglio degli sprechi e non dei servizi.

In una realtà come questa è necessario riconoscere che vi è sempre più la necessità di confrontare le varie alternative terapeutiche disponibili per individuare quelle che possano davvero garantire il miglior rapporto sia in termini di rischio/beneficio sia in termini di costo/utilità e costo/efficacia.

Nell'ambito delle malattie rare questo tipo di problematica diventa ancora più pressante poiché per questi pazienti raramente vi sono dei percorsi terapeutici che non siano ad alto costo, trattandosi prevalentemente di farmaci orfani, esteri oppure trattamenti off-label per patologia o parafarmaci per i quali viene richiesta alle ASL l'esenzione dalla partecipazione al costo.

L'obiettivo che ci siamo posti quindi, in questi tre anni del mio percorso al Coordinamento Regionale delle Malattie Rare del Veneto, è stato quello di trovare delle soluzioni concrete per poter garantire una corretta o addirittura migliore allocazione delle risorse del Sistema Sanitario Regionale, nel rispetto delle esigenze in termini di salute dei pazienti.

Giustificati dal fatto che la spesa sostenuta per il trattamento farmacologico risulta essere sempre più consistente, ci siamo orientati verso il contenimento di questa, puntando a limitare l'impiego dei farmaci per gli usi appropriati, diminuendo quindi gli sprechi. Abbiamo dunque pensato di rivolgere la nostra attenzione ai farmaci ad alto costo, i quali si sono dimostrati impattare maggiormente sulle risorse disponibili. Nello specifico ci siamo impegnati nello sviluppo di sistemi di controllo finalizzati a garantire l'appropriatezza prescrittiva a priori in modo tale da assicurare un impiego razionale dei farmaci, che permettesse la minimizzazione così anche dei

rischi per la salute del paziente. Abbiamo creato dei sistemi per il monitoraggio delle terapie e abbiamo delineato dei percorsi precisi per la gestione dei prodotti ad alto costo. Attraverso il Registro Malattie Rare e il Piano Terapeutico Personalizzato implementato all'interno di questo Sistema, siamo riusciti a definire le linee terapeutiche corrette da impiegare per il trattamento delle varie patologie rare. In questo modo, mediante la definizione di "protocolli terapeutici" sono stati stabiliti, da un tavolo tecnico composto da specialisti, quali trattamenti erogare in esenzione e per quali patologie. Per le malattie rare metaboliche sono stati definiti ulteriori percorsi che, andando ancor più nello specifico, vanno a delineare quale tipologia e quantità di integratori, miscele speciali e prodotti dietetici devono essere prescritti al paziente in base alla patologia e alla fascia d'età. Con il fine ultimo quindi di garantire il più possibile i trattamenti adeguati ai pazienti che ne necessitano, ci siamo impegnati per poter assicurare l'appropriatezza prescrittiva, limitando al tempo stesso gli sprechi conseguenti a prescrizioni e dosaggi non appropriati che potevano comportare soprattutto rischi per la salute del paziente.

Sempre in quest'ottica nel 2013 abbiamo iniziato la progettazione del Registro Regionale GH (Growth Hormone), un Sistema Informativo mirato alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone della crescita.

Tra i farmaci ad alto costo impiegati nella nostra regione infatti, l'ormone della crescita ci è sembrato riportare le maggiori problematiche, in termini di impiego inappropriato, poiché utilizzato spesso in condizioni e/o dosaggi non autorizzati nell'immissione in commercio del farmaco. A tal proposito l'obiettivo che ci siamo posti quindi è stato quello di realizzare un registro per il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva di questo ormone, implementandovi un controllo di tutti i parametri clinici e auxologici necessari per l'erogazione in esenzione di questo trattamento, secondo quanto stabilito dalla nota AIFA n. 39, che ne regola la prescrizione. Il Registro GH è stato progettato con l'intento di poter ottenere un valido strumento capace di garantire una miglior razionalizzazione delle risorse, laddove l'impiego del denaro pubblico in terapie non convenienti per la cura di alcuni pazienti,

comporta il sottrarre risorse che potrebbero invece procurare benefici ad altri, con conseguenze quindi anche in ambito etico e sociale.

LA SCELTA DEL REGISTRO GH

Il registro regionale per la sorveglianza epidemiologica e l'appropriatezza prescrittiva dell'ormone della crescita è stato pensato nell'intento di assicurare i trattamenti a chi davvero ne abbisogna, garantire l'impiego corretto dei farmaci nel rispetto della salute del paziente, raccogliere le informazioni utili per poter individuare delle linee guida per questa terapia e permettere un contenimento della spesa.

Gli obiettivi che ci siamo posti sono stati i seguenti:

- Ridefinire i Centri regionali autorizzati alla prescrizione di ormone della crescita in modo tale da rendere possibile la somministrazione di questo ormone solo da parte di specialisti endocrinologi che avessero realmente esperienza in merito.
- Riuscire a trovare un'unica soluzione, che potesse essere utilizzata da tutte le figure professionali coinvolte nel percorso di terapia con il GH, ovvero: i pazienti, i Centri prescrittori, la Commissione regionale valutativa, i Distretti Socio Sanitari, il Servizio Farmaceutico Regionale, i Servizi Farmaceutici Territoriali e le Farmacie Ospedaliere.
- Riuscire ad utilizzare quindi le sole risorse esistenti senza comportare ulteriori costi per il Sistema Sanitario Regionale.
- Permettere la selezione dei pazienti che davvero necessitano del trattamento con l'ormone della crescita.
- Privilegiare il controllo a priori dell'utilizzo del GH, quindi creare un percorso capace di guidare il medico nella prescrizione del farmaco rispettando i parametri e secondo i criteri stabiliti dalla nota AIFA 39, in modo tale da evitare di dover "rincorrere" gli utilizzi scorretti, considerata l'entità dei rischi a cui si va incontro con la somministrazione di tali farmaci.
- Disporre di dati riguardanti il numero dei soggetti effettivamente in trattamento con ormone della crescita, distinti per età adulta e pediatrica, nella Regione Veneto, affinché sia possibile inviare queste informazioni

all'Istituto Superiore di Sanità, secondo quanto stabilito dalla normativa nazionale.

- Poter gestire i pazienti affetti da malattia rara, i cui trattamenti vengono prescritti attraverso il Registro Malattie Rare, secondo quanto stabilito dalla normativa regionale, laddove questi avessero bisogno di assumere l'ormone della crescita. Trovare quindi una soluzione che potesse essere applicata sia per i pazienti con una malattia rara, e quindi i cui dati risultano già presenti all'interno del Registro Regionale per le Malattie Rare, in modo tale da non dover duplicare tale informazione, sia per i pazienti invece che necessitano del trattamento con l'ormone della crescita ma che soffrono di una patologia non rara.
- Poter raccogliere le informazioni relative al trattamento del paziente in terapia con l'ormone della crescita, nella loro totalità, quindi tutte le prescrizioni e non solo quelle relative al GH. L'informazione che si genera nel curare i pazienti deve quindi contenere tutti i dati relativi anche agli altri trattamenti, in modo tale da poter generare un flusso informativo a cui possono accedere le varie figure professionali coinvolte.
- Permettere allo specialista di poter avere una presa in carico del paziente non più sequenziale ma globale e pertanto poter conoscere anche tutti gli altri trattamenti assunti dall'assistito, cosicché sia possibile riscontrare le possibili interazioni che ci possono essere tra l'ormone somatotropo e gli altri farmaci.
- Poter individuare le possibili interazioni che si possono presentare nell'assumere l'ormone della crescita assieme ad altri farmaci in modo tale da poter ottenere un sistema per la farmacovigilanza.
- Facilitare i percorsi sia per i medici che per i pazienti, semplificando i passaggi necessari per la ricettazione dei trattamenti e riducendo il reinserimento dei dati.
- Predisporre una rete di Centri incaricati a svolgere il follow-up del paziente, pur restando quest'ultimo sempre sotto la supervisione del Centro prescrittore, in modo tale da evitare lunghi e ripetuti spostamenti per l'assistito.

- Accelerare i tempi necessari alla Commissione regionale per la valutazione della dell'erogazione dell'ormone della crescita in regime di esenzione dal costo, laddove lo specialista ritiene che il paziente necessiti delle cure con GH, pur non essendo rispettati tutti i parametri necessari, secondo quanto stabilito dalla nota AIFA n. 39.
- Produrre dati utili a supportare la programmazione regionale in materia.
- Rendere possibile l'analisi della spesa, allo scopo di monitorarne i dati a livello regionale, distinguendo per tipo di trattamento, per patologia e per Centro prescrittore, potendo così valutare le specialità utilizzate, l'impiego dei farmaci biosimilari e l'individuazione di eventuali cluster anomali distinti per le diverse ASL di appartenenza.
- Poter effettuare previsioni di spesa rispetto a nuove formulazioni o dispositivi di somministrazione di futura immissione in commercio, sulla base del numero di pazienti effettivamente in trattamento, distinti per fascia di età e patologia.

La soluzione pensata per poter raggiungere tutti questi obiettivi è stata la creazione di un registro per il farmaco, fondato sulla rete delle varie figure professionali coinvolte in modo tale da collegarle tra loro e cosicché i dati inseriti da ognuna potessero generare un'informazione condivisibile con gli altri. Un registro che potesse dunque permettere la raccolta di tutti i parametri clinici necessari per l'impiego corretto e sicuro di questa terapia, e che permettesse il monitoraggio a priori dei dosaggi utilizzati e delle prescrizioni off-label per patologia. Uno strumento che, rendendo possibile la raccolta di tutti i dati, permettesse di effettuare analisi di costo ed elaborare strategie per un impiego migliore delle risorse disponibili.

MATERIALI E METODI

IL MONITORAGGIO DEI FARMACI

Per valutare l'efficacia e il rischio di un medicinale, vengono solitamente condotti diversi studi volti a comprendere le proprietà del farmaco e a quantificarne il rapporto rischio/beneficio.

Inizialmente la molecola chimica, che aspira a diventare farmaco, viene sottoposta a sperimentazioni precliniche, condotte prima in vitro e poi in vivo su animali. In questo modo viene stabilita la via di somministrazione e ne viene osservato il comportamento, l'assorbimento, l'eliminazione e il livello di tossicità che può presentare su un organismo vivente complesso. Successivamente la molecola viene sottoposta alla sperimentazione clinica, che viene ad articolarsi in 4 fasi.

Durante la fase 1 vi è la sperimentazione del principio attivo sull'uomo, selezionando un numero limitato di volontari sani, ai quali vengono somministrate dosi diverse di farmaco, in modo tale da valutarne la sicurezza e la tollerabilità in base al dosaggio assunto. Laddove il medicinale presenti un livello di tossicità accettabile, a fronte di un beneficio previsto, si può passare alle fasi successive di sperimentazione.

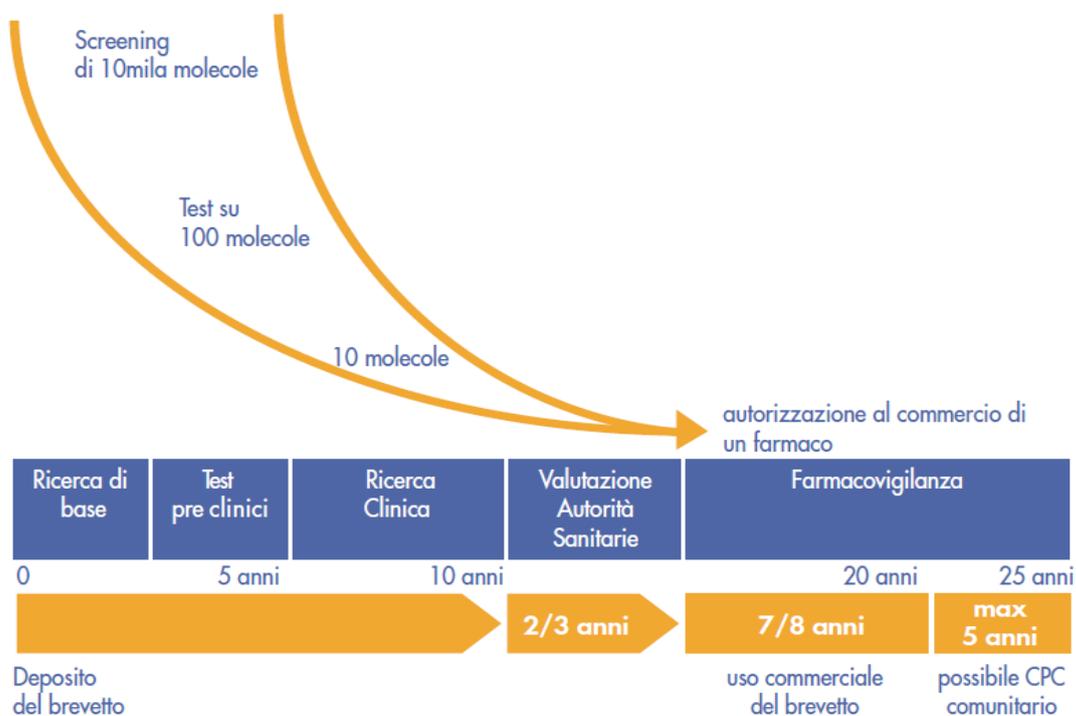
Durante la fase 2 viene indagata l'attività terapeutica del farmaco, ovvero la capacità di produrre sull'organismo umano gli effetti terapeutici desiderati, somministrandolo a soggetti volontari, affetti dalla patologia per la quale il farmaco dovrebbe trovare indicazione, divisi in due gruppi, a ciascuno dei quali viene consegnata una dose diversa di farmaco. A volte anziché consegnare dosi diverse, a un gruppo viene consegnato un placebo, sostanza priva di efficacia terapeutica, e lo studio viene di conseguenza condotto senza mettere al corrente il paziente (studio in cieco singolo) o sia il paziente che il medico (studio in doppio cieco) sul tipo di trattamento ricevuto o somministrato. Attraverso questa fase, della durata di circa 2 anni, viene quindi definito il dosaggio più indicato per ottenere il maggior effetto terapeutico, mantenendo a livelli accettabili gli effetti avversi.

Successivamente viene condotta la fase 3, durante la quale vengono

arruolati centinaia o migliaia di pazienti per testare l'efficacia del farmaco sui sintomi della patologia, attraverso il confronto con un placebo o con un'altra terapia, somministrandoli in modo casuale ai pazienti (studio randomizzato). Questa fase di sperimentazione solitamente dura qualche mese, durante i quali viene anche effettuato un controllo degli eventuali effetti avversi che possono insorgere, che poi continua per circa 5 anni.

Se tutte queste fasi vengono superate positivamente, dimostrando quindi che il farmaco presenta un buon rapporto rischio/beneficio, tutti i dati raccolti durante la sperimentazione vengono sottoposti al vaglio dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), al fine di ottenere la registrazione e l'autorizzazione all'immissione in commercio.

Dopo l'entrata in commercio del farmaco, questo viene nuovamente sottoposto a monitoraggio, secondo quella che viene definita fase 4. Si tratta a questo punto di studi di tipo post-registrativo, finalizzati a confermare la validità del farmaco impiegato nella reale popolazione utilizzatrice, ovvero su vasta scala e nel lungo periodo, importanti anche per poter effettuare valutazioni di tipo farmacoeconomico.



Le fasi di sviluppo di un farmaco.

Questa fase, definita anche farmacovigilanza o sorveglianza post-marketing, è molto importante poiché consente di verificare l'efficacia, ma soprattutto la tollerabilità, del farmaco laddove questo viene assunto da persone anziane, bambini, donne in gravidanza, pazienti con patologie croniche o in concomitanza con altre terapie. In questo modo possono essere condotti validi confronti tra i principi attivi disponibili, valutando su ampi numeri quelli che vengono ad essere i rapporti rischio/beneficio di ciascuno. Si tratta di studi osservazionali, importanti per valutare il profilo di sicurezza del farmaco dopo l'immissione in commercio, e che non comportano alcun tipo di rischio per i pazienti. Viene quindi osservato il comportamento del farmaco, in termini di efficacia e insorgenza di effetti avversi, laddove questo viene prescritto secondo la normale pratica clinica e nelle indicazioni d'impiego autorizzate all'immissione in commercio.

La farmacovigilanza può essere condotta sia in modo passivo, definendosi farmacovigilanza, sia in modo attivo, definendosi farmacoepidemiologia.



Tipologia di studi condotti dopo l'immissione in commercio del farmaco. AIFA.

La farmacovigilanza ha assunto sempre più importanza negli anni, a partire dal 1950 quando l'impiego del farmaco Talidomide, per i disturbi di nausea e ansia gravidica, ha comportato gravi alterazioni congenite nello sviluppo degli arti dei feti. La prima segnalazione a riguardo è stata riportata da un ginecologo australiano, il Dott. W.G. McBride, ed è stata successivamente pubblicata sulla rivista Lancet nel 1961⁶⁴. Poco tempo dopo il farmaco è stato ritirato dal commercio.

Lo scopo della farmacovigilanza è quello permettere il riconoscimento in tempi rapidi di nuove reazioni avverse ai farmaci (ADR, dall'inglese Adverse Drug Reaction), favorire l'implementazione delle informazioni già note riguardo alle reazioni avverse, permettere il confronto tra le diverse terapie disponibili e fornire queste informazioni con lo scopo di migliorare la pratica clinica.

Le reazioni avverse, ovvero le risposte nocive e non intenzionali di un farmaco, impiegato correttamente, possono essere distinte in 3 tipi. Le ADR di tipo A, sono solitamente le più frequenti e raramente mettono a rischio la vita del paziente. Questo tipo di reazione avversa viene spesso individuato prima della fase 4 e si tratta dei cosiddetti "effetti collaterali", per la maggior parte prevedibili e dose-dipendenti. Le ADR di tipo B sono spesso reazioni di tipo allergico o immunologico, dunque sono imprevedibili e rappresentano un elevato rischio per la salute del paziente. Le ADR di tipo C infine riguardano l'induzione di nuove malattie, solitamente correlate all'assunzione del farmaco per lunghi periodi, e dunque per questo di difficile individuazione.

La probabilità di presentarsi di una reazione avversa viene classificata dal WHO International Drug Monitoring Programme, come: certa, possibile, probabile, condizionata, improbabile o non valutabile.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 1968 ha avviato un programma finalizzato al monitoraggio delle ADRs, non riscontrate durante i trials clinici. Successivamente oltre 60 nazioni hanno aderito allo stesso programma, tra cui l'Italia, nel 1975.

Con il D.Lvo n. 95 del 2003 viene imposto l'obbligo, ai medici e agli operatori sanitari, di segnalare tutte le reazioni avverse sospette, sia gravi che inattese. Viene quindi definita la scheda unica di segnalazione per la

sospetta reazione avversa, mediante la quale devono essere comunicate le ADR al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza, che a sua volta trasmetterà i dati all'AIFA. Vengono inoltre imposti degli intervalli temporali entro i quali tali reazioni devono essere segnalate, corrispondenti a 3 giorni lavorativi per le reazioni avverse gravi e 5/6 giorni per quelle ritenute non gravi⁶⁵.

Con il D.Lgs n. 219 del 2006 e il D.Lgs. 274 del 2007 è stato definito che l'AIFA, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, deve promuovere e coordinare studi e ricerche di farmacoutilizzazione, farmacovigilanza attiva e farmacoepidemiologia^{66,67}. Nel 2008 sono state definite le linee guida per la classificazione e la conduzione degli studi osservazionali sui farmaci, pubblicati nella G.U. n. 76 del 31 marzo 2008, al fine di effettuare analisi descrittive e predisporre report periodici⁶⁸.

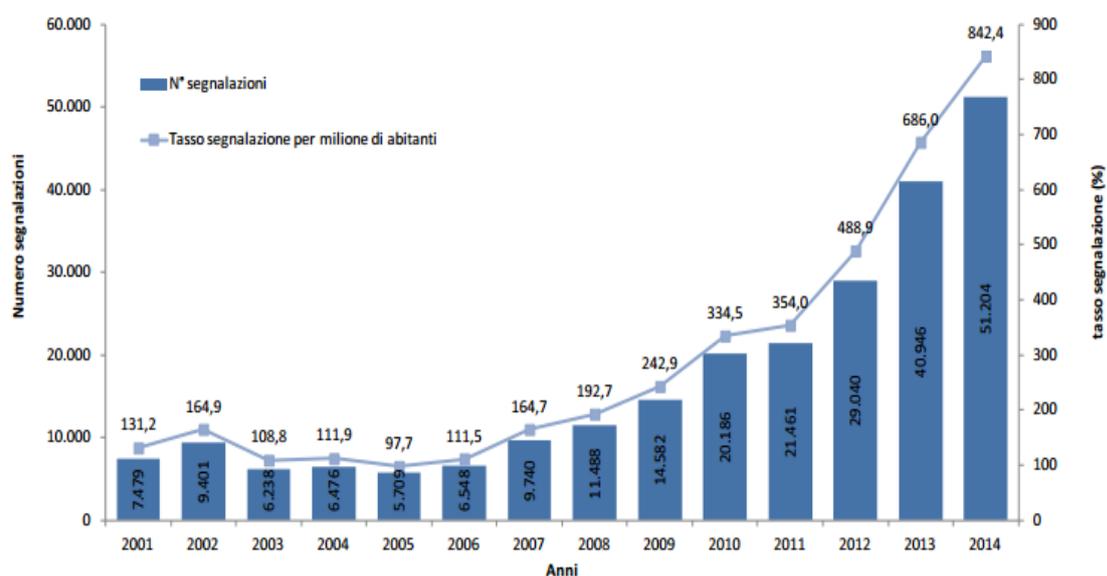
Le metodologie attraverso le quali viene condotta la farmacovigilanza possono essere: la segnalazione spontanea, il monitoraggio intensivo, gli studi di coorte, gli studi casi-controllo, il record linkage e le banche dati su morbilità e mortalità. La segnalazione spontanea rappresenta la metodologia più semplice ed efficace per rilevare le reazioni avverse e può essere di tipo "aneddotico", se l'ADR viene comunicata attraverso una rivista, sotto forma di lettera breve o di case report, oppure può essere di tipo "volontario", se la segnalazione viene effettuata mediante la compilazione della scheda di farmacovigilanza. Questo tipo di segnalazione, in Italia, risulta obbligatorio dal 1987⁶⁹.

Nel nostro Paese, le segnalazioni spontanee di reazioni avverse a farmaci, vengono raccolte attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), un network esteso su tutto il territorio nazionale e che vede l'impegno dell'AIFA, delle Regioni, delle Province Autonome di Trento e Bolzano, delle Aziende Sanitarie Locali ed Ospedaliere, degli Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e delle industrie farmaceutiche. Tutte le informazioni così raccolte vengono inoltre inviate al network europeo Eudra Vigilance, con il quale vi è il collegamento, dove vengono tutte raccolte in un unico database che riceve i dati da tutti gli Stati membri dell'Unione Europea. I tempi per l'invio delle segnalazioni variano a seconda della gravità della

reazione avversa, e corrispondo ad un limite di 15 giorni per le ADR gravi e un massimo di 90 giorni per le ADR non gravi.

La normativa europea in materia di farmacovigilanza attualmente in vigore è quella del Regolamento UE 1235/2010, applicata a partire dal 2012, e della Direttiva 2010/84/UE^{70,71}. Lo scopo di questi documenti è stato quello di aumentare l'efficacia, la rapidità e la trasparenza degli interventi di farmacovigilanza, rafforzando i sistemi sanitari e promuovendo la partecipazione dei pazienti e degli operatori sanitari⁷².

Nel corso dell'anno 2014, nella rete di Farmacovigilanza Nazionale, risultano essere state inserite 51.204 segnalazioni di reazioni avverse da farmaci. Inoltre, lo stesso anno, le Aziende Farmaceutiche hanno inviato altre 4.105 segnalazioni provenienti dalla letteratura, registrando complessivamente un trend in crescita, con un incremento del 25%, rispetto all'anno precedente.



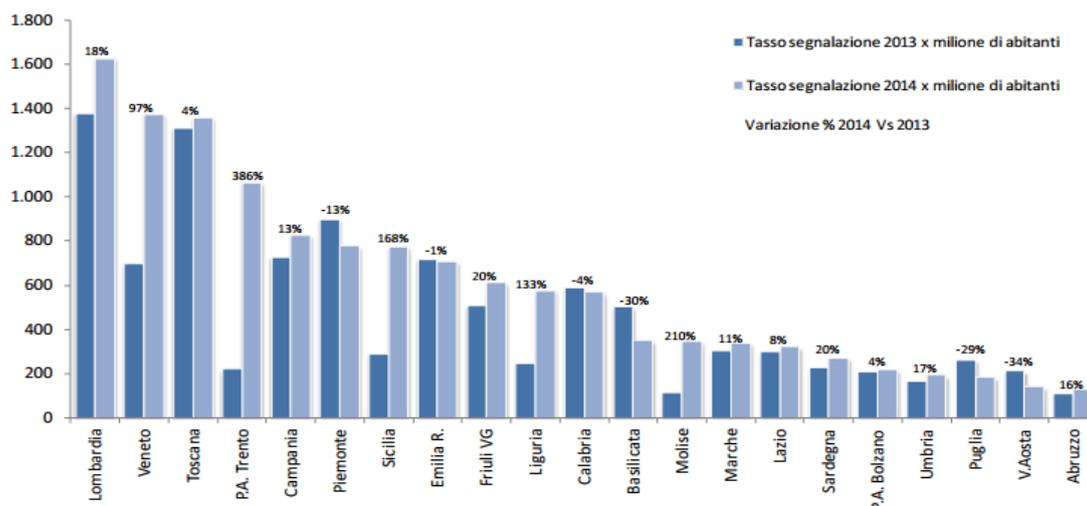
Distribuzione annuale del numero e del tasso di segnalazione per milione di abitanti (2001-2014). Rapporto OSMED 2014.

Attualmente l'Italia risulta essere tra i Paesi che contribuiscono maggiormente ad inviare le segnalazioni al WHO Global Individual Case Safety Report (ICSR) database, collocandosi al primo posto per quanto

riguarda la qualità delle informazioni che vengono fornite.

Tuttavia anche in quest'ambito si sono registrate situazioni molto diverse tra le varie regioni. Le regioni con il più alto numero assoluto di segnalazioni e relativo tasso di segnalazione sono state la Lombardia, il Veneto e la Toscana, che complessivamente hanno contribuito a più del 50% delle segnalazioni raccolte nell'anno 2014.

Ciononostante, la continua crescita delle segnalazioni che vengono raccolte negli anni, dimostra sicuramente un'aumentata sensibilità nei confronti della farmacovigilanza, che si dimostra poter avere delle importanti ricadute anche in termini economici, poiché poter garantire migliori cure e assicurare minori reazioni avverse da farmaci, comporta il contenimento degli sprechi e dei costi, dato che può significare minor incidenza di visite mediche e di ospedalizzazioni, e minor impiego di terapie addizionali⁴¹.



Distribuzione regionale del tasso di segnalazione per milione di abitanti e variazione percentuale negli anni 2013 e 2014. Rapporto OSMED 2014.

Attraverso l'applicazione della metodologia epidemiologica alla gestione del paziente, si ha quella che viene invece definita farmacoepidemiologia, la quale permette la valutazione dell'efficacia epidemiologica, indagando la distribuzione delle prescrizioni e dei farmaci in ambito territoriale o ospedaliero. Si tratta di studi osservazionali di tipo attivo, mediante i quali è possibile ottenere informazioni importanti, che possono essere utilizzate

come base di riferimento per i processi decisionali in Sanità pubblica. Mediante studi mirati ad individuare la distribuzione e i determinanti dello stato di salute e di malattia della popolazione, è possibile pianificare razionalmente i Servizi Sanitari e impostare programmi di prevenzione e controllo delle malattie. Questo tipo di analisi viene condotta attraverso l'utilizzo di studi osservazionali di tipo analitico e descrittivo.

Gli studi osservazionali analitici sono finalizzati ad indagare il rapporto causa/effetto tra i farmaci ed i relativi effetti indesiderati, attraverso studi di coorte, volti a confrontare un gruppo di persone che assumono il farmaco con un gruppo che non lo assume, e studi caso controllo, finalizzati a determinare l'incidenza di un determinato effetto avverso.

Gli studi osservazionali descrittivi invece hanno l'obiettivo di identificare un fenomeno, descriverlo, misurarne la frequenza e/o studiarne lo sviluppo e la distribuzione in differenti sottogruppi di popolazione, senza stabilirne la causa o gli agenti determinanti. Questo tipo di studio viene solitamente impiegato, in ambito farmacologico, per indagare il rapporto tra la prescrizione dei farmaci e la loro assunzione da parte dei pazienti, ovvero quella che viene definita compliance.

L'analisi del profilo di utilizzazione di un farmaco assume rilevante importanza, sia per orientarne il mercato, sia per l'allocazione razionale delle risorse disponibili.

Lo strumento che maggiormente permette di acquisire queste informazioni è rappresentato dal piano terapeutico o dalla ricetta medica. Dalla seconda metà degli anni '80, si è iniziato ad introdurre sistemi informatici, abbinati a sistemi di lettura ottica delle ricette, che hanno permesso di ottenere le informazioni relative ai farmaci prescritti dai medici, nell'ambito del Prontuario Terapeutico Nazionale. Questo ha permesso di ottenere dati sulle prescrizioni, correlati alla patologia, al sesso, all'età, alla forma farmaceutica, al dosaggio, ecc. È stato reso possibile dunque ottenere indicatori di quantità, relativi ai farmaci e alla spesa, ma ha permesso anche di avere indicatori di qualità, per quanto riguarda i principi attivi e i farmaci maggiormente prescritti e i rapporti costo/efficacia.

Per poter condurre studi di carattere farmacoepidemiologico diviene

quindi indispensabile poter disporre di strumenti capaci di raccogliere le informazioni cosicché sia possibile individuare la realtà epidemiologica, effettuare il monitoraggio delle variazioni reali dell'uso dei farmaci, verificare l'appropriatezza prescrittiva, confrontare i costi delle terapie disponibili e comparare le varie realtà esistenti⁷³.

I REGISTRI DI MONITORAGGIO

I Registri per il monitoraggio dei farmaci rappresentano uno strumento avanzato per poter garantire l'appropriatezza prescrittiva, dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, di un medicinale per una specifica indicazione terapeutica, e poter assicurare il controllo della spesa farmaceutica. Sono stati sviluppati dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) a partire dal 2005 e hanno acquistato sempre più importanza quale strumento di lavoro condiviso da clinici, farmacisti, aziende farmaceutiche ed ente regolatorio, il cui fine principale è appunto quello di garantire l'uso appropriato dei farmaci. Secondo quanto stabilito dall'art. 15 comma 10 del D.L. n.95/2012, convertito in legge dalla Legge n. 135 del 7 agosto 2012, i Registri di monitoraggio sono entrati a far parte del Sistema Informativo del Servizio Sanitario Nazionale (SSN)⁵⁶.

Inizialmente attraverso i Registri venivano monitorati i farmaci che ottenevano l'autorizzazione all'immissione in commercio o che acquisivano l'autorizzazione per ulteriori indicazioni terapeutiche. Nel corso degli anni questi strumenti sono stati via via sempre più applicati in diverse aree terapeutiche, ogni qualvolta l'AIFA ritenesse opportuno verificare l'appropriatezza prescrittiva di una terapia o valutarne il costo sostenuto dal SSN. I Registri AIFA hanno così consentito di superare l'impostazione statica di erogazione del farmaco a carico del SSN, fornendo un'immagine della realtà dinamica che subisce il farmaco, permettendo di individuare i risultati clinici effettivamente conseguibili nella pratica clinica reale. Inoltre, negli anni, le registrazioni dei nuovi farmaci, da parte della Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e da parte dell'European Medicines Agency (EMA) in Europa, sono state fatte sempre più frequentemente sulla base di processi di valutazione accelerati, e pertanto si è dimostrato sempre più fondamentale un attento monitoraggio a medio e lungo termine delle reazioni avverse, che potrebbero non essersi presentate durante gli studi pre-registrativi. La maggior parte dei farmaci monitorati sono medicinali ad alto costo, spesso biologici, autorizzati all'immissione in commercio mediante procedura autorizzativa centralizzata (accelerata e/o

condizionata), per i quali il rapporto rischio/beneficio potrebbe risultare variato, quando il farmaco viene impiegato nelle reali condizioni di utilizzo.

I Registri di sorveglianza post-marketing possono essere finalizzati alla raccolta sistematica di informazioni relative all'efficacia dei farmaci o all'appropriatezza nell'impiego in terapia di questi. L'obiettivo dei primi è quello di individuare i motivi di possibili differenze fra i risultati raccolti durante gli studi pre-registrativi e quelli osservati invece nella pratica clinica. I Registri finalizzati invece a garantire l'appropriatezza, vengono solitamente impiegati nel caso di farmaci ad alto costo, laddove vi siano rischi per la salute del paziente o il pericolo di sprecare le risorse quando non viene rispettato l'impiego secondo le indicazioni approvate. In questo caso, il Registro viene applicato quale strumento per la raccolta dei dati necessari a determinare la possibilità per il paziente di accedere o meno alla terapia.

A partire dal 2013, i Registri AIFA sono stati organizzati con una struttura modulare, trasversale e dinamica, in modo tale da poter raccogliere sia i dati clinici, sia quelli amministrativi. Nel corso del 2014, sono stati introdotti 16 Registri, impostati secondo questa nuova metodologia, che sono andati a sommarsi agli 87 già in vigore. Alla fine del 2014 i Registri per i farmaci disponibili sono risultati essere 146, di cui 112 attivi, 31 in fase di sviluppo e 3 chiusi. Lo stesso anno la Commissione Tecnico Scientifica ha richiesto all'Unità Registri che venissero istituiti altri 43 nuovi Registri.

	N.		Δ% 2014-2013
	2013	2014	
Registri disponibili	127	146	15,0
Registri attivi	90	112	24,4
Approvatori regionali	42	48	14,3
Direttori sanitari	925	1.303	40,9
Medici	17.355	24.630	41,9
Farmacisti	738	1.554	110,6
Trattamenti	143.012	369.668	158,5
Pazienti	149.447	352.872	136,1

Dati di sintesi dei Registri di monitoraggio: confronto 2013-2014. Rapporto OSMED 2014.

Risulta sempre più evidente l'aumento dell'impiego di questi strumenti di monitoraggio per poter fornire una migliore qualità nell'assistenza terapeutica, assicurando la tutela della salute dei pazienti e una corretta allocazione delle risorse.

A tal proposito i Registri di monitoraggio assumono estrema importanza nell'ambito dell'impiego dei farmaci off-label, ovvero per indicazioni, dosaggi o via di somministrazione diversi da quelli approvati per l'immissione in commercio del farmaco, quindi non conformi a quanto riportato nella scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute. Si tratta dunque di principi attivi già noti, per i quali vi sono nuove evidenze scientifiche che dimostrano un loro razionale impiego anche in condizioni cliniche diverse da quelle riportate nel foglietto illustrativo del farmaco.

In alcuni casi gli impieghi off-label di alcune molecole si sono dimostrati una valida alternativa terapeutica per pazienti che non rispondono alle consuete terapie e soprattutto per le persone affette da una malattia rara per la quale cura o gestione non esiste un farmaco specifico.

Inoltre questa problematica da sempre interessa l'ambito pediatrico, dove più del 50% dei farmaci impiegati sono in realtà testati solo su persone adulte⁷⁴, comportando un uso off-label dei medicinali che si presenta due volte su tre. I motivi per i quali vi è una mancanza di trial su popolazioni pediatriche sono sia di tipo etico sia di carattere economico. Sembra esserci la volontà di non esporre i bambini alle sperimentazioni cliniche, anche se questo comporta precludere la possibilità di sviluppare farmaci adeguati ai loro bisogni di salute. Inoltre gli studi dovrebbero essere condotti differenziando l'intervallo che va da 0 a 18 anni in almeno tre fasce (neonati, bambini e adolescenti), poiché caratterizzate biologicamente e metabolicamente in modi diversi, con conseguenti costi più elevati che portano le industrie farmaceutiche a rinunciare a questo tipo di sperimentazioni⁷⁵. Per la maggior parte dei farmaci, il dosaggio viene stabilito considerando il volume di distribuzione e quindi il peso del bambino, cosa che spiega l'attribuzione posologica pro-chilo per l'età pediatrica e i relativi rischi di sovra o sotto dosaggio. "I bambini non sono piccoli adulti quando prendono un farmaco. Le modalità di assunzione, l'assorbimento, il

metabolismo e l'escrezione dei farmaci nel bambino sono diversi da quelli dell'adulto. Questi fattori non sono costanti, ma variano con l'età. La maggioranza dei farmaci nel mondo non sono stati messi in commercio per essere somministrati ai bambini", questo è quanto affermato nel 2006, nel Rapporto congiunto OMS – UNICEF "Essential Medicine for Children".

Con il D.L. n. 536 del 1996, convertito poi in Legge n. 648, è stata introdotta la possibilità di prescrivere e utilizzare, a carico del SSN, farmaci al di fuori delle indicazioni terapeutiche approvate dall'Autorità regolatoria. Secondo tale legge è diventato possibile erogare in esenzione medicinali innovativi autorizzati al commercio in altri Stati, medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e medicinali impiegati per indicazioni non approvate, ogni qualvolta non vi sia una valida alternativa terapeutica. Attraverso la Legge 648 si è reso possibile l'impiego di medicinali innovativi, mentre questi si trovano ancora sotto esame degli organi regolatori competenti, prevedendone anche il rimborso del SSN, in modo tale da poter rispondere tempestivamente a situazioni in cui vi è una carenza terapeutica⁷⁶. È quindi evidente, trattandosi di farmaci che si trovano ad aver superato solo la fase 2 di sperimentazione, che è necessario garantirne uno stretto monitoraggio al fine di stabilirne il rischio, l'efficacia e conseguentemente confermarne la rimborsabilità. La sorveglianza epidemiologica per il loro impiego diviene fondamentale, e questa per essere attuata richiede l'applicazione di appositi registri di monitoraggio, capaci di raccoglierne tutte le informazioni utili sull'efficacia del farmaco e i dati di spesa, che devono quindi essere inviati trimestralmente al Dipartimento per la Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza.

I Registri di monitoraggio assumono anche un grande ruolo nel poter definire e paragonare i rapporti rischio/efficacia e costo/efficacia dei farmaci biosimilari rispetto ad altre terapie disponibili, a costo indubbiamente più elevato. Con il termine "biosimilare" vengono indicati i farmaci sviluppati in modo tale da essere simili ai farmaci biologici già autorizzati al commercio, definiti "medicinali di riferimento". Si tratta di principi attivi ottenuti mediante tecniche biotecnologiche, quali la tecnologia del DNA ricombinante. Poiché

biosimilare e farmaco di riferimento vengono solitamente ottenuti mediante modalità diverse, essi non possono essere considerati identici, ma solo simili per qualità, sicurezza ed efficacia, per cui non è possibile sapere se la loro attività biologica “in vivo” sia la stessa.

Nel 2005 l'European Medicine Agency (EMA) ha stabilito le linee guida (Concept Paper) in merito, secondo le quali la biosimilarità deve basarsi su l'“esercizio di comparabilità”, ovvero una serie di procedure di confronto graduale, finalizzate a valutare la qualità, l'efficacia e la sicurezza⁷⁷.

In Italia nel 2006, con il Decreto Legislativo n. 219, viene stabilito che devono essere condotti studi pre-clinici e clinici, per poter dimostrare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci biosimilari, al fine di poter ottenere la loro immissione in commercio⁶⁶. Nel 2013 l'AIFA pubblica una position paper nella quale dichiara di non includere i medicinali biosimilari nelle liste di trasparenza che consentono la sostituibilità tra prodotti equivalenti, rimandando dunque la scelta del farmaco allo specialista che lo prescrive⁷⁸. Ciononostante, viene riconosciuto a questi farmaci un alto potenziale di risparmio economico e quindi ne è consigliato l'impiego, rispetto ai farmaci di riferimento, nei pazienti che entrano in terapia.

Il primo farmaco biosimilare entrato in commercio è stato l'Omnitrope®, ormone della crescita, nel 2006, a seguito della scadenza brevettuale della specialità medicinale Genotropin®. Attualmente in commercio si trovano i biosimilari di tre farmaci di riferimento: Epoetina, Fattori della crescita e Somatotropina, e nel complesso si registra un impiego ancora limitato di questi farmaci, che invece consentirebbero di ottenere rilevanti risparmi in termini di spesa sanitaria. Tuttavia nel 2014 si è potuto registrare un aumento nei consumi dei farmaci biosimilari, che ha consentito di ottenere un contenimento dei costi.

Gruppo	Sottogruppo	Spesa pro capite	Inc. %	Δ % 14-13	DDD/1000 ab die	Inc. %	Δ % 14-13
Epoetina	Totale	2,15	100,0	6,1	1,7	100,0	18,9
	Originator ¹	1,57	73,1	-8,4	1,1	63,0	-5,5
	Biosimilari ²	0,58	26,9	86,3	0,6	37,0	111,6
Fattori della crescita	Totale	0,35	100,0	-3,1	0,0	100,0	16,6
	Originator ³	0,15	43,9	-23,3	<0,1	18,7	-24,9
	Biosimilari ⁴	0,19	56,1	22,1	<0,1	81,3	33,7
Somatotropina	Totale	0,42	100,0	29,9	0,1	100,0	-3,8
	Originator ⁵	0,33	82,3	36,3	<0,1	67,0	-7,3
	Biosimilari ⁶	0,09	17,7	6,5	<0,1	33,0	4,3

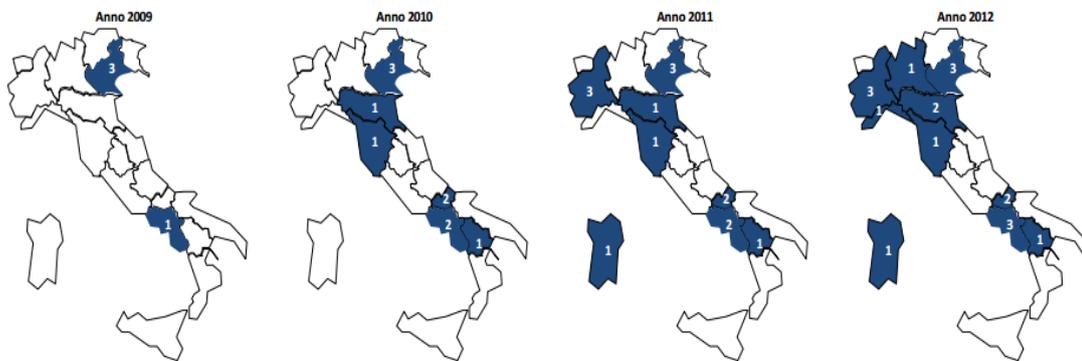
¹ Eprex®; ² Abseamed®, Binocrit®, Retacrit®; ³ Granulokine®; ⁴ Nivestim®, Ratiograstim®, Tevagrastim®, Zarzio®;

⁵ Genotropin®; ⁶ Omnitrope®

*il farmaco utilizzato come confronto nello studio clinico

Biosimilari, erogazione attraverso le strutture pubbliche e prescrizione territoriale SSN nel 2014: confronto biosimilare versus il farmaco originator. Rapporto OSMED 2014.*

A livello regionale, in Italia, a partire dal 2009, vi sono state una serie di politiche finalizzate a favorire l'uso dei biosimilari, con risultati quindi ancora una volta diversi per ogni Regione^{36,41}.



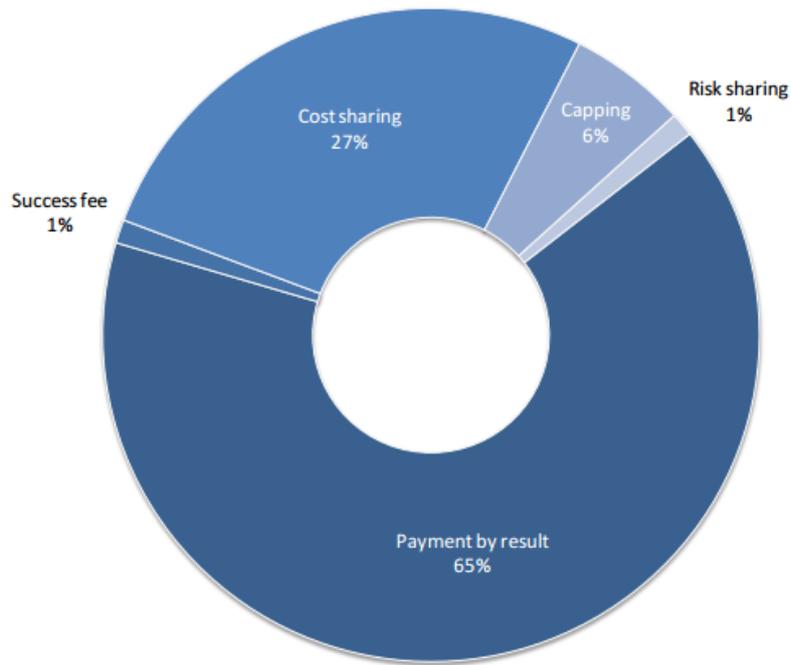
Regioni interessate da provvedimenti sui biosimilari e relativa numerosità per regione.

Mediamente i costi dei farmaci biosimilari risultano essere inferiori di almeno il 20% rispetto agli originatori e rappresentano pertanto una buona opportunità di risparmio per il SSN, permettendo così di razionalizzare le risorse e di investire nelle nuove terapie innovative. Considerando inoltre l'imminente scadenza dei brevetti di molti farmaci ad alto costo, quali ad

esempio gli anticorpi monoclonali, questa opportunità assume ancor più rilevanza. Diviene quindi davvero necessario raccogliere il più possibile dati e informazioni che possano dimostrare l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci rispetto ai medicinali di riferimento. A tale scopo diviene importante l'attività di farmacovigilanza passiva e attiva post-marketing. Inoltre l'inserimento di tali informazioni nei Registri permette di tracciare i farmaci, potendo in tal modo attribuire gli eventuali effetti collaterali alla corrispondente molecola che li ha generati e quindi verificare il principio della sostituibilità dei biosimilari con le specialità originatrici⁷⁹.

Attualmente, i Registri di monitoraggio dei farmaci vengono utilizzati anche per assicurare l'applicazione dei termini fissati negli accordi negoziali tra l'Azienda Farmaceutica e l'AIFA, secondo quelli che vengono definiti *Managed Entry Agreements (MEAs)*, ovvero gli accordi di accesso condizionato al mercato, per farmaci innovativi e/o ad alto costo, di cui non siano stati ben definiti i benefici e i costi. Tra questi vi sono accordi di condivisione del rischio basati sull'outcome, definiti *Performance-Based Risk sharing schemes*, di cui fanno parte il *Payment by result*, ovvero il rimborso totale da parte dell'Azienda farmaceutica per tutti i pazienti che non rispondono alla terapia, il *Risk sharing*, uno sconto per i pazienti che non rispondono alla terapia, e il *Success fee*, il rimborso totale all'Azienda Farmaceutica per tutti i pazienti per i quali la terapia ha avuto successo.

Altri tipi di accordi, di carattere prettamente finanziario sono quelli definiti *Financial based schemes*, tra cui ci sono il *Cost sharing*, che prevede uno sconto sul prezzo dei primi cicli di terapia per tutti i pazienti eleggibili al trattamento e il *Capping*, che prevede che sia posto a carico dell'Azienda farmaceutica il costo per l'erogazione del farmaco al superamento delle quantità stabilite dall'accordo negoziale⁴¹. Sono tutti metodi questi attraverso i quali il Sistema Sanitario Nazionale può rimborsare il costo del farmaco in base al successo della terapia, valutandone l'efficacia per ciascun malato, in base a determinati criteri scientifici.



Distribuzione delle tipologie di accordo di condivisione del rischio in Italia nel 2014. Rapporto OSMED 2014.

I Registri di monitoraggio assumono quindi grande importanza per poter consentire in tempi rapidi l'accesso a terapie potenzialmente prioritarie per la tutela della salute, senza al tempo stesso mettere a rischio le risorse limitate disponibili. I Registri rappresentano uno strumento che permette di effettuare grandi studi osservazionali prospettici, dai quali è possibile ottenere informazioni riguardo l'efficacia, la sicurezza e i consumi dei farmaci, la cui costituzione ha rappresentato una vera e propria rivoluzione metodologica nella rimborsabilità dei nuovi medicinali da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Altri importanti strumenti per poter garantire l'appropriatezza, mediante l'orientamento delle prescrizioni, sono costituiti dai Piani Terapeutici e dalle note AIFA. Entrambi sono stati introdotti nel 1994, quando vi è stata la ridefinizione dei farmaci ritenuti essenziali e pertanto rimborsabili dal Sistema Sanitario Nazionale.

Il Piano Terapeutico consiste in un modulo che dev'essere compilato dal Medico specialista ospedaliero, per la prescrizione di alcuni farmaci per i quali l'Agenzia Italiana del Farmaco assieme al Ministero della Salute hanno

previsto la compilazione. Per poter prescrivere questo tipo di terapie, in esenzione dal costo, è necessario che vi sia una specifica diagnosi, la quale può essere determinata da Centri Specializzati, Universitari o Aziende Sanitarie individuati dalla Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano. Il Piano Terapeutico può inoltre avere una validità massima di 12 mesi (salvo diverse indicazioni dell'AIFA), in modo tale da vincolare l'erogazione del farmaco ad un controllo periodico del paziente.

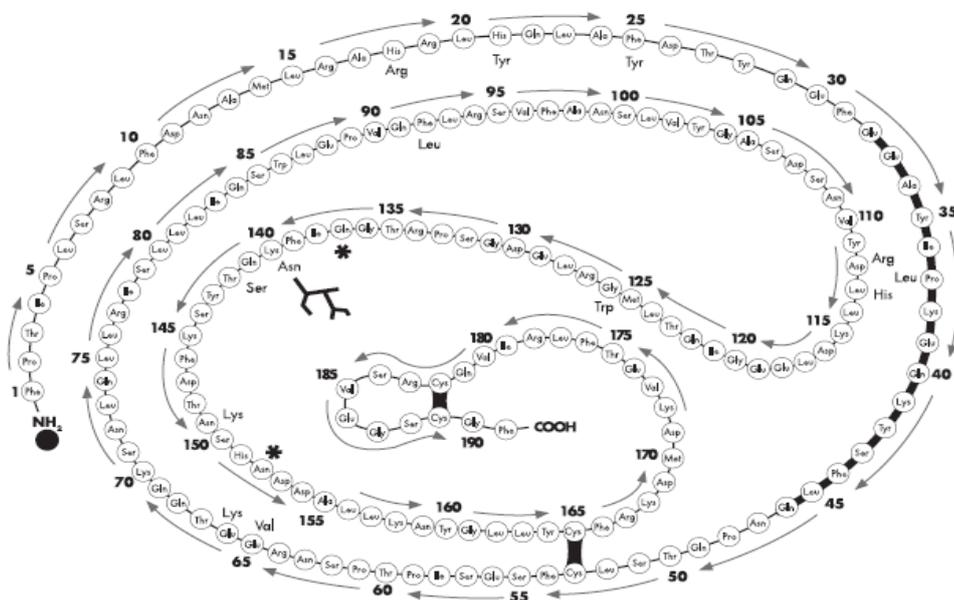
Le note AIFA sono uno strumento attraverso il quale viene definito per quali indicazioni un farmaco può essere prescritto a carico del Servizio Sanitario Nazionale. Le note AIFA vanno quindi a porre dei limiti per la rimborsabilità per alcuni medicinali. Regolarmente viene fatta la revisione di tali Note affinché esse possano rispondere adeguatamente alle nuove evidenze scientifiche ed essere in linea con le necessità della pratica medica nel quotidiano.

Sia i Piani Terapeutici che le note AIFA sono strumenti normativi che hanno l'obiettivo di assicurare l'appropriatezza di impiego dei farmaci, mediante anche l'orientamento delle scelte terapeutiche a favore di molecole la cui efficacia si è dimostrata superiore o il cui costo risulta più sostenibile. Inoltre vengono in questo modo definite anche le condizioni cliniche per le quali questi farmaci possono essere erogati a carico del SSN, limitandone l'impiego per le indicazioni registrate per le quali sono stati autorizzati.

Vi sono dunque altri strumenti finalizzati al monitoraggio dell'appropriatezza e all'orientamento delle prescrizioni, i quali vengono spesso applicati integrandoli fra loro. I registri dunque non sono l'unico mezzo di cui si dispone, ma di sicuro costituiscono lo strumento più completo ed innovativo, che permette di poter effettuare una valutazione adeguata, non solo in termini di efficacia, mediante il rapporto rischio/beneficio, ma anche in termini di impatto economico, attraverso la valutazione costo/efficacia, con l'obiettivo di riuscire ad orientare l'impiego dei farmaci nel rispetto della loro sicurezza e nell'intento di contenere i costi in modo tale da poter sempre garantire ai pazienti l'accesso alle terapie innovative.

L'ORMONE DELLA CRESCITA

L'ormone della crescita, noto anche come ormone somatotropo, (contrassegnato con le sigle GH, Growth Hormone, ormone dell'accrescimento, o STH, dall'inglese Somatotropic Hormone), è un ormone peptidico, composto da 191 amminoacidi. Nella sua struttura, l'ormone della crescita, presenta due ponti disolfuro intramolecolari collocati tra le cisteine presenti in posizione 56-165 e 182-189. La molecola complessivamente raggiunge un peso di circa 22.000 daltons⁸⁰.

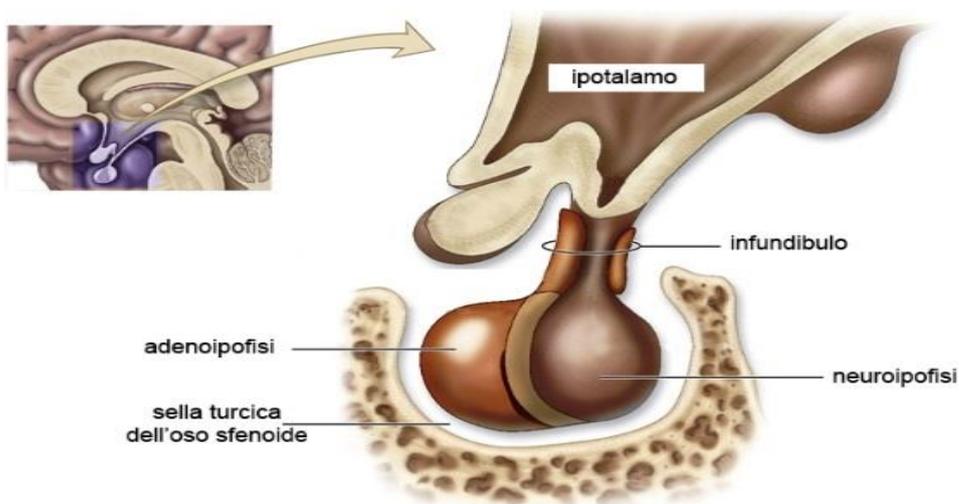


Struttura dell'ormone della crescita. [Reproduced from G.Baumann: Growth hormone heterogeneity: genes, isohormones, variants, and binding proteins. Endocr Rev 12:424-449, 1991 (20), with permission. © The Endocrine Society.]

L'ormone della crescita viene normalmente prodotto, e rilasciato nel nostro organismo, a livello delle cellule somatotrope, situate nella regione antero laterale dell'ipofisi, un ghiandola endocrina di circa 12 millimetri e del peso di 500 milligrammi, posizionata sotto l'ipotalamo, alla base cranica, all'interno della sella turcica dell'osso sfenoide. L'ipofisi può essere distinta in due lobi, che risultano divisi fisicamente tra loro da una pars intermedia. Entrambi i lobi, pur presentando sia struttura sia funzioni diverse, sono responsabili del controllo dell'attività endocrina e metabolica di tutto l'organismo, che vengono gestite mediante la secrezione di numerosi

ormoni. Il lobo posteriore dell'ipofisi, denominato neuroipofisi, svolge la funzione di rilascio, nel torrente circolatorio, dell'ormone antidiuretico (antidiuretina o ADH o vasopressina) e dell'ossitocina, la cui sintesi avviene a livello dell'ipotalamo. Il lobo anteriore dell'ipofisi invece, noto come adenoipofisi, è adibito alla produzione di diversi ormoni, quali la prolattina (PRL), l'ormone tireotropo (TSH), l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) e gonadotropo e l'ormone della crescita (GH).

L'ormone della crescita, dopo essere stato sintetizzato a livello dell'adenoipofisi, viene immesso direttamente nel circolo sanguigno, in quanto facilmente solubile nel sangue, e viene dunque trasportato in forma libera, disciolto nel plasma, mediante il legame a due glicoproteine (GH-binding protein, GHBP). Questo processo può essere influenzato dalla presenza di altri ormoni, e nello specifico viene ad essere favorito dalla presenza di androgeni, di estrogeni e dagli ormoni tiroidei, che vanno a determinare un aumento dell'affinità di legame tra l'ormone della crescita e le glicoproteine che lo trasportano nel sangue. La secrezione di GH viene ad essere stimolata anche dopo l'esercizio fisico e durante il sonno. Normalmente comunque l'ormone della crescita è presente in circolo in concentrazioni molto basse, prossime ai 10 milionesimi di grammo per litro, e la sua emivita media si aggira attorno ai 20-30 minuti.



Struttura dell'ipofisi

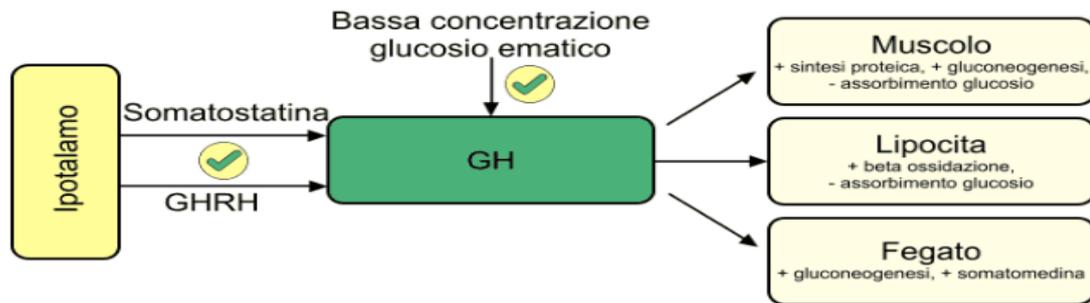
La sintesi dell'ormone della crescita, inizia solitamente intorno alla settima settimana di gestazione, per poi aumentare progressivamente verso la decima settimana, raggiungere livelli elevati verso la ventiquattresima, e infine cominciare a diminuire gradualmente. Durante la prima settimana di vita, i livelli di GH rimangono tendenzialmente elevati, mentre nei giorni a seguire, la concentrazione dell'ormone all'interno dell'organismo, viene a diminuire progressivamente per poi aumentare nuovamente alla fine dell'infanzia fino alla pubertà. Nell'adulto, le concentrazioni ipofisarie di GH si mantengono più o meno costanti, attorno ad 1 $\mu\text{g/L}$, fino ai 30 anni e poi diminuiscono lentamente, di circa il 14% ogni 10 anni. Normalmente l'ormone della crescita viene secreto in modo pulsatile, ogni 3-4 ore circa, con picchi che possono arrivare a 50 ng/mL. Le donne presentano valori di GH in circolo superiori rispetto a quelli degli uomini, a causa dell'azione degli estrogeni a livello ipofisario^{81.82}.

La principale funzione del GH è quella di stimolare lo sviluppo dell'organismo umano, mediante l'induzione della crescita e della mitosi nelle cellule di tutti i tessuti, determinando in questo modo l'accrescimento della muscolatura scheletrica e delle ossa lunghe. Tutto questo avviene mediante la promozione di processi di apposizione di minerale osseo da parte degli osteoblasti, che favoriscono la crescita longitudinale e l'ispessimento della matrice ossea. Promotrici di questo processo sono le somatomedine, fattori di crescita molto attivi a livello delle cartilagini in accrescimento delle ossa, stimulate e sintetizzate a livello epatico. Anomalie nella produzione di questo ormone comportano quindi patologie quali il nanismo o, al contrario, il gigantismo. Inoltre, la produzione eccessiva di GH dopo lo sviluppo, ovvero quando è già avvenuta la chiusura dei centri epifisari delle ossa, può comportare patologie quali l'acromegalia, malattia caratterizzata dall'ingrossamento delle ossa del viso, delle mani e dei piedi.

Altre funzioni dell'ormone della crescita lo vedono coinvolto nel metabolismo dei lipidi, delle proteine e dei carboidrati. Il GH infatti va a stimolare la liberazione di acidi grassi dai tessuti adiposi e a indurre l'impiego di lipidi e acetil-CoA per la produzione di energia, svolgendo in questo modo

una funzione catabolizzante che comporta l'aumento della massa magra, ma che può d'altra parte portare anche a steatosi epatica e chetosi. L'ormone della crescita è responsabile anche della promozione della sintesi proteica e della deposizione, in tempi rapidi, delle proteine nei tessuti, poiché va a favorire il trasporto di amminoacidi all'interno della cellula, con una conseguente riduzione del catabolismo proteico. Tutto questo avviene mediante l'interazione del GH con alcuni trasportatori di amminoacidi presenti sulla membrana plasmatica, la cui attività viene incrementata da questo ormone. Il GH determina anche una riduzione dell'assorbimento del glucosio nei tessuti, ostacolando l'ingresso del glucosio nelle cellule, determinando così un innalzamento della glicemia e un accumulo di glicogeno nel fegato. Questo effetto diabetogeno è dovuto alla capacità del GH di rendere le cellule resistenti all'azione dell'insulina, mediante l'ipersecrezione del fattore di crescita insulino-simile (IGF-I o somatomedina C), che comporta un minor utilizzo del glucosio a livello cellulare e dunque un aumento della glicemia. Infine l'ormone della crescita va anche ad agire sull'eritropoiesi, stimolando la produzione di globuli rossi che di conseguenza aumentano nel circolo sanguigno e vanno a mutare il valore dell'ematocrito e la quantità di ossigeno che può essere trasportata.

La produzione e il rilascio dell'ormone della crescita vengono influenzati da diversi fattori tra i quali i più importanti vengono ad essere il fattore di rilascio della somatotropina, chiamato anche somatocrinina o GHRF (dall'inglese Growth Hormone Releasing Factor) e la somatostatina. Il GHRF viene secreto dall'ipotalamo e va a stimolare la produzione di ormone della crescita, mentre la somatostatina, anch'essa prodotta a livello dell'ipotalamo, ne inibisce la sintesi.



Fattori che influenzano la secrezione di GH e l'effetto di questo ormone nei vari processi di regolazione dell'organismo.

Le prime osservazioni sull'ormone della crescita sono state fatte attorno agli anni '20, solo negli anni '50 però si è riusciti a comprenderne il potenziale terapeutico, e alcuni anni dopo anche a garantirne un approvvigionamento stabile che ne permettesse l'impiego in tutti i soggetti con deficit di GH.

L'ormone della crescita è stato scoperto per la prima volta nel 1921, dall'anatomista Herbert McLean Evans. Qualche anno dopo, nel 1944, si è riusciti ad ottenerne un composto quasi puro, isolandolo da bovino. Poco dopo è stata effettuata la prima somministrazione di questo ormone ad un bambino, probabilmente affetto da un deficit di GH. Tale esperimento però ha dimostrato che, una volta somministrato nell'uomo, l'ormone estratto da bovino, non ha alcun effetto. Così nel 1958 Maurice Raben, endocrinologo alla Tufts University of Medicine di Boston, Massachusetts, ha provato a somministrare ad alcuni adolescenti, i cui caratteri sessuali secondari non risultavano ancora sviluppati, l'ormone della crescita umano (HGH), estratto dall'ipofisi di persone decedute, dimostrando che in questo modo era possibile impiegarlo in terapia. Nel 1985, la somministrazione di GH umano di estrazione è stata vietata in tutto il mondo, in seguito al decesso di alcuni pazienti colpiti dalla sindrome di Creutzfeldt–Jacob, dovuta a ipofisi infette dalle quali era stato prelevato l'ormone. Due anni dopo, il gruppo di lavoro del biochimico Sherin Abdel-Meguid, è riuscito ad identificare il recettore e la struttura dell'ormone della crescita. Con l'identificazione del gene responsabile per la produzione del GH nell'organismo umano, alla fine degli

anni '80 è iniziata la produzione di ormone della crescita mediante tecniche di ingegneria genetica^{34,80}. Il primo ormone della crescita umana sintetico (rHGH), ottenuto da tecnologia del DNA ricombinante, è stato prodotto nel 1981, dall'azienda farmaceutica Genentech, in collaborazione con Kabi⁸³. Si è iniziato così ad impiegare sempre più il GH in terapie di sostituzione ormonale. Di seguito, altri laboratori quali Novo, Lilly, Pfizer e Merck hanno prodotto e immesso in commercio le loro specialità a base di ormone della crescita.

Attualmente l'ormone della crescita viene sintetizzato mediante l'impiego della tecnica del DNA ricombinante, utilizzando il batterio *Escherichia Coli*. L'impiego di questa tecnica ha reso possibile produrre GH strutturalmente, chimicamente e biologicamente equivalente all'ormone umano, permettendo in questo modo di evitare il rischio di trasmissione di malattie e di ottenere una grande disponibilità di questa molecola. L'ormone della crescita ricombinante non presenta alcun rischio di infezioni e mostra una immunogenicità sensibilmente più bassa rispetto a quello di estrazione.

GLI IMPIEGHI IN TERAPIA DEL GH

Il processo di crescita corporea ha inizio nel momento del concepimento per poi concludersi con la maturazione sessuale. La velocità con la quale avviene tale sviluppo si dimostra estremamente rapida nel primo anno di vita, durante il quale l'altezza aumenta del 50% e il peso risulta triplicato, poi nel secondo anno di vita invece risulta diminuire con un incremento dell'altezza pari a 1 cm/mese ed un peso che risulta essere quadruplicato, infine questi due valori tendono a stabilizzarsi, per tutto il periodo prepubere, con un aumento di circa 5 cm/anno per l'altezza. Al raggiungimento dei 10-14 anni di vita, solitamente si ha quello che viene chiamato scatto accrescitivo puberale (Growth Spurt), durante il quale la velocità di crescita subisce un forte aumento fino a 9/10 cm/anno, con conseguente incremento dell'altezza che, nell'arco di 2 anni, tende a crescere di 18 cm nella femmina e di 20-25 cm nel maschio.

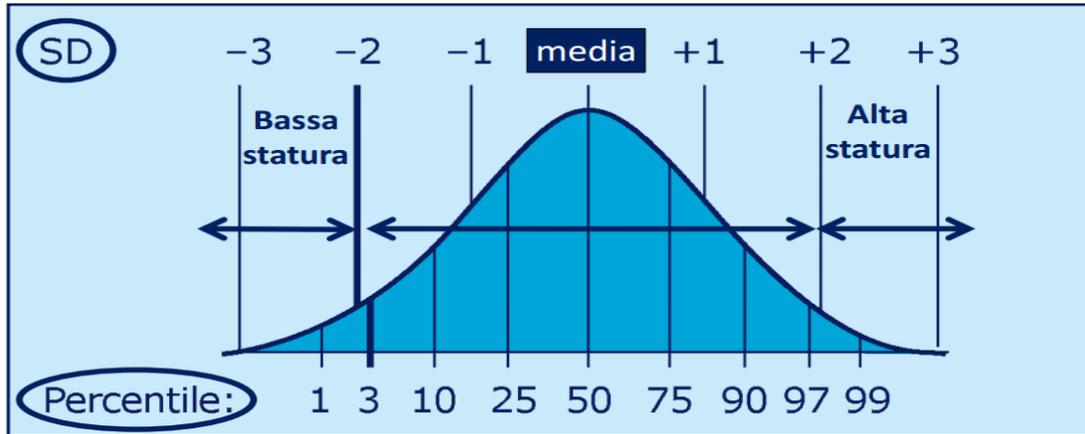
Prima della nascita, la crescita viene ad essere influenzata da motivi quali i fattori genetici, il grado di nutrizione e ossigenazione del feto e alcuni ormoni come il lattogeno placentare (HP) e l'insulina. Dopo la nascita invece la crescita viene stimolata dall'ormone della crescita, dagli ormoni tiroidei e dagli ormoni sessuali (androgeni ed estrogeni).

Durante l'età evolutiva vi è sia un aumento delle dimensioni del soggetto, noto come accrescimento, sia allo stesso tempo una mutazione della forma e della composizione corporea, ovvero quella che viene definita maturazione o sviluppo. Con il termine generale di accrescimento vengono indicati i processi che riguardano la crescita staturale, ponderale e la maturazione scheletrica del soggetto durante l'età evolutiva. I processi di crescita vengono ad essere determinati da meccanismi quali l'iperplasia, che porta ad un aumento del numero delle cellule, l'ipertrofia, che comporta un aumento del volume di queste, e l'osteogenesi, responsabile della maturazione scheletrica. Ad influire su questi meccanismi vi possono essere fattori genetici e ormonali e/o fattori ambientali, nutrizionali, affettivi e socio-economici. Prima della nascita, lo sviluppo del feto viene ad essere

determinato e influenzato dai livelli di ossigenazione e nutrizione e dall'età gestazionale. La valutazione dei processi di accrescimento e sviluppo viene ad essere quindi importante per poter capire quali siano le condizioni di salute del soggetto.

Il controllo della crescita ha inizio già nella vita prenatale, mediante misure antropometriche, attraverso l'utilizzo delle tecniche ecografiche, per poi continuare dopo la nascita, fino ai 3 anni di età, tramite la rilevazione di parametri quali la lunghezza, il peso e la circonferenza cranica. Inoltre, mediante la valutazione costante, solitamente effettuata ogni 6 mesi, dell'altezza e del peso, è possibile identificare la velocità di crescita del soggetto e di conseguenza, confrontandola con le curve di crescita, rilevare eventuali accelerazioni o rallentamenti nei processi di accrescimento. La misurazione della circonferenza cranica, che solitamente viene effettuata dalla nascita fino ai 3 anni di età, è di estrema importanza in quanto permette di ottenere informazioni riguardo lo sviluppo della massa cerebrale.

Nella pratica clinica quindi, per valutare la normalità della crescita di un individuo ci si basa inizialmente su altezza e peso. Tuttavia sono molti altri i parametri che devono essere valutati per poter comprendere davvero lo stato di salute o la presenza di patologie. Innanzitutto è importante distinguere quella che è l'età cronologica, ovvero l'età del soggetto, da quella che invece è l'età staturale, corrispondente all'altezza del bambino al 50° percentile. Quest'ultimo è un indice di valutazione che determina il numero di persone, dello stesso sesso ed età, che presentano una statura inferiore. Attualmente, secondo questo parametro di valutazione, viene ritenuta bassa una persona con statura inferiore al 3° percentile e viceversa viene considerata alta una persona con statura al di sopra del 97° percentile, corrispondenti nel nostro Paese a 150 cm e 175 cm per le donne e 163 cm e 186 cm per gli uomini.



Scala di valutazione dell'altezza in base al parametro di misura dei percentili.

In questo tipo di valutazione è importante tener presente sempre anche il target genetico, che rappresenta l'altezza prevedibile in base alla statura dei genitori. Il calcolo della velocità di crescita, che viene espressa solitamente in cm/anno e valutata in periodi non inferiori ai 6 mesi, permette di orientare la diagnosi laddove vi sia un deficit staturale, mediante il confronto con i centili di riferimento. Se la velocità di crescita risulta essere inferiore al 10°-25° centile, questa viene considerata patologica. Allo stesso modo viene valutato anche il peso corporeo, che viene quindi rapportandolo ad indici che però tengono in considerazione anche la statura, poiché la distribuzione del peso nella popolazione non risulta molto uniforme. Viene in questo modo considerato obeso un individuo che presenta un eccesso ponderale superiore al 20% rispetto al suo peso ideale, ovvero il peso corrispondente al 50° centile per l'età staturale. Viceversa viene considerato magro un individuo il cui difetto ponderale sia superiore del 15% rispetto al suo peso ideale. In alternativa viene utilizzato il Body Mass Index (BMI), ovvero un rapporto tra peso e altezza, il cui valore è indice di sovrappeso se superiore al 85° percentile, e di obesità se superiore al 90° percentile.

Infine altro parametro di cui bisogna tener conto è l'età ossea, che permette di definire il grado di sviluppo del sistema scheletrico e dunque lo stato delle cartilagini di accrescimento. Questa viene rilevata mediante il confronto dei nuclei di ossificazione del carpo e delle falangi presenti nelle

radiografie del polso e della mano sinistra dell'individuo con quelli riportati nelle radiografie che costituiscono lo standard, presenti nell'atlante Greulich and Pyle. Secondo questo tipo di valutazione, l'età ossea viene definita ritardata o accelerata quando risulta scostata per difetto o per eccesso dall'età cronologica di almeno 6 mesi durante i primi 3 anni di vita e almeno di 1 anno successivamente⁸⁴. Lo sviluppo puberale, durante il quale vi è la comparsa e la progressione dei caratteri sessuali secondari, viene valutato solitamente attraverso il modello di Tanner che ne prevede la suddivisione in 5 stadi maturativi, mediante la valutazione dello sviluppo mammario (indicato con B o M), pilifero (indicato con P) e genitale (indicato con G). Quando vi è la comparsa dei segni puberali prima degli 8 anni nella femmina e dei 9 nel maschio la pubertà viene considerata precoce, se tali segni invece non compaiono fino ai 13 anni nella femmina e 14 nel maschio, la pubertà viene definita ritardata.

La valutazione auxologica permette quindi l'individuazione di eventuali alterazioni del rapporto degli indici di crescita e conseguentemente rende possibile diagnosticare precocemente le patologie che coinvolgono i processi di sviluppo, in modo tale da poter intervenire nel momento più opportuno per impedire che il potenziale di crescita del soggetto interessato venga definitivamente compromesso.

Le cause che possono comportare bassa statura sono molteplici e possono essere o idiopatiche o determinate da disordini primari della crescita quali quadri sindromici (S. Turner, S. Noonan, S. Prader-Willi, S. Russel Silver...), SGA (Small for Gestational Age), displasie scheletriche (acodroplasia, osteogenesi imperfetta...) e displasie con difetti della mineralizzazione. La bassa statura può essere inoltre determinata da disordini secondari della crescita come la malnutrizione, patologie di altri organi e apparati (insufficienza epatica e renale, patologie intestinali con malassorbimento...), deficit dell'ormone della crescita e altre malattie endocrine, metaboliche o psicosociali. Diviene semplice da comprendere quanto sia importante potersi avvalere dei parametri di valutazione sopra descritti, per poter effettuare una diagnosi differenziale ed individuare la patologia corretta, affinché sia possibile prescrivere la terapia adeguata,

nella tutela della salute del paziente. Inoltre in questi percorsi di diagnosi e cura vengono ad assumere importanza i registri dei farmaci mediante i quali diventa possibile individuare nuovi impieghi terapeutici possibili.

Inizialmente l'ormone della crescita è stato impiegato per la terapia di pazienti con mancanza completa di questo ormone. Negli anni a seguire invece, grazie alla produzione ottenuta mediante la metodologia del DNA ricombinante, che ha permesso una maggior disponibilità del farmaco, superando i limiti delle tecniche estrattive, l'impiego di questa terapia è stata estesa ad altre potenziali condizioni di bassa statura. Si è quindi iniziato a trattare con l'ormone della crescita i pazienti affetti da sindrome di Turner, insufficienza renale cronica, SGA e sindrome di Prader-Willi. A queste patologie poi si sono aggiunte anche altre condizioni di bassa statura come l'idiopathic short stature (ISS), ovvero la bassa statura idiopatica.

Tra le prime cause di deficit di ormone della crescita vi è l'ipopituitarismo, una condizione caratterizzata dalla carenza di produzione di alcuni ormoni, tra cui il GH appunto. Le cause che portano all'ipopituitarismo sono molte e possono essere: il tumore della ghiandola ipofisaria, il trauma cranico, la sindrome di Sheehan, l'ipofisite autoimmune e la terapia radiante. I sintomi dell'ipopituitarismo variano in base all'entità dell'insufficienza ipofisaria e all'età di insorgenza. Nei bambini un deficit di GH comporta un rallentamento del normale processo di crescita, perciò la somministrazione di GH permette di sopperire a questa problematica. Negli adulti invece la terapia sostitutiva permette di migliorarne la qualità della vita.

La sindrome di Turner è una malattia cromosomica dovuta all'assenza totale o parziale di un cromosoma X, caratterizzata da bassa statura, anomalie scheletriche quali collo corto e pterigio, linfedema, sordità, problemi cardiovascolari e gastrointestinali, con coinvolgimento anche del normale funzionamento della tiroide (ipotiroidismo). La Sindrome di Turner è una malattia rara, poiché la sua prevalenza è stimata in 1 ogni 5000 nati vivi, e per questa patologia purtroppo non esiste attualmente alcuna cura specifica. Tuttavia, il trattamento con l'ormone della crescita, durante l'infanzia, consente di aumentare significativamente l'altezza finale,

apportando un miglioramento della qualità della vita e permettendo anche una miglior integrazione sociale.

L'insufficienza renale cronica (IRC), è una patologia che porta alla perdita progressiva e irreversibile della funzionalità renale, che richiede trattamento sostitutivo rappresentato dalla dialisi e dal trapianto del rene. La sintomatologia di questa patologia è caratterizzata da gonfiore generalizzato, debolezza, letargia, mancanza di respiro ma anche acidosi metabolica, iperkaliemia e uremia. La ridotta funzionalità renale porta anche ad una diminuzione della crescita ossea e staturale, e per questo la terapia con GH diviene importante per poter garantire un normale sviluppo nei bambini, nell'attesa di un trapianto.

Il termine SGA (small for gestational age) viene impiegato per indicare i bambini piccoli per età gestazionale, che presentano quindi un ritardo della crescita ad inizio intrauterino, corrispondente a peso e/o altezza alla nascita minori di -2DS rispetto alle curve di crescita costruite in base ai dati della popolazione di riferimento. Si tratta di bambini quindi con un basso peso e/o altezza alla nascita che, se non si dimostrano capaci di recuperare un normale centile staturale entro i primi 24 mesi di vita, sono destinati a rimanere costantemente al di sotto del 3° centile. In questi bambini la terapia a lungo termine con l'ormone della crescita si è dimostrata davvero efficace nel migliorare sensibilmente la loro statura finale.

La Sindrome di Prader-Willi (PWS), che prende il nome dai primi che l'hanno individuata nel 1956, è una malattia genetica rara, che colpisce 1/25.000 nati, caratterizzata da anomalie ipotalamico-pituitarie con grave ipotonia nei primi anni di vita, iperfagia, difficoltà di apprendimento e disturbi comportamentali. Le anomalie a livello endocrino comportano una bassa statura, un deficit dell'ormone della crescita e uno sviluppo puberale incompleto. La somministrazione di GH permette in questi bambini di correggere e normalizzare lo sviluppo.

L'Idiopathic Short Stature (ISS), ovvero la bassa statura idiopatica, è una condizione di deficit staturale che colpisce circa lo 0.2% della popolazione infantile e nella quale non è stato possibile determinarne la causa. Si tratta di bambini che alla nascita presentano peso e altezza nella norma, ma che

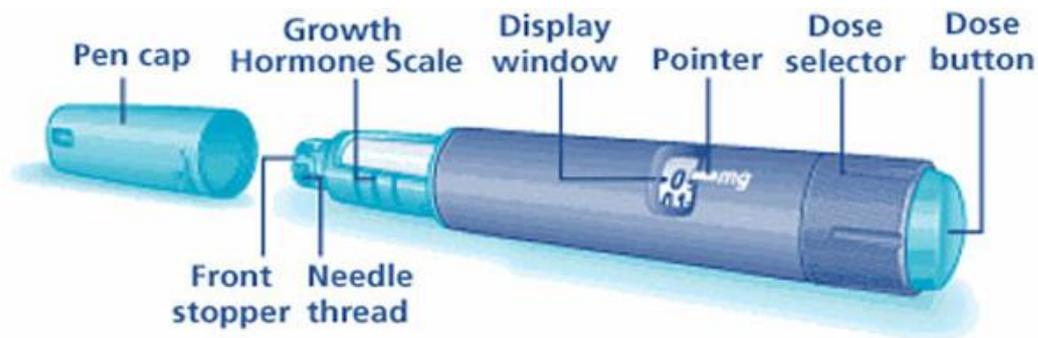
successivamente presentano un rallentamento della velocità di crescita con un'altezza inferiore di oltre $-2DS$ e un ritardo nello sviluppo puberale. Nel 1995 la Food and Drug Administration ha inserito l'ISS tra le condizioni che possono essere sottoposte a trattamento con l'ormone della crescita⁸⁵.

Le modalità di prescrizione dell'ormone della crescita sono definite in base alle diverse normative nazionali. In Italia le linee guida individuate stabiliscono che per poter accedere al trattamento con l'ormone della crescita, laddove non vi siano diagnosi di patologie genetiche, vi è la necessità che il paziente venga sottoposto a test ormonali capaci di dimostrarne il deficit di GH. Normalmente i livelli di ormone della crescita in circolo non si mantengono costanti nel tempo, ma presentano dei picchi corrispondenti al rilascio di questo ormone nel torrente sanguigno. Per poter quindi definire la concentrazione di GH nell'organismo, sarebbe necessario effettuare tale analisi nel momento esatto in cui vi è il rilascio di questo ormone, oppure effettuare prelievi frequenti in diversi momenti. I test impiegati, in ragione di tale problematica, si distinguono in test da stimolo, mirati a stimolare la produzione di ormone della crescita, così da poterne poi misurare il picco al rilascio, e test all'IGF-I, mediante i quali viene valutato il livello di IGF-I, ormone indice della quantità di GH prodotta dall'organismo.

L'ormone della crescita può essere dunque prescritto solo dopo attenta valutazione da parte dello specialista endocrinologo, che in base alla patologia, all'età, all'analisi auxologica e alla condizione di salute del paziente, può definirne la terapia appropriata.

Attualmente risultano essere 9 le specialità a base di ormone della crescita, presenti in commercio con i seguenti nomi: Genotropin®, Genotropin Mini®, Humatrope®, Norditropin Simplexx®, Nutropinaq®, Omnitrope®, Saizen®, Zomacton® e Auxonorm®. Per ciascuna di queste specialità, sono disponibili diverse formulazioni, cosicché in totale vengono a distinguersi 34 prodotti con lo stesso principio attivo. La terapia con l'ormone della crescita prevede delle somministrazioni quotidiane per via sottocutanea, ad una posologia dipendente dalla patologia per la quale viene prescritta. Grazie alla vasta gamma di prodotti in commercio con questo

principio attivo, è possibile trovare diversi strumenti per l'iniezione del GH sottocute⁸⁶. Il device più utilizzato, preferito soprattutto dai bambini, è il sistema a penna, che contiene una cartuccia con il principio attivo e risulta essere molto pratico poiché la dose risulta essere già premisurata. Altri sistemi, di cui si può disporre, sono quelli ad auto-iniezione, nei quali l'ago risulta nascosto alla vista e viene inserito nella cute premendo un apposito bottone, gli iniettori con siringa da insulina, che risultano d'aiuto nei bambini molto piccoli o che si auto-somministrano il farmaco, e gli iniettori senza ago, attraverso i quali l'ormone della crescita viene iniettato mediante un meccanismo ad alta pressione. Quest'ultimo sistema, pur non utilizzando l'ago risulta spesso doloroso e può addirittura lasciare dei lividi al paziente.



Dispositivo ad auto-iniezione per la somministrazione di ormone della crescita.

La scelta del dispositivo più adeguato per il paziente diviene molto importante per l'adesione al trattamento, soprattutto per i bambini nei quali un'inadeguata somministrazione della cura può comportare un arresto della crescita e conseguenze negative a carico di organi e apparati.

La terapia con l'ormone della crescita richiede somministrazioni giornaliere, che preferibilmente devono essere eseguite la sera, prima di andare a dormire, in modo tale da mimare il più possibile quello che sarebbe il naturale rilascio di questo ormone nell'organismo. Il dosaggio di GH dev'essere adattato al paziente, pertanto quando viene prescritta la terapia sostitutiva con l'ormone della crescita, è necessario che questo si sottoponga regolarmente a visite, dopo l'inizio del trattamento, affinché sia possibile determinare la dose adeguata di farmaco che esso deve assumere.

Inizialmente la terapia viene impostata prescrivendo dosi relativamente contenute di ormone della crescita, per poi aumentarle gradualmente attraverso il costante monitoraggio dei valori di IGF-I del paziente, che devono quindi rientrare nei limiti di norma in base all'età. Una volta stabilito il dosaggio appropriato per il paziente, solitamente poi rimane invariato per lungo periodo, a meno che non si presentino effetti avversi o vengano introdotte ulteriori terapie che vanno ad influire sui livelli plasmatici di questo ormone.

I RISCHI E GLI ABUSI LEGATI AL GH

La terapia con l'ormone della crescita si è dimostrata di grande importanza nel trattamento di molte patologie che, soprattutto nei bambini, avrebbero compromesso per sempre il normale processo di sviluppo. Poter disporre di quantità illimitate di questo ormone ha reso possibile trattare pazienti che, per carenza totale o parziale di questo ormone, si trovano fortemente penalizzati sia a livello di salute fisica sia in termini di ripercussioni psicologiche e sociali. Tuttavia, con gli anni, parallelamente all'impiego corretto di questa terapia, si sono potuti registrare sempre più utilizzi scorretti ed abusi di questi farmaci, impiegati in percorsi totalmente distanti da quelli per i quali sono stati autorizzati, comportando grossi rischi per la salute del paziente.

L'ormone della crescita costituisce un farmaco molto importante in terapia ma non bisogna dimenticare che è anche un medicinale ad alto rischio. L'utilizzo del GH può indurre insulino-resistenza, iperglicemia e in alcuni casi la comparsa di una condizione simile a quella del diabete mellito di tipo II, pertanto è importante valutare, nel soggetto sottoposto a questa terapia, la presenza di problematiche quali obesità o scarsa tolleranza al glucosio. L'ormone della crescita influisce anche sui livelli di ormone tiroideo pertanto è necessario che venga sempre controllata la funzionalità tiroidea del soggetto sottoposto alla terapia. Nei pazienti con sindrome di Prader-Willi, prima di iniziare la somministrazione di GH devono essere esclusi alcuni fattori di rischio come l'obesità grave, la compromissione della funzionalità respiratoria, la presenza di apnee notturne e di psicosi. Nei pazienti adulti, che assumono l'ormone della crescita, soprattutto nei primi periodi di trattamento, sono comuni effetti collaterali collegati a ritenzione idrica, come edema periferico, rigidità delle estremità, artralgia, mialgia e parestesia. Nei bambini in terapia con GH invece sono più comuni reazioni cutanee locali e transitorie nella sede di iniezione del farmaco ma sono stati riportati anche casi di diabete mellito di tipo II e di ipertensione endocranica benigna. Inoltre, a seguito di trattamenti con l'ormone della crescita, seppur meno frequenti, sono stati riscontrati casi di neoplasie benigne e maligne, di leucemie, di

disturbi a carico del sistema immunitario, endocrino e muscoloscheletrico⁸⁵.

Nonostante siano noti questi effetti avversi, purtroppo sono stati riportati molti casi di impiego di questo farmaco per usi non autorizzati, con esiti spesso anche gravi.

Purtroppo spesso viene richiesta la terapia con GH perché viene data importanza ad un'altezza medio alta, ritenendo che le persone con una statura sotto la media possano essere discriminate e più facilmente essere vittime di episodi di bullismo. A giocare un ruolo importante in questo sono anche alcuni sport come la pallacanestro, il rugby e il calcio, dove le società tendono ad ingaggiare prevalentemente giocatori di statura medio alta. Particolari caratteristiche fisiche sono inoltre richieste anche per accedere ad esempio alle Forze Armate Italiane. Nel 1992 uno studio condotto sugli studenti maschi di due high school americane ha rilevato che il 5% di questi facevano uso di ormone della crescita, mentre il 31% di loro ha dichiarato di essere a conoscenza di compagni che utilizzavano questo farmaco. Sempre secondo quanto riportato da questo studio, l'età media alla quale viene usato per la prima volta il GH è compresa tra i 14 a i 15 anni. Nel 2013, uno studio condotto dalla National Collegiate Athletic Association (NCAA), ha evidenziato che lo 0.4% dei loro atleti ha ammesso di aver usato il GH in passato. Il motivo principale che spinge all'assunzione di questo farmaco, È la convinzione che l'ormone della crescita sia un potente anabolizzante che porta all'aumento della massa muscolare e alla riduzione della massa grassa, capace quindi di migliorare le prestazioni fisiche, sebbene ad oggi non vi siano evidenze scientifiche in grado di confermare questa ipotesi. L'ormone della crescita infatti, laddove viene assunto da persone non affette da deficit di GH, comporta un aumento della massa muscolare, ma solamente in termini di volume, dovuto ad una maggior ritenzione di liquidi e ad un incremento della produzione di collagene, che quindi non vanno ad influire sulla forza fisica dell'atleta. L'unico vantaggio ottenibile dall'ormone della crescita, scientificamente dimostrato in questo ambito, si esplica nella respirazione cellulare anaerobica e quindi negli sforzi brevi e intensi.

Poiché l'ormone della crescita è una sostanza endogena, il cui rilascio fisiologico presenta un andamento caratterizzato da picchi, e poiché non

viene escreto, se non in minima parte (0,1%), nelle urine, risulta molto difficile poterne riscontrare l'abuso attraverso i test anti-doping. Attualmente risultano essere approvati dalla World Anti-Doping Agency (WADA) due tipi di test: l'Isoform Detection Test, più specifico ma efficace solo entro 12-24 ore dall'ultima somministrazione di GH, e il Biomarker Test, non completamente specifico per il GH ma capace di determinare anche assunzioni avvenute nell'ultima settimana. Il primo tipo di test si basa sul rapporto tra l'isoforma 22K dell'ormone, ovvero quella disponibile sul mercato, e le altre isoforme normalmente prodotte nel nostro organismo. Qualora questo rapporto non si dimostri in linea con quello fisiologico, il test è da considerarsi positivo. Il secondo tipo di analisi invece si basa sulla misurazione degli effetti biochimici della somministrazione di GH, ovvero sull'aumento dei livelli di IGF-I e P-III-NP nel sangue in seguito all'assunzione dell'ormone^{87,88,89}.

Un altro impiego noto e non autorizzato dell'ormone della crescita, diffusosi soprattutto negli Stati Uniti mediante la distribuzione via internet, è quello come integratore alimentare per contrastare il processo di invecchiamento, che assieme all'utilizzo di questo farmaco per doping, va a costituire una grossa parte delle prescrizioni illegali di GH. Ancora una volta peraltro l'efficacia di questo trattamento non risulta essere scientificamente dimostrata⁹⁰.

L'ormone della crescita è così diventato sempre più protagonista di molte pagine di cronaca che ne riportano, anche nel nostro Paese, l'impiego non autorizzato e la speculazione, mettendo a rischio la salute dei pazienti. Il 3 giugno del 2001 nel quotidiano "Corriere della Sera" viene riportato un elenco di casi di truffe avvenute ai danni di molte farmacie, al fine di ottenere ingenti quantità di ormone della crescita, destinato successivamente alla vendita al mercato nero a giovani sportivi e patiti del culturismo, intenti ad aumentare la potenza e la massa muscolare⁹¹. Il 18 ottobre 2012 ne "il Fatto Quotidiano" viene riportata la scoperta di un accordo preso tra l'Azienda Farmaceutica Sandoz e 67 medici specialisti di strutture pubbliche e private e 12 informatori scientifici, secondo il quale sarebbero state offerte somme di denaro, viaggi all'estero e oggetti di valore, per un equivalente di 500.000

Euro, in cambio di migliaia di prescrizioni contestate. Sono state 80 le persone indagate dai NAS, sospettate di essere impegnate nell'operazione "Do ut Des", per la somministrazione dell'ormone della crescita a bambini con dosaggi ben oltre le indicazioni terapeutiche del farmaco e per periodi di tempo eccedenti quelli effettivamente necessari e approvati⁹².

Questi sono solo alcuni dei molti episodi di abuso di farmaci a base di ormone della crescita che si sono registrati negli anni e che mettono a rischio la salute di chi li assume. Tutti i farmaci sono in grado di apportare benefici in presenza di una patologia, tuttavia possono essere accompagnati da effetti indesiderati che vanno a rendere il loro impiego scientificamente ed eticamente corretto, laddove vi sia davvero un riscontro in termini di recupero della salute. Considerato l'alto potenziale di rischio dato dagli effetti avversi del GH, è importante innanzitutto che ne venga fatto un impiego secondo le indicazioni approvate, per le quali se ne è sperimentata la terapia con esiti significativamente positivi, ma anche che ci si attenga il più possibile ai dosaggi e ai tempi di somministrazione riportati nei foglietti illustrativi di queste specialità. Viene dunque a confermarsi sempre più la necessità di regolamentare il più strettamente possibile l'utilizzo dei farmaci a base di ormone della crescita in modo tale che questi siano prescritti nel rispetto dei parametri stabiliti, garantendo così la salute del paziente e la razionalizzazione delle risorse economiche poiché, malgrado la sua disponibilità, il costo della terapia con GH rimane ad oggi ancora molto elevato.

LA NORMATIVA PER L'IMPIEGO DEL GH

In Italia per poter effettuare la terapia con l'ormone della crescita, è necessario che vengano eseguite una serie di valutazioni da parte di specialisti endocrinologi appartenenti a strutture sanitarie competenti, affinché venga stabilita l'effettiva necessità di assumere questi farmaci in rapporto allo stato di salute del paziente⁹³.

Il percorso normativo che va a regolamentare la prescrizione di GH è venuto ad articolarsi nel tempo mediante il passaggio in diverse tappe.

Nella seduta del 26 gennaio 1989, il Consiglio Superiore di Sanità ribadisce che l'ipostaturalismo somatotropo-dipendente è da considerarsi l'unica indicazione per la quale può essere impiegato l'ormone della crescita, con efficacia certa e validità clinica. Viene pertanto proposto di limitare l'impiego di questi farmaci a pazienti affetti da ipostaturalismo-dipendente, stabilendo che la loro prescrizione può essere effettuata, dopo opportuni controlli clinici, auxologici e di laboratorio, solamente da Centri Universitari o Ospedalieri specializzati nel trattamento degli ipostaturalismi. Viene inoltre fissato l'obbligo per i farmacisti di verificare che vi sia sempre la prescrizione del Centro Universitario o Ospedaliero, necessaria per poter consegnare questi farmaci. Infine viene richiesta la raccolta di tutti i dati inerenti a questi trattamenti, mediante un apposito registro regionale che ne permetta quindi la trasmissione, su base annuale, all'Istituto Superiore di Sanità, ai fini dell'istituzione di un registro di farmaco-vigilanza⁹⁴.

Nelle sedute del 25 settembre e 23 ottobre 1991, il Consiglio Superiore di Sanità introduce tra le indicazioni per il trattamento con l'ormone della crescita la Sindrome di Turner, poiché secondo i dati riportati in letteratura, nei soggetti affetti da questa patologia, il trattamento con l'ormone della crescita si dimostra capace di influenzare positivamente sia la velocità di crescita sia la statura finale raggiunta. Nel corso di queste sedute vengono stabiliti i parametri obbligatori per la prescrizione di questo ormone a pazienti con la Sindrome di Turner, quali presenza del cariotipo X0/XX, difetti strutturali di un cromosoma X, età ossea inferiore/uguale a 13 anni, statura inferiore al 25° centile e velocità di crescita inferiore al 25° centile per età

cronologica. Vengono infine anche indicati i dosaggi appropriati necessari perché tale trattamento risulti efficace⁹⁵.

Nel 1993, con il DM del 29 novembre viene richiesto a tutte le regioni e alle province autonome di Trento e Bolzano di individuare i Centri Universitari ed Ospedalieri specializzati nella terapia con l'ormone della crescita, effettivamente operanti a livello nazionale, per poterli inserire in un apposito elenco delle strutture abilitate al trattamento con questo ormone. Viene quindi stabilito che a decorrere dal 1 gennaio 1994 la vendita di specialità medicinali a base di ormone somatotropo è consentita esclusivamente su prescrizione di ricetta medica rilasciata da questi Centri individuati, e che tutti i dati relativi ai singoli trattamenti e ai percorsi diagnostici e terapeutici siano inviati al Ministero della Sanità, direzione generale del servizio farmaceutico, ai fini del loro inserimento nel Registro Nazionale⁹⁶.

Nel 2004 viene pubblicata la Nota AIFA n.39, con la quale l'Agenzia Italiana del Farmaco definisce le condizioni necessarie per la prescrizione di GH a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di Centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuati dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano. Fra le patologie per le quali è indicata la terapia con l'ormone della crescita viene riportata anche la Sindrome di Prader-Willi⁹⁷.

Mediante la DGR n. 2170 del 8 agosto 2008 viene istituita la Commissione Regionale del Veneto per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone della crescita⁹⁸.

Negli anni successivi vengono pubblicate in Gazzetta Ufficiale alcune modifiche della nota AIFA n. 39, nelle quali vengono riportate tra le indicazioni anche l'insufficienza renale cronica e la SGA, quest'ultima però previa autorizzazione della Commissione Regionale. Inoltre viene ribadito l'incarico di attuare una sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato, cui abbiano accesso i Centri clinici e gli organismi di controllo regionale, nell'intenzione di creare un flusso di dati trasmesso dai Centri prescrittori alla Regione, poi all'Istituto Superiore di Sanità, e infine all'AIFA⁹⁹.

Il 16 dicembre 2010 l'European Medicine Agency (EMA) avvia la revisione del principio attivo somatropina e il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) analizza tutti i farmaci contenenti l'ormone della crescita per rivalutarne il profilo beneficio/rischio. Il 20 Dicembre 2011 viene confermato che il profilo beneficio/rischio risulta positivo¹⁰⁰.

Nel febbraio 2012 la Commissione Europea va a ridefinire alcune condizioni per l'immissione in commercio e la prescrizione dei farmaci a base di GH e impone il divieto di superare la dose giornaliera massima consigliata e l'impiego laddove vi sia evidenza di attività tumorale¹⁰¹.

Con la DGR n. 641 del 7 maggio 2013 viene definito l'elenco dei Centri Prescrittori per l'impiego dei farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione e vengono quindi pubblicate le linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo, quali l'ormone della crescita¹⁰².

DETERMINA 19 giugno 2014

Modifica alla nota AIFA 39 cui alla determina del 29 luglio 2010 (Determina n. 616/2014).

NOTA 39 AIFA Ormone della crescita (somatotropina)

ALLEGATO 1

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:

Primi 2 anni 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.

Età evolutiva

bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico - auxologici e di laboratorio:

I: Parametri clinico - auxologici:

a) statura $\leq -3DS$

oppure

b) statura $\leq 2 DS$ e velocità di crescita/anno $< -1,0 DS$ 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.

oppure

c) statura inferiore a $-1,5 DS$ rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno $\leq -2 DS$ o $\leq -1,5 DS$ dopo 2 anni consecutivi.

d) velocità di crescita/anno $\leq -2 DS$ o $\leq -1,5 DS$ 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);

oppure

e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro-radiologico;

associate a

II: Parametri di laboratorio:

a) risposta di GH $< 8 \mu g/L$ a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti

b) risposta di GH $< 20 \mu g/L$ nel caso il test impiegato sia GHRH + arginina

Altre condizioni in cui è ammesso il trattamento con rGH in età pediatrica:

- sindrome di Turner citogeneticamente dimostrata;
- deficit staturale nell'insufficienza renale cronica;
- soggetti affetti dalla sindrome di Prader Willi, geneticamente dimostrata, normale funzionalità respiratoria e 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;
- soggetti con alterata funzione del gene SHOX, geneticamente dimostrata;
- bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA – Small for Gestational Age).

Per poter accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:

- peso alla nascita ≤ -2 DS (<3° centile) per l'età gestazionale, basato sulle tavole di Bertino

e/o

- lunghezza alla nascita -2 DS secondo le tavole di Bertino;
- età al momento dell'inizio della terapia con GH uguale o superiore ai 4 anni
- statura inferiore o uguale a -2,5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile.

Età di transizione

Viene definita età di transizione quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni.

Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con GH nelle seguenti patologie:

- sindrome di Turner;
- insufficienza renale cronica
- soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA)
- soggetti con alterata funzione del gene SHOX

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie:

- 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 negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:

- 1) risposta di GH <6 $\mu\text{g/L}$ dopo ipoglicemia insulinica (ITT);

oppure

- 2) risposta di GH <19 $\mu\text{g/L}$ dopo test farmacologico con GHRH + Arginina.

Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH nei soggetti con sindrome di Prader Willi può essere proseguita se presentano: a) tre deficit ipofisari associati; b) risposta di GH dopo test farmacologico con GHRH + arginina $< 4.1 \mu\text{g/L}$ dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH.

Età adulta

E' indicata la terapia con rGH in pazienti adulti (con BMI $< 29.9 \text{ kg/m}^2$), con età maggiore di 25 anni, se presentano un picco di GH dopo test dell'ipoglicemia insulinica (ITT) $< 3 \mu\text{g/L}$ oppure dopo test GHRH + arginina $< 9 \mu\text{g/L}$; per pazienti obesi (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$) il picco di GH dopo GHRH + arginina dovrà essere $< 4 \mu\text{g/L}$.

Per

- a) ipopituitarismo post ipofisectomia totale o parziale (chirurgica, da radiazioni);
- 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.
- c) pazienti con deficit congenito di GH da causa genetica dimostrata.

Background (Motivazioni e criteri applicativi)

Età evolutiva

In soggetti con statura $< -3 \text{ DS}$ oppure statura $< -2 \text{ DS}$ e velocità di crescita/anno $< -1 \text{ DS}$ 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 ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH in base alle più recenti acquisizioni scientifiche in materia. Il dosaggio non dovrà superare $50 \mu\text{g/kg/die}$ (raccomandazione EMA). Nei casi autorizzati dalla Commissione regionale, ma non compresi nelle indicazioni contenute nella presente nota AIFA, l'uso è da ritenersi *off-label* ed è, pertanto, soggetto alla normativa in materia.

Nei soggetti con deficit isolato di GH, senza anomalie neuro-radiologiche e in assenza di mutazioni genetiche, è consigliabile effettuare il re-testing durante il periodo puberale, prima del raggiungimento della statura definitiva.

Età adulta

Soggetti adulti con deficit di GH presentano un quadro clinico sindromico che comprende un peggioramento della qualità di vita misurato con test psicometrici validati, una riduzione della forza muscolare, un aumento dell'adipe viscerale che, insieme ad un peggioramento del metabolismo lipidico, costituisce un fattore di rischio per complicanze cardiovascolari che precocemente possono portare a morte questi pazienti.

Il trattamento sostitutivo con GH biosintetico va comunque riservato solo ai casi nei quali vi sia un severo deficit di GH all'interno di un appropriato contesto clinico e dimostrato secondo i parametri sopra riportati.

Il test GHRH + arginina e il test ITT sono considerati parimenti test di prima scelta sulla base di estesi studi consegnati alla letteratura e riconosciuti a livello di Consensus Conference Internazionali. E' raccomandato che questi test siano usati con riferimento a limiti di normalità specifici per ognuno dei test (vedi sopra).

Il rigoroso rispetto di tali criteri clinici ed ormonali esclude la possibilità di un uso improprio o eccessivo del farmaco.

Sorveglianza

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.

Bibliografia

1. Badaru A, Wilson DM. Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:252-58.
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 growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: Summary statement of the GH research society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3990-93.
4. Dahlgren J, Albertsson Wikland K. Final Height in Short Children Born Small for Gestational Age Treated with Growth Hormone *Ped Research* 2005;57: 216-22.
5. Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet* 2004;363:1977-87.
6. Bertino et al. Neonatal Anthropometric Charts: The Italian Neonatal Study Compared With Other European Studies *J.Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2010; 51: 353-61
7. 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.
8. Rosilio M et al. Adult height of prepubertal short children born small for gestational age treated with GH. *Eur J End* 2005; 152: 835-43
9. 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.

LA SITUAZIONE IN VENETO

Negli ultimi anni, l'aumento progressivo del consumo dei farmaci e l'impiego delle nuove terapie ad alto costo hanno portato ad un incremento esponenziale della spesa che, a fronte delle limitate risorse disponibili, ha reso necessaria l'implementazione di metodologie finalizzate alla razionalizzazione dell'impiego delle risorse. Ad oggi la maggior parte delle Regioni si trova a dover legiferare autonomamente in materia sanitaria e purtroppo tali scelte vengono influenzate dalle disponibilità economiche che ha ognuna. Poiché ci si trova a dover gestire risorse economiche non sufficientemente adeguate a quelle che sono invece le richieste, vi è sempre più il rischio di non tener più conto solo delle esigenze dei pazienti in termini di buona salute.

Come tutte le Regioni italiane anche il Veneto, con il susseguirsi degli anni, si è venuto a trovare in un contesto nel quale diviene necessario imporre dei sistemi di controllo della spesa sanitaria, soprattutto nell'ambito farmaceutico a causa dei nuovi farmaci ad alto costo. Nello specifico, per quanto riguarda l'ormone della crescita, secondo quanto stabilito dalla stessa nota AIFA n. 39, che ne regola la prescrizione a carico del Sistema Sanitario Nazionale, ci si è trovati a dover garantire un controllo per la prescrizione di questo ormone, in modo tale da riuscire ad assicurare l'impiego corretto di questi farmaci, nel puntuale rispetto dei parametri stabiliti, adottando quindi delle linee guida in grado di consentire anche il contenimento della spesa pubblica⁹⁹.

Preso coscienza di questa realtà e delle relative questioni che rimanevano ancora senza una vera soluzione, abbiamo iniziato ad elaborare il progetto per la realizzazione del Registro Regionale per la prescrizione, la somministrazione e la dispensazione dell'ormone della crescita.

Nella prima fase di questo lavoro abbiamo quindi effettuato un'analisi della situazione presente nella nostra Regione, occupandoci dell'individuazione di tutti i Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita e del numero dei pazienti in trattamento con questa terapia. Abbiamo quindi

esaminato quali farmaci fossero solitamente impiegati e se venissero seguite delle linee guida relative ai dosaggi indicati da foglietto illustrativo. Infine abbiamo eseguito un calcolo della spesa sostenuta a livello regionale per l'impiego della specialità a base di GH, prestando particolare attenzione alla comparazione tra le diverse ULSS appartenenti allo stesso territorio regionale.

Dall'analisi condotta sono emersi i seguenti dati relativi alla regione Veneto:

- 4 Centri autorizzati alla prescrizione di ormone della crescita per l'età pediatrica
- 16 Centri autorizzati alla prescrizione di ormone della crescita per l'età adulta
- 577 pazienti pediatrici in terapia con l'ormone della crescita
- 310 pazienti adulti in terapia con l'ormone della crescita

Da un'osservazione più approfondita abbiamo inoltre potuto riscontrare che 7 di questi Centri autorizzati alla prescrizione di GH avevano preso in carico meno di 10 pazienti e che per 4 ULSS risultava esserci più di un Centro autorizzato alla prescrizione di questo ormone. Abbiamo quindi pensato di impegnarci nella riorganizzazione di questi Centri mantenendo autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita solo quelli che risultassero svolgere effettivamente un'attività in questo ambito. Nel 2013, con la Delibera Regionale n. 641, il numero dei Centri autorizzati alla prescrizione di GH è stato ridotto a 3 Centri per l'età pediatrica e 12 per l'età adulta, stabilendo che ogni Centro dovesse disporre di specialisti endocrinologi, avere in trattamento almeno 10 pazienti e che nessun nuovo Centro potesse venir autorizzato alla prescrizione del GH¹⁰².

ALLEGATO A1 Dgr n. **641** del **7 MAG 2013**
CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI CON PIANO TERAPEUTICO (PT)

NOTA	Principio attivo	
39	Somatropina (G.U. n.270 del 18.11.2010)	
AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede
Adulti		
3 Bassano del Grappa	Medicina interna (DH e Day Service Endocrinologico)	Bassano del Grappa
8 Asolo	Medicina interna (specialista endocrinologo)	Castelfranco Veneto, Montebelluna
9 Treviso	Medicina (specialista endocrinologo)	Treviso, Oderzo
15 Alta Padovana	Medicina interna (specialista endocrinologo)	Cittadella
AOPD	Area omogenea di medicina interna (specialista endocrinologo)	Padova
	Clinica medica III (specialista endocrinologo)	Padova
	Endocrinologia	Padova
AOUIVR	Endocrinologia e malattie metaboliche	OCM
	Medicina generale ad indirizzo endocrinologico	OCM
	Medicina interna D (specialista endocrinologo)	Policlínico
Età evolutiva		
12 Venezia	Pediatria (specialista endocrinologo)	Mestre
AOPD	Endocrinologia pediatrica	Padova
AOUIVR	Pediatria (specialista endocrinologo)	Policlínico

Centri autorizzati alla prescrizione di GH secondo DGR n. 641 del 2013.

Contemporaneamente alla riduzione dei Centri prescrittori, abbiamo pensato di individuare dei Centri satellite che potessero occuparsi del follow-up dei pazienti, in modo tale da fornire dei servizi più diffusi nel territorio regionale, prossimi alla residenza dell'assistito, pur accentrando tutto al Centro prescrittore e mantenendo al tempo stesso la possibilità di raccogliere i dati inerenti al percorso terapeutico impiegato.

Successivamente abbiamo analizzato le specialità a base di ormone della crescita in commercio, impiegate in terapia nel territorio regionale, prestando particolare attenzione anche agli impieghi off-label e ai dosaggi prescritti in modo tale da individuare l'eventuale scostamento rispetto quanto stabilito nel foglietto illustrativo di ogni farmaco.

Indicazione nel bambino/adolescente	Specialità che presentano l'indicazione
Insufficiente secrezione di GH	Tutte le specialità
Sindrome di Turner	Tutte le specialità
Sindrome di Prader Willi	GENOTROPIN MINI [®] , GENOTROPIN [®] , OMNITROPE [®]
Alterato gene SHOX	HUMATROPE [®]
Insufficienza renale cronica	Tutte le specialità ad eccezione di ZOMACTON [®]
SGA	Tutte le specialità ad eccezione di NUTROPIN [®] e ZOMACTON [®]
Indicazione nell'adulto	Specialità che presentano l'indicazione
Insufficiente secrezione di GH	Tutte le specialità ad eccezione di ZOMACTON [®]

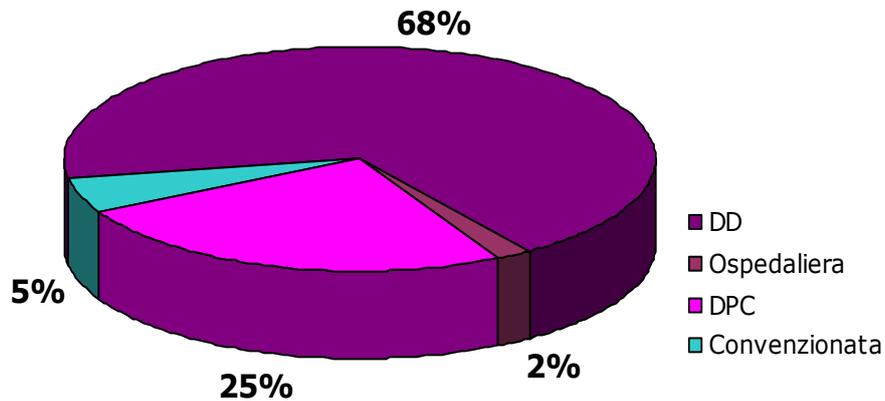
Indicazioni di registrazione delle specialità in commercio. Coordinamento Unico sul Farmaco Regione Veneto, 2012.

Si è posta attenzione anche al costo di ogni farmaco in commercio, in modo tale da poter individuare possibili alternative valide, ad un prezzo magari più moderato, ai fini di poter ottenere un maggior contenimento della spesa. A tal proposito, alla luce della sovrapposibilità in termini di efficacia e sicurezza dei farmaci a base di ormone della crescita, la Commissione regionale del Veneto ha ritenuto di privilegiare, in assenza di motivazioni clinicamente rilevanti, legate alle indicazioni, alla compliance, alla continuità terapeutica e alla tollerabilità, l'utilizzo delle specialità che presentano un prezzo unitario inferiore a 20 euro/mg, nell'ottica della razionalizzazione della spesa e di rispetto dei tetti imposti nel 2012 dal Decreto Legislativo n. 95, convertito nella Legge n. 135¹⁰³.

Formulazione farmaceutica	Specialità	Confezionamento	€/mg (IVA esclusa)
Prodotti aggiudicatari di gara – DDR 1/2012 e DDR 4/2012			
Tubo-fiala monodose da ricostruire e somministrare direttamente.	GENOTROPIN MINI [®]	0,2 mg	22,88
		0,4 mg	24,84
		0,6 mg	21,89
		0,8 mg	23,24
		1,0 mg	24,19
		1,2 mg	22,76
		1,4 mg	23,99
		1,6 mg	24,42
		1,8 mg	24,83
		2,0 mg	25,17
Tubo-fiala o cartuccia multidose da ricostruire e somministrare attraverso penna.	GENOTROPIN [®]	5,3 mg	26,55
		12 mg	23,89
	HUMATROPE [®]	6 mg	19,33
		12 mg	18,82
Cartuccia multidose contenente una soluzione già pronta da somministrare attraverso penna.	OMNITROPE [®]	5 mg	15,19
		10 mg	14,58
Cartuccia multidose da ricostruire e somministrare attraverso penna (con o senza ago).	SAIZEN CLICKEASY [®]	8 mg	26,16
Flacone multidose da ricostruire e somministrare attraverso siringa o penna (con o senza ago).	ZOMACTON [®]	4 mg	25,95
Prodotti non aggiudicatari di gara			
Cartuccia multidose contenente una soluzione già pronta da somministrare attraverso penna.	NORDITROPIN [®]	5 mg	24,60§
		15 mg	24,60§
	NUTROPIN [®]	10 mg	19,82§

Confronto dei costi delle specialità in commercio. Coordinamento Unico sul Farmaco Regione Veneto, 2012.

Abbiamo anche esaminato quali canali di distribuzione fossero più coinvolti nel processo di dispensazione di questi farmaci, riscontrando che una grossa percentuale veniva erogata mediante la distribuzione per conto (DPC), il cui servizio richiede un costo aggiuntivo per il Sistema Sanitario Regionale.



Distribuzione della spesa per GH nella Regione Veneto. Coordinamento Unico sul Farmaco Regione Veneto, 2012.

A tal proposito, poiché la somatropina è inclusa nella lista dei principi attivi del nuovo accordo sulla Distribuzione Per Conto (DPC) regionale, ratificato nella DGR 2849 del 28/12/2012, che prevede la possibilità di mantenere in distribuzione diretta i farmaci sottoposti ai Registri AIFA, per il primo anno di regime del Registro GH abbiamo pensato di riservare l'erogazione dei farmaci a base di ormone della crescita alle Farmacie Ospedaliere di Residenza e ai Servizi Farmaceutici Territoriali¹⁰⁴.

Infine abbiamo valutato la spesa totale sostenuta dalla regione Veneto che per questi trattamenti è risultata essere, nell'anno 2011, pari a circa 6.1 milioni di Euro, rilevando un'enorme disomogeneità tra le varie ULSS regionali, non spiegabile in termini epidemiologici. In particolare tra le Aziende Ospedaliere di Padova e Verona, che risultano avere in carico un analogo numero di pazienti, è stata calcolata una spesa di 434.000 Euro per la prima a fronte di una spesa di 2.344.902 Euro per la seconda.

Azienda di erogazione	Spesa convenzionata	Spesa TOTALE*
1-Belluno	€ 13.668,00	€ 72.777,00
2-Feltre	€ 29.084,00	€ 124.736,00
3-Bassano del Grappa	€ 8.594,00	€ 175.523,00
4-Thiene	€ 1.161,00	€ 235.930,00
5-Arzignano	€ 10.711,00	€ 222.041,00
6-Vicenza	€ 1.041,00	€ 286.172,00
7-Pieve di Soligo	€ 4.225,00	€ 255.038,00
8-Asolo	€ 34.704,00	€ 200.861,00
9-Treviso	€ 6.335,00	€ 389.373,00
10-S. Donà di Piave	€ 15.345,00	€ 206.202,00
12-Venezia-Mestre	€ 34.762,00	€ 208.677,00
13-Mirano	€ 6.804,00	€ 165.874,00
14-Chioggia	€ 5.123,00	€ 122.797,00
15-Cittadella	€ 42.375,00	€ 205.375,00
16-Padova**	€ 58.976,00	€ 434.200,00
17-Monselice	€ 2.942,00	€ 141.635,00
18-Rovigo	€ 17.377,00	€ 153.107,00
19-Adria	€ -	€ 91.642,00
20-Verona***	€ 25.510,00	€ 2.344.902,00
21-Legnago***	€ 6.283,00	€ 42.738,00
22-Bussolengo***	€ 13.754,00	€ 106.551,00

Spesa per GH sostenuta dalla Regione Veneto. Coordinamento Unico sul Farmaco Regione Veneto, 2011.

LA PROGETTAZIONE DEL REGISTRO GH

Dopo aver analizzato la realtà presente nella regione Veneto, individuando i Centri autorizzati alla prescrizione di GH, i pazienti in trattamento con questo farmaco, le specialità e le dosi impiegate, la spesa complessiva sostenuta e l'omogeneità della condizione all'interno dell'intero territorio regionale, abbiamo pensato di creare una rete, collegando le varie figure professionali, già coinvolte in questi percorsi, utilizzando le sole risorse già esistenti.

Dapprima quindi abbiamo provveduto ad una nuova identificazione dei Centri di riferimento per il GH, distinti per pazienti pediatrici e adulti, successivamente abbiamo definito le procedure e le modalità organizzative necessarie per la selezione dei pazienti e per la prescrizione dei farmaci, quindi abbiamo individuato e organizzato le strutture necessarie per il monitoraggio dei pazienti ed infine abbiamo stabilito le modalità di approvvigionamento e di distribuzione dei farmaci.

Alla base dell'ideazione del Registro GH si trova l'esigenza di poter gestire il controllo dell'utilizzo dei farmaci basati sull'ormone della crescita, impedendone l'abuso, l'uso improprio e/o in dosaggi troppo elevati rispetto a quelli indicati, in modo tale da ridurre lo spreco delle risorse del Sistema Sanitario Nazionale.

Abbiamo quindi effettuato un'analisi dei compiti svolti dalle diverse figure professionali nel percorso assistenziale del paziente, in modo tale da poter realizzare schermate del Sistema diverse in base ai vari profili di utilizzo, abbiamo così organizzato la flow chart che permette di creare un'unica cartella condivisa.

Il principale profilo coinvolto viene ad essere il paziente, attorno al quale viene ad articolarsi tutto l'applicativo e a raccogliersi tutta l'informazione alimentata dai diversi attori della rete dei servizi, coinvolti in vario modo nel percorso assistenziale. Ciascun paziente viene seguito attraverso più schede, a partire da quella anagrafica, nella quale vengono raccolte le sue generalità e viene attribuita una definizione diagnostica precisa e condivisa.

Successivamente si passa alla compilazione di un Piano Terapeutico, nel quale vengono riportati i parametri auxologici e clinici dell'assistito e tutti i trattamenti prescritti, per arrivare infine alla fase di monitoraggio la quale può essere affidata ai Centri di follow-up individuati.

I pazienti coinvolti in questo Sistema possono essere sia soggetti affetti da una malattia rara, quali la sindrome di Prader-Willi, la sindrome di Turner, la sindrome di Russel Silver e la sindrome di Noonan, che soggetti con una malattia non rara, come ad esempio il panipopituitarismo e l'ipofisectomia parziale o totale. Per questo motivo il registro GH è stato concepito in interoperabilità con il Registro Malattie Rare, rendendo possibile in tale modo il recupero dei dati dei pazienti malati rari già presenti nell'apposito registro, in modo tale da evitare la duplicazione dell'informazione.

I requisiti per questo profilo sono i seguenti:

- gestione dei dati anagrafici del paziente
- diagnosi della malattia per la quale viene posto in trattamento
- gestione del Piano Terapeutico del Paziente (PTP)
- ottimizzazione del percorso del paziente
- monitoraggio del paziente nel periodo di trattamento
- gestione dei dati anamnestici, clinici, auxologici, di laboratorio e di imaging del paziente in modo tale da creare la sua cartella clinica all'interno del Sistema.

Ai Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita abbiamo affidato le funzioni di definizione diagnostica e prescrizione dei trattamenti attraverso la compilazione del Piano Terapeutico Personalizzato (PTP). Poiché il registro GH è stato creato in interoperabilità con il Registro Malattie Rare, anche per questo profilo abbiamo dovuto gestire due tipologie di schermate e di funzioni, distinguendo i Centri accreditati per la presa in carico delle malattie rare e autorizzati alla prescrizione di GH per il trattamento di alcune di queste patologie e i Centri invece autorizzati alla prescrizione di GH per malattie non rare che comportano un deficit di questo ormone.

Le funzioni affidate a questo profilo sono:

- definizione diagnostica del paziente
- compilazione e rinnovo del Piano Terapeutico Personalizzato (PTP)
- prescrizione di GH rispettando i parametri definiti dalla nota AIFA n. 39
- richiesta di autorizzazione alla Commissione valutativa regionale per i casi di impiego off-label per patologia o nei quali non siano rispettati i parametri stabiliti dalla nota AIFA n. 39, per i quali lo specialista ritiene necessario il trattamento con l'ormone della crescita
- monitoraggio del paziente nel tempo
- gestione del pregresso, che può essere inserito nel Sistema, qualora il paziente fosse già in terapia con l'ormone della crescita al momento dell'inserimento nel registro GH.

I Centri di follow-up sono stati individuati allo scopo di fornire dei servizi più diffusi nel territorio regionale, prossimi alla residenza del paziente. Questi Centri contribuiscono all'implementazione dell'informazione raccolta mediante l'inserimento nel Sistema dei dati acquisiti durante le visite per il controllo delle condizioni di salute e dello stato della terapia del paziente. Queste informazioni inserite sono in tal modo visualizzabili, mediante il Sistema, dal Centro autorizzato alla prescrizione di GH che ha preso in carico il paziente.

Le funzioni assegnate a questo profilo sono:

- inserimento dei dati relativi ai controlli effettuati
- inserimento di eventuali effetti avversi dei farmaci somministrati
- compilazione della scheda AIFA per la Farmacovigilanza riguardo gli eventuali effetti avversi dei farmaci.

La Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone della crescita, attraverso il Registro GH, ha la possibilità di visualizzare a Sistema tutti i dati relativi al paziente e alla prescrizione effettuata dallo specialista, potendo in tal modo comunicare il parere positivo o negativo in tempi molto più rapidi.

Le funzioni riconosciute a questo profilo sono:

- esaminare nel dettaglio tutte le richieste di autorizzazione e i dati clinici dei Pazienti per i quali viene richiesto il trattamento in esenzione dal costo
- poter esprimere il parere, positivo o negativo
- generare automaticamente le lettere da inviare ai Pazienti con le quali comunicare il parere decisionale.
- avere un archivio delle richieste che possa essere gestito in linea.

Per la dispensazione dei farmaci a base di ormone della crescita, abbiamo pensato di affidare il compito ai Servizi Farmaceutici Territoriali e alle Farmacie Ospedaliere di residenza del paziente, in modo tale poter garantire la continuità dei dati cosicché anche le informazioni riguardanti l'ultimo passaggio del percorso possano essere riportate nel Sistema. In questo modo è stato inoltre possibile ottenere un risparmio sul costo del servizio per la Distribuzione Per Conto (DPC), pur rimanendo vicino al paziente.

Le funzioni assegnate alle Farmacie Ospedaliere e ai Servizi Farmaceutici sono:

- visualizzare i Piani Terapeutici Personalizzati al fine dell'approvvigionamento dei farmaci
- dispensare ai pazienti i prodotti richiesti nel PTP
- gestire le informazioni inerenti alle dispensazioni eseguite, in modo tale da poter disporre dei dati necessari ad implementare i flussi regionali e ministeriali
- visualizzare il parere della Commissione valutativa regionale in merito ai trattamenti richiesti in autorizzazione per l'esenzione, in modo tale da poter organizzare l'approvvigionamento di questi farmaci.

Dopo aver effettuato l'analisi dei vari profili di utenza, abbiamo cercato di creare, attraverso la realizzazione del registro GH, un percorso assistenziale semplificato per i medici e i pazienti che ne permettesse la presa in carico

globale. Mediante una stretta collaborazione tra figure di diverse professionalità, quali medici, farmacisti ed informatici, abbiamo così pensato di unire in un unico Sistema la parte di gestione dei pazienti alla parte di gestione degli utenti, in modo da poter creare una matrice che definisca la “rete”, dove medici e pazienti abbiano la possibilità di incontrarsi.

LA REALIZZAZIONE DEL REGISTRO GH

Utilizzando come modello il Sistema Informativo del Registro Malattie Rare, abbiamo realizzato il Registro GH, un Sistema unico informatizzato capace di collegare i Centri di riferimento, i Centri Satellite per il follow-up, i Servizi Farmaceutici Territoriali ed Ospedalieri e il Servizio Farmaceutico Regionale. Questo nuovo applicativo è stato concepito in modo tale da essere completamente interoperabile con il già esistente Registro per le Malattie Rare della regione Veneto. Grazie a questa interoperabilità tra i due sistemi, lo specialista autorizzato alla prescrizione dell'ormone della crescita, qualora sia anche appartenente ad un Centro accreditato per la gestione di una malattia rara, per la quale ritenga opportuno prescrivere la terapia con il GH, può recuperare i dati precedentemente inseriti nel Registro Malattie Rare e integrarli con la prescrizione dell'ormone, evitando così perdite di tempo e la duplicazione delle informazioni.



Schermate del Registro GH in interoperabilità con il Registro Malattie Rare.

L'accesso al Registro GH può avvenire solamente mediante l'utilizzo della rete intranet ospedaliera e l'inserimento delle credenziali di accesso personalizzate per ogni utente, garantendo così la sicurezza e la privacy dei dati sensibili dei pazienti che vengono inseriti.

L'applicativo si articola in molte sezioni, ciascuna delle quali dedicata ad ogni tappa del percorso terapeutico del paziente. Il primo modulo riguarda l'inserimento, da parte del Centro autorizzato alla prescrizione di ormone della crescita, dei dati anagrafici del paziente e della diagnosi attribuitagli dallo specialista. All'interno di questa scheda è possibile inserire le generalità del paziente, specificare se vi è un domicilio diverso dalla residenza e in questo caso scegliere l'ASL presso la quale ritirare i trattamenti e che quindi fornirà l'assistenza. Per quanto riguarda invece la diagnosi, è possibile selezionare la definizione diagnostica corretta mediante un elenco inserito all'interno del Sistema, che riporta le patologie presenti nelle indicazioni del trattamento con l'ormone, e nel caso di malattie rare offre anche un collegamento alla scheda della malattia di interesse, presente nel sito delle Malattie Rare della Regione Veneto.

Dati del Paziente GH
Utente connesso: gh_mr_centro

Assistito - DATI PROVVISORI

Cognome: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Nome: <input style="width: 90%;" type="text"/>
Detto: <input style="width: 90%;" type="text"/>	
Data di nascita: <input style="width: 30%;" type="text"/> <small>(gg/mm/aaaa)</small>	Sesso: <input type="radio"/> Maschile <input type="radio"/> Femminile
Comune di nascita: <input style="width: 90%;" type="text"/> ?	Prov: <input style="width: 30%;" type="text"/>
Stato estero di Nascita: <input style="width: 90%;" type="text"/> ?	
Codice fiscale / STP: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Codice sanitario: <input style="width: 90%;" type="text"/>
Cittadinanza italiana: <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> No	

Indirizzo di residenza

Indirizzo: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Cap: <input style="width: 30%;" type="text"/>
Comune di residenza: <input style="width: 90%;" type="text"/> ?	Prov: <input style="width: 30%;" type="text"/>
Regione di residenza: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Azienda ULSS di residenza: <input style="width: 90%;" type="text"/>
Stato estero di residenza: <input style="width: 90%;" type="text"/> ?	

Indirizzo di domicilio

Domicilio diverso dalla residenza: <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> No	
Indirizzo: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Cap: <input style="width: 30%;" type="text"/>
Comune di domicilio: <input style="width: 90%;" type="text"/> ?	Prov: <input style="width: 30%;" type="text"/>
Regione di domicilio: <input style="width: 90%;" type="text"/>	Azienda ULSS di domicilio: <input style="width: 90%;" type="text"/>
Stato estero di domicilio: <input style="width: 90%;" type="text"/> ?	
Assistenza fornita da: <input type="radio"/> Azienda ULSS di domicilio <input checked="" type="radio"/> Azienda ULSS di residenza	

Malattia	
Malattia:	<input type="text"/>
Malattia di riferim.:	<input type="text"/>
Codice ICD9CM:	<input type="text"/>
Medico certificatore:	<input type="text"/>
Dati Utente Certificatore	
Centro che certifica	<input type="text"/>
Presidio che certifica:	<input type="text"/>
Azienda che certifica:	<input type="text"/>
Data certificato:	<input type="text"/>

Scheda per l'inserimento dei dati anagrafici e della diagnosi del paziente.

Qualora il paziente abbia iniziato il trattamento con l'ormone della crescita prima dell'avvio del Registro GH, all'interno di questa schermata è possibile accedere alla sezione per il caricamento del pregresso, appositamente pensata per poter recuperare tutti i dati relativi alla prima assunzione di questo farmaco per pazienti già in terapia con il GH. In questo modo è possibile inserire all'interno del Sistema tutti i pazienti effettivamente in trattamento con l'ormone della crescita, ed avere quindi un'informazione completa sulla quale poter effettuare studi di tipo epidemiologico per riuscire ad avere una visione reale della situazione presente nella regione Veneto riguardo la prescrizione e l'assunzione di questo farmaco.

Dati Progresso GH	
Età prima somministrazione GH:	<input type="text"/> anni
Specialità usata nella prima somministrazione GH:	<input type="text"/>
Dosaggio prima somministrazione GH:	<input type="text"/>
Note:	<input type="text"/>

Sezione che permette l'inserimento del pregresso per pazienti in terapia con l'ormone della crescita prima dell'avvio del Registro GH.

Dopo l'inserimento dei dati anagrafici e la definizione della diagnosi è possibile accedere al secondo modulo, attraverso il quale vengono prescritti i farmaci. Questa schermata si articola in più sezioni, che vanno a distinguere la tipologia di trattamento che viene prescritto. Lo specialista, in questa schermata, può non solo inserire la terapia con l'ormone della crescita ma anche tutti gli altri farmaci e/o parafarmaci, preparati galenici necessari per la cura del paziente ed infine può anche indicare se sono necessari altri trattamenti quali la riabilitazione, interventi chirurgici, etc. Per la prescrizione dei farmaci a base di ormone della crescita sono state predisposte due sezioni, distinguendo tra la prescrizione secondo nota AIFA n. 39 e la richiesta di autorizzazione alla Commissione valutativa regionale per l'erogazione in esenzione dal costo del trattamento, laddove vi sia un impiego off-label per patologia del farmaco o non risultino essere rispettati i parametri stabiliti dalla nota AIFA n. 39. In quest'ultimo caso lo specialista ha la possibilità di indicare se il trattamento prescritto risulta essere off-Label e l'obbligo di compilare una relazione nella quale venga spiegato il motivo della richiesta, riportando eventuale documentazione bibliografica a supporto del razionale.

Inserimento / Modifica Prescrizione

PTP da ricovero

1.GH secondo nota Aifa 39

Specialita	Nome Commerciale	Dose mg/die	Posologia	Non-Sost
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

Si assume la responsabilità dell'indicazione clinica per la scelta del dosaggio

2.Farmaci e parafarmaci

Principio Attivo	Nome Commerciale	Posologia	Nota-AIFA	Off-Label	Non-Sost
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Aggiungi farmaco

Farmacia che Procura: Del Centro di Residenza

Farmacia che Eroga: Del Centro di Residenza

3.Richiesta di trattamento GH essenziale da autorizzare in regime di esenzione dal costo

Specialita	Nome Commerciale	Dose	Umisura	Posologia	Extra-Nota	Off-label	Non-Sost	Relaz.
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	mg/die	<input type="text"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mostra

4.Preparati galenici

Principio Attivo	Nome Commerciale	Posologia	Off-Label	Non-Sost
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Altro P. attivo:

Aggiungi galenico

5. Altri trattamenti (riabilitativi, chirurgici, etc.)

Trattamento	Data
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Aggiungi trattamento

Elenco PTP

Modulo per l'inserimento dei trattamenti prescritti.

La specialità a base di GH che lo specialista intende prescrivere è selezionabile da un elenco inserito all'interno del Sistema contenente tutte le specialità in commercio e periodicamente aggiornato, già filtrato per farmaci in indicazione per la patologia e fascia d'età del paziente.

<< < > >> Esci Pag. 1					
	NOMEGENERICO	ININDICAZIONE	FASCIAETA	DOSAGGIOMIN	DOSAGGIOMAX
S	GENOTROPIN	SI	BAMBINO	0 mg/kg/die	0,05 mg/kg/die
S	HUMATROPE	SI	BAMBINO	0 mg/kg/die	0,05 mg/kg/die
S	NORDITROPIN	SI	BAMBINO	0 mg/kg/die	0,067 mg/kg/die
S	NUTROPIN	SI	BAMBINO	0 mg/kg/die	0,05 mg/kg/die
S	OMNITROPE	SI	BAMBINO	0 mg/kg/die	0,05 mg/kg/die
S	SAIZEN	SI	BAMBINO	0 mg/kg/die	0,05 mg/kg/die
S	ZOMACTON	SI	BAMBINO	0 mg/kg/die	0,05 mg/kg/die

<< < > >> Esci Pag. 1								
	PRODOTTO	P_ATTIVO	DITTA	CLASSE	PREZZO	CODCONFEZ	IDPATTIVO	SPECIALITA
S	GENOTROPIN MINI*7TBF 0,2MG(0,6	SOMATROPINA	PFIZER ITALIA Srl * A		52.86	026844187	4198	GENOTROPIN
S	GENOTROPIN MINI*7TBF 0,4MG(1,2	SOMATROPINA	PFIZER ITALIA Srl * A		114.8	026844199	4198	GENOTROPIN
S	GENOTROPIN MINI*7TBF 0,6MG(1,8	SOMATROPINA	PFIZER ITALIA Srl * A		151.76	026844201	4198	GENOTROPIN
S	GENOTROPIN MINI*7TBF 0,8MG(2,4	SOMATROPINA	PFIZER ITALIA Srl * A		214.79	026844213	4198	GENOTROPIN
S	GENOTROPIN MINI*7TBF 1MG(3UI)+	SOMATROPINA	PFIZER ITALIA Srl * A		279.51	026844225	4198	GENOTROPIN
S	GENOTROPIN MINI*4TBF 1,2MG(3,6	SOMATROPINA	PFIZER ITALIA Srl * A		180.28	026844237	4198	GENOTROPIN
S	GENOTROPIN MINI*4TBF 1,4MG(4,2	SOMATROPINA	PFIZER ITALIA Srl * A		221.69	026844249	4198	GENOTROPIN
S	GENOTROPIN MINI*4TBF 1,6MG(4,8	SOMATROPINA	PFIZER ITALIA Srl * A		257.89	026844252	4198	GENOTROPIN
S	GENOTROPIN MINI*4TBF 1,8MG(5,4	SOMATROPINA	PFIZER ITALIA Srl * A		295.08	026844264	4198	GENOTROPIN
S	GENOTROPIN MINI*4TBF 2MG(6UI)	SOMATROPINA	PFIZER ITALIA Srl * A		332.36	026844276	4198	GENOTROPIN
S	GENOTROPIN*1TBF 5,3MG (16UI)	SOMATROPINA	PFIZER ITALIA Srl * A		232.24	026844098	4198	GENOTROPIN
S	GENOTROPIN*1TBF 12MG(36UI)	SOMATROPINA	PFIZER ITALIA Srl * A		473.23	026844163	4198	GENOTROPIN

Specialità e formulazioni in commercio filtrate dal Sistema in base alla patologia e fascia d'età del paziente al quale vengono prescritte.

Qualora il medico ritenesse opportuno prescrivere un medicinale indicando una dose superiore a quanto riportato nella scheda tecnica del farmaco, gli viene richiesto di assumersi la responsabilità dell'indicazione clinica per la scelta del dosaggio. La possibilità di prescrivere il GH a dosaggi superiori rispetto a quanto riportato nelle indicazioni del farmaco è stata predisposta, all'interno dell'applicativo, in quanto può essere necessario per il paziente assumere una quantità di farmaco maggiore

rispetto alla norma, in alcuni casi in cui vi sia la necessità di somministrare altre terapie concomitanti che vanno ad interagire sulle concentrazioni di GH o in particolari condizioni cliniche del paziente.

Inserimento / Modifica Prescrizione

1.GH secondo nota Aifa 39

Specialita	Nome Commerciale	Dosaggio (mg/die)	Posologia	Non-Sost
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

Si assume la responsabilità dell'indicazione clinica per la scelta del dosaggio

Richiesta di assunzione di responsabilità da parte dello specialista per poter prescrivere un dosaggio superiore a quello riportato da scheda tecnica del farmaco.

Dopo aver inserito tutti i trattamenti prescritti, lo specialista può accedere alla schermata dedicata all'inserimento di tutti i parametri richiesti per la prescrizione di ormone della crescita in regime di esenzione dal costo, stabiliti dalla nota AIFA n. 39, filtrati in base alla fascia d'età del paziente. All'interno di questa sezione sono stati implementati controlli su tutti i criteri definiti dall'AIFA, ponendo dei blocchi laddove non siano rispettate le condizioni richieste nella Nota.

Al paziente sono prescritti i seguenti farmaci gh

HUMATROPE*1CART 6MG (18UI)+SIR (da Nota Aifa 39)

Dosaggio: 0.02 (mg/kg/die)
Posologia: 1 die

Dati anamnestici

Primogenito: * Si No

Settimane gestazionali: *

Lunghezza alla nascita: * cm

Centile Lunghezza alla nascita secondo Gagliardi:

Altezza madre: cm

Altezza padre: cm

Target genetico: cm

Peso alla nascita: * gr

Centile Peso alla nascita secondo Gagliardi:

Velocità crescita primo anno: * cm/anno

Età menarca madre: anni

Note dati anamnestici:

Dati basali

Altezza: * cm

DS Altezza:

Centile Altezza:

Peso: * Kg

DS Peso:

Centile Peso:

BMI:

Centile BMI:

Velocità di crescita/anno misurata a distanza di almeno 6 mesi: * cm/anno

DS Velocità di crescita:

Centile Velocità di crescita:

Altezza da seduto: cm

Centile Altezza da seduto: °

DS Altezza da seduto:

Eta ossea (anni e mesi): anni

Note dati basali:

Stadio puberale

B (da 1 a 5): *

I (da 1 a 3):

P (da 1 a 5): *

Note stadio puberale:

Test da stimolo

Tipo 1° test di risposta di GH: * --Selezionare il tipo di test--

Valore 1° test risposta di GH: * microgr/L

Data 1° test risposta di GH: * (dd/MM/yyyy)

Tipo 2° test di risposta di GH: * --Selezionare il tipo di test--

Valore 2° test risposta di GH: * microgr/L

Data 2° test risposta di GH: * (dd/MM/yyyy)

Tipo 3° test di risposta di GH: --Selezionare il tipo di test--

Valore 3° test di risposta di GH: microgr/L

Data 3° test di risposta di GH: (dd/MM/yyyy)

Tipo 4° test di risposta di GH: --Selezionare il tipo di test--

Valore 4° test di risposta di GH: microgr/L

Data 4° test di risposta di GH: (dd/MM/yyyy)

Tipo 5° test di risposta di GH: --Selezionare il tipo di test--

Valore 5° test di risposta di GH: microgr/L

Data 5° test di risposta di GH: (dd/MM/yyyy)

Note test da stimolo:

Altri esami	
OGTT glicemia tempo 0:	<input type="text"/> mg/dl
OGTT glicemia tempo 1:	<input type="text"/> mg/dl
OGTT insulinemia tempo 0:	<input type="text"/> mg/dl
OGTT insulinemia tempo 1:	<input type="text"/> mg/dl
Note altri esami:	<input type="text"/>
Altri studi	
Studio del cariotipo:	<input type="text"/>
Studio gene SHOX:	<input type="text"/>
Note altri studi:	<input type="text"/>
Dati auxologici	
Circonferenza cranica:	<input type="text"/> cm
Note dati auxologici:	<input type="text"/>
Esami biochimici	
HBA1C:	<input type="text"/> mmol/mol
Note esami biochimici:	<input type="text"/>
Esami ormonali	
FT4:	<input type="text"/> ng/dL
IGF1: *	<input type="text"/> microgr/L
IGF1: *	<input type="text"/> nmol/L
TSH:	<input type="text"/> mU/L
Note esami ormonali:	<input type="text"/>
Esami strumentali	
RMN cerebrale senza m.d.c.:	<input type="text"/>
RMN cerebrale con m.d.c.:	<input type="text"/>
TAC cerebrale:	<input type="text"/>
Note esami strumentali:	<input type="text"/>

Sezione per l'inserimento dei parametri definiti nella nota AIFA n. 39.

In questa sezione inoltre abbiamo inserito tutti gli indici di conversione necessari per poter facilitare il medico che prescrive, al fine anche di limitare le informazioni necessarie da inserire. Abbiamo quindi inserito il calcolo automatico del BMI, la conversione con diverse unità di misura per i valori dei test di laboratorio e l'elaborazione dei centili e delle deviazioni standard per l'altezza, il peso e la velocità di crescita. Per rendere possibile il calcolo automatico di quest'ultime abbiamo implementato nel Sistema nel curve di crescita di Bertino, Gagliardi e Cacciari.

Dopo aver inserito tutti i dati clinici relativi al paziente al quale viene prescritta la terapia con GH, lo specialista può scegliere la Farmacia Ospedaliera che si occuperà della dispensazione del farmaco, presso la quale il paziente potrà ritirarlo, e il Centro a cui poter affidare il follow-up del paziente, indicando anche in quale data questo debba essere effettuato.



The screenshot shows a web form with the following fields and options:

- Data consigliata per il prossimo Controllo(gg/mm/aaaa):** 08/07/2014
- Centro che Monitora:**
 - Questo Centro
 - Osp. di Residenza
- Farmacia che Eroga:** Del Centro di Residenza
- [Ritorna alla pagina precedente](#)

Sezione nella quale lo specialista può scegliere la farmacia per la dispensazione del farmaco e il Centro per il follow-up del paziente.

Dopo aver salvato tutti i dati inseriti, nel Sistema si apre un'ultima schermata nella quale il medico che prescrive può indicare la validità del piano, con un massimo corrispondente ad 1 anno, ed eventuali note da riferire al medico di medicina generale del paziente.

A questo punto il Sistema va a generare, in formato PDF stampabile, il Piano Terapeutico Personalizzato composto da una copia per il medico di famiglia dell'assistito, una copia per il paziente e, per ogni intervallo di 3 mesi di terapia, un profilo prescrittivo, con il quale la Farmacia Ospedaliera potrà erogare il farmaco al paziente.

		REGIONE Veneto Azienda Ospedaliera di Padova Dipartimento di Pediatria
Piano Terapeutico Personalizzato (PTP) n. 38133 (valido dal 11/01/2016 al 11/01/2017)		Per il Medico
del signor _____ C.F. _____ T.S.		
Trattamento GH in attesa di autorizzazione all' erogazione in esenzione.		
NUTROPINAQ*SC 1CART 10MG 2ML - 1.0mg/die - 1 volta al giorno		S.S. Farmacia Territoriale - Ospedale S. Antonio
Trattamento/i da acquistare presso le farmacie aperte al pubblico a carico dell'assistito, salvo diverse specifiche disposizioni regionali:		
EFFERALGAN*16CPR 500MG	al bisogno	Farmaco in fascia C erogabile a pagamento del paziente , salvo diverse specifiche disposizioni regionali
Data 11/01/2016	Timbro dell'unità operativa	Firma del medico specialista Dr. _____

Copia per il Medico di Medicina Generale del Piano Terapeutico Personalizzato, generata automaticamente dal Registro GH.

	REGIONE Veneto Azienda Ospedaliera di Padova Dipartimento di Pediatria	
Piano Terapeutico Personalizzato (PTP) n. 38133 (valido dal 11/01/2016 al 11/01/2017)	Per il Paziente	
del signor _____ C.F. _____ T.S.		
Trattamento GH in attesa di autorizzazione all' erogazione in esenzione.		
NUTROPINAQ*SC 1CART 10MG 2ML - 1.0mg/de - 1 volta al giorno	S.S. Farmacia Territoriale - Ospedale S. Antonio	
Trattamento/i da acquistare presso le farmacie aperte al pubblico a carico dell'assistito, salvo diverse specifiche disposizioni regionali:		
EFFERALGAN*16CPR 500MG	al bisogno	Farmaco in fascia C erogabile a pagamento del paziente , salvo diverse specifiche disposizioni regionali
Data 11/01/2016	Timbro dell'unita operativa	Firma del medico specialista Dr. _____

Copia per il paziente del Piano Terapeutico Personalizzato per la dispensazione del farmaco, generata automaticamente dal Registro GH.



REGIONE Veneto
Azienda Ospedaliera di Padova
 Dipartimento di Pediatria

FARMACO GH IN ATTESA DI AUTORIZZAZIONE

rivolta a ALTRA FARMACIA -

Profilo Prescrittivo n. 38133 / 1 (valido dal 11/01/2016 al 11/04/2016)

Nome e Cognome: [REDACTED]

Data di nascita: 01/01/1975

Codice Fiscale: [REDACTED]

Tessera sanitaria:

Residente a: VIA ROMA 12- PADOVA (Padova)

Nome malattia: Panipopituitarismo congenito

Prescrizione del Farmaco GH:

Principio Attivo: SOMATROPINA

Nome Commerciale: NUTROPINAQ*SC 1CART 10MG 2ML

Dosaggio: 1.0mg/die

Posologia: 1 volta al giorno

Data consigliata per il prossimo controllo:

Centro che controlla: Dipartimento di Pediatria - Azienda Ospedaliera di Padova

Data
11/01/2016

Timbro dell'unità operativa

Firma del medico specialista
Dr. [REDACTED]



REGIONE Veneto
Azienda Ospedaliera di Padova
Dipartimento di Pediatria

FARMACO GH IN ATTESA DI AUTORIZZAZIONE

rivolta a ALTRA FARMACIA -

Profilo Prescrittivo n. 38133 / 2 (valido dal 12/04/2016 al 12/07/2016)

Nome e Cognome: [REDACTED]

Data di nascita: 01/01/1975

Codice Fiscale: [REDACTED]

Tessera sanitaria:

Residente a: VIA ROMA 12- PADOVA (Padova)

Nome malattia: Panipopituitarismo congenito

Prescrizione del Farmaco GH:

Principio Attivo: SOMATROPINA

Nome Commerciale: NUTROPINAQ*SC 1CART 10MG 2ML

Dosaggio: 1.0mg/die

Posologia: 1 volta al giorno

Data consigliata per il prossimo controllo:

Centro che controlla: Dipartimento di Pediatria - Azienda Ospedaliera di Padova

Data
11/01/2016

Timbro dell'unità operativa
.....

Firma del medico specialista
Dr. [REDACTED]



REGIONE Veneto
Azienda Ospedaliera di Padova
 Dipartimento di Pediatria

FARMACO GH IN ATTESA DI AUTORIZZAZIONE

rivolta a ALTRA FARMACIA -

Profilo Prescrittivo n. 38133 / 4 (valido dal 14/10/2016 al 11/01/2017)

Nome e Cognome: [REDACTED]

Data di nascita: 01/01/1975

Codice Fiscale: [REDACTED]

Tessera sanitaria:

Residente a: VIA ROMA 12- PADOVA (Padova)

Nome malattia: Panipopituitarismo congenito

Prescrizione del Farmaco GH:

Principio Attivo: SOMATROPINA

Nome Commerciale: NUTROPINAQ*SC 1CART 10MG 2ML

Dosaggio: 1.0mg/die

Posologia: 1 volta al giorno

Data consigliata per il prossimo controllo:

Centro che controlla: Dipartimento di Pediatria - Azienda Ospedaliera di Padova

Data
11/01/2016

Timbro dell'unità operativa

Firma del medico specialista
Dr. [REDACTED]

Profili prescrittivi del Piano Terapeutico Personalizzato per la dispensazione del farmaco, generata automaticamente dal Registro GH.

Il Registro GH è stato concepito in modo tale da predisporre il recupero dei dati inseriti. In questo modo dopo aver inserito la prima volta i dati e i parametri all'interno del Sistema, le volte successive lo specialista potrà recuperare quanto inserito precedentemente e apportare le modifiche necessarie ad aggiornare le condizioni del paziente in quel momento. Le informazioni inserite non vengono mai sovrascritte ma vengono stratificate nel tempo, in modo tale da creare quella che viene ad essere la cartella clinica del paziente.

Quando la terapia con l'ormone della crescita viene prescritta ad un paziente in età evolutiva, al rinnovo del primo piano terapeutico inserito viene sempre chiesto allo specialista se il suo assistito ha raggiunto la statura definitiva; in questo modo, laddove la domanda venga spuntata, l'applicativo riporta automaticamente i parametri e i controlli relativi all'età di transizione, secondo quanto stabilito dalla nota AIFA n. 39.

Inserimento / Modifica Prescrizione				
1.GH secondo nota Aifa 39				
<i>Il paziente è attualmente in età EVOLUTIVA; se è stata raggiunta la statura definitiva, inserire il flag nella checkbox sottostante. Il paziente passerà in età di TRANSIZIONE.</i>				
Raggiunta statura definitiva? <input type="checkbox"/>				
Specialita	Nome Commerciale	Dosaggio (mg/kg/die)	Posologia	Non-Sost
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>

Possibilità di passare da parametri e controlli relativi all'età evolutiva a quelli relativi all'età di transizione.

Nella pratica clinica, quando viene prescritta la terapia con l'ormone della crescita, a volte lo specialista può ritenere necessario sospendere il trattamento sostitutivo del GH per un determinato periodo per poter verificare il normale rilascio dell'ormone nell'organismo del paziente o ridefinire il dosaggio del farmaco da somministrare. Poiché durante questo periodo di sospensione è importante continuare il monitoraggio del paziente, abbiamo implementato nel Sistema anche la gestione del "wash-out", mediante il quale lo specialista può sospendere la prescrizione della terapia con GH, pur potendo però continuare ad inserire i parametri relativi al follow-up del

paziente, necessari per verificare la risposta del suo organismo in assenza del trattamento. La schermata dedicata all'interruzione della terapia con GH prevede che il medico, che ha in carico il paziente, indichi l'intervallo di tempo della sospensione e il motivo per il quale ha ritenuto opportuno interrompere il trattamento, entrambi campi obbligatori nell'applicativo. Avvenuto l'inserimento della sospensione del trattamento all'interno del Registro, automaticamente viene a generarsi una comunicazione di quanto deciso dal medico alla Farmacia Ospedaliera interessata nel processo di approvvigionamento e distribuzione del farmaco, in modo tale che a sua volta possa sospendere tali percorsi per il periodo indicato.

Gestione del "wash-out" della terapia con l'ormone della crescita.

Poiché l'ormone della crescita presenta un alto potenziale di rischio e molti effetti avversi, all'interno del Registro GH abbiamo predisposto anche una sezione dedicata alla segnalazione degli eventuali effetti avversi che possono presentarsi durante la terapia con questi farmaci o conseguentemente alla somministrazione concomitante con altri trattamenti. All'interno dell'applicativo quindi sia i Centri prescrittori che i Centri adibiti al follow-up del paziente possono inserire le eventuali reazioni avverse attraverso la compilazione di un modulo nel quale è possibile segnalare gli effetti comparsi alla somministrazione del farmaco, quelli comparsi a distanza e l'eventuale resistenza al dispositivo per la somministrazione. Abbiamo inoltre previsto la possibilità di compilare l'apposita scheda di farmacovigilanza, inserendo nell'applicativo il modulo tal quale, in modo tale che lo specialista possa direttamente stamparlo ed inviarlo all'Agenzia Italiana del Farmaco.

Nuovo controllo relativo al piano 37671 valido dal 22/06/2015 al 01/07/2015

Farmaco GH:

Data Controllo:

Altri trattamenti: No Sì Se sì quali:

Parametri di Efficacia:

Resistenza al dispositivo di somministrazione?

Eventuali effetti avversi a distanza	Eventuali effetti avversi alla somministrazione
<input type="checkbox"/> Anemia grave	<input type="checkbox"/> Anemia grave
<input type="checkbox"/> Anemia lieve	<input type="checkbox"/> Anemia lieve
<input type="checkbox"/> Anemia moderata	<input type="checkbox"/> Anemia moderata
<input type="checkbox"/> Apnea notturna	<input type="checkbox"/> Apnea notturna
<input type="checkbox"/> Atrofia cutanea	<input type="checkbox"/> Atrofia cutanea
<input type="checkbox"/> Atrofia muscolare grave	<input type="checkbox"/> Atrofia muscolare grave
<input type="checkbox"/> Atrofia muscolare lieve	<input type="checkbox"/> Atrofia muscolare lieve
<input type="checkbox"/> Atrofia muscolare moderata	<input type="checkbox"/> Atrofia muscolare moderata
<input type="checkbox"/> Dermatite esfoliativa	<input type="checkbox"/> Dermatite esfoliativa
<input type="checkbox"/> Diabete mellito tipo II	<input type="checkbox"/> Diabete mellito tipo II
<input type="checkbox"/> Diplopia	<input type="checkbox"/> Diplopia
<input type="checkbox"/> Disturbo comportamentale grave	<input type="checkbox"/> Disturbo comportamentale grave
<input type="checkbox"/> Disturbo comportamentale lieve	<input type="checkbox"/> Disturbo comportamentale lieve
<input type="checkbox"/> Disturbo comportamentale moderato	<input type="checkbox"/> Disturbo comportamentale moderato
<input type="checkbox"/> Disturbo di personalita grave	<input type="checkbox"/> Disturbo di personalita grave
<input type="checkbox"/> Disturbo di personalita lieve	<input type="checkbox"/> Disturbo di personalita lieve
<input type="checkbox"/> Disturbo di personalita moderato	<input type="checkbox"/> Disturbo di personalita moderato
<input type="checkbox"/> Edema della papilla	<input type="checkbox"/> Edema della papilla
<input type="checkbox"/> Epifisiolisi	<input type="checkbox"/> Epifisiolisi
<input type="checkbox"/> Formazione di anticorpi	<input type="checkbox"/> Formazione di anticorpi
<input type="checkbox"/> Ginecomastia	<input type="checkbox"/> Ginecomastia
<input type="checkbox"/> Insulino-resistenza	<input type="checkbox"/> Insulino-resistenza
<input type="checkbox"/> Iperfosfatemia	<input type="checkbox"/> Iperfosfatemia
<input type="checkbox"/> Iperglicemia	<input type="checkbox"/> Iperglicemia
<input type="checkbox"/> Iperensione endocranica benigna	<input type="checkbox"/> Iperensione endocranica benigna
<input type="checkbox"/> Ipertonia grave	<input type="checkbox"/> Ipertonia grave
<input type="checkbox"/> Ipertonia lieve	<input type="checkbox"/> Ipertonia lieve
<input type="checkbox"/> Ipertonia moderata	<input type="checkbox"/> Ipertonia moderata
<input type="checkbox"/> Ipertrofia cutanea	<input type="checkbox"/> Ipertrofia cutanea
<input type="checkbox"/> Ipertrofia delle tonsille	<input type="checkbox"/> Ipertrofia delle tonsille
<input type="checkbox"/> Ipoglicemia	<input type="checkbox"/> Ipoglicemia
<input type="checkbox"/> Ipotiroidismo	<input type="checkbox"/> Ipotiroidismo
<input type="checkbox"/> Insultismo	<input type="checkbox"/> Insultismo
<input type="checkbox"/> Leucemia	<input type="checkbox"/> Leucemia
<input type="checkbox"/> Lipodistrofia	<input type="checkbox"/> Lipodistrofia
<input type="checkbox"/> Morte improvvisa	<input type="checkbox"/> Morte improvvisa
<input type="checkbox"/> Necrosi non vascolarizzata della testa del femore	<input type="checkbox"/> Necrosi non vascolarizzata della testa del femore
<input type="checkbox"/> Neoplasia benigna	<input type="checkbox"/> Neoplasia benigna
<input type="checkbox"/> Neoplasia maligna	<input type="checkbox"/> Neoplasia maligna
<input type="checkbox"/> Nevo melanocitico	<input type="checkbox"/> Nevo melanocitico
<input type="checkbox"/> Osteocondrite	<input type="checkbox"/> Osteocondrite
<input type="checkbox"/> Polluria	<input type="checkbox"/> Polluria
<input type="checkbox"/> Recidiva di neoplasia maligna	<input type="checkbox"/> Recidiva di neoplasia maligna
<input type="checkbox"/> Rigidita delle estremita grave	<input type="checkbox"/> Rigidita delle estremita grave
<input type="checkbox"/> Rigidita delle estremita lieve	<input type="checkbox"/> Rigidita delle estremita lieve
<input type="checkbox"/> Rigidita delle estremita moderata	<input type="checkbox"/> Rigidita delle estremita moderata
<input type="checkbox"/> Sindrome del tunnel carpale	<input type="checkbox"/> Sindrome del tunnel carpale
<input type="checkbox"/> Sindrome di Legg-Calve-Perthes	<input type="checkbox"/> Sindrome di Legg-Calve-Perthes
<input type="checkbox"/> Siltamento della testa dell'epifisi femorale.	<input type="checkbox"/> Siltamento della testa dell'epifisi femorale.

Scheda per la segnalazione degli effetti avversi presente nel Registro GH.

**Compilazione scheda di Farmacovigilanza relativa agli effetti avversi del farmaco GH
NORDITROPIN SIMPLEXX*5MG/1,5ML somministrato nel piano 37671**

Campi generici da compilare

Data insorgenza reazione (gg/mm/yyyy):

Origine etnica del soggetto:

Descrizione della reazione ed eventuale diagnosi:

Eventuali esami di laboratorio rilevanti per ADR (risultati e date degli accertamenti):

Azioni intraprese (specificare):

La reazione osservata deriva da:

Interazione Abuso
 Off Label Esposizione Professionale
 Errore Terapeutico Misuso
 Overdose

Gravità della reazione:

Non Grave Decesso
 Invalidità grave o permanente Ha messo in pericolo di vita
 Ospedalizzazione o prolungamento Anomalie congenite/Deficit del neonato
 Altra condizione clinicamente rilevante

Data esito (gg/mm/yyyy):

Esito:

Risoluzione Completa ADR
 Risoluzione con postumi
 Miglioramento
 Reazione invariata o peggiorata
 Decesso:
 dovuto a reazione avversa
 il farmaco può avere contribuito
 non dovuto al farmaco
 causa sconosciuta
 Non Dipsobinibile

Campi da compilare per i pazienti donne

Data ultima mestruazione (gg/mm/yyyy):

Gravidanza: Sconosciuta 1° trimestre 2° trimestre 3° trimestre

Allattamento?: SI NO

Informazioni sui Farmaci

Farmaco sospetto A

Nome del Farmaco sospetto:

Lotto:

Dosaggio/Frequenza:

Via di somministrazione:

Usato dal giorno (gg/mm/yyyy):

al giorno (gg/mm/yyyy):

Il farmaco è stato sospeso? SI NO

La reazione è migliorata dopo la sospensione? SI NO

Il farmaco è stato ripreso? SI NO

Sono ricomparsi i sintomi dopo la risomministrazione? SI NO

Indicazioni o altro motivo per cui il farmaco è stato usato:

[Farmaco sospetto B](#)

[Farmaco sospetto C](#)

[Farmaco concomitante A](#)

[Farmaco concomitante B](#)

[Altro](#)

Informazioni sulla segnalazione e sul segnalatore

Indicare se la reazione è stata osservata nell'ambito di:

Progetto di Farmacovigilanza Attiva

Registro Farmaci

Studio Osservazionale (specificare)

Titolo di studio:

Tipologia:

Numero:

Qualifica del segnalatore:

Medico Ospedaliero Medico Medicina Generale

Pediatra Libera Scelta Specialista

Medico Distretto Farmacista

Infermiere CAV

Altro(specificare):

Indirizzo segnalatore:

Telefono segnalatore:

Fax segnalatore:

E-mail segnalatore:

Scheda di farmacovigilanza riportata all'interno del Registro GH.

Qualora lo specialista prescriva la terapia con l'ormone della crescita in richiesta di autorizzazione alla Commissione regionale, nella stampa del PTP verrà riportato che il trattamento è in attesa di autorizzazione e la Farmacia Ospedaliera sarà impossibilitata a dispensare il farmaco finché il trattamento non viene autorizzato. Inoltre a tutti i membri che compongono la Commissione, mediante l'accesso al Registro GH, è possibile visualizzare le richieste in attesa di autorizzazione e mediante l'utilizzo dei filtri è possibile ricercare un paziente specifico inserendo il suo nome e cognome oppure selezionare tutte le richieste in attesa di valutazione o già valutate precedentemente. Grazie a questa modalità è possibile visualizzare la richiesta e l'intero Piano Terapeutico comprensivo dei parametri clinici del paziente, così da poter esprimere un parere in tempi rapidi, non essendoci più in questo modo la necessità di riunire fisicamente tutti i componenti della Commissione. Lo specialista che ha richiesto l'autorizzazione del trattamento da lui prescritto alla Commissione ha la possibilità di visualizzare se questo è stato valutato direttamente nel Piano Terapeutico all'interno del Sistema, poiché la risposta della Commissione in merito viene riportata nel PTP. In caso di parere contrario della Commissione ad autorizzare il trattamento viene data comunicazione di questo anche attraverso una lettera, che viene a generarsi automaticamente attraverso il Sistema, nella quale viene esplicitato il rationale del rifiuto.

Imposta i criteri di selezione			
Cognome Paziente:	<input type="text"/>	Nome Paziente:	<input type="text"/>
Nome malattia	<input type="text"/>		
Nome Farmaco:	<input type="text"/>		
Autorizzazione:	Da Valutare ▼		
Data Valutazione:	dal	<input type="text"/>	al <input type="text"/>
Ordina per:	Data PTP meno recente ▼		
Stato del PTP:	Attivo ▼		

Schermata funzioni della Commissione Valutativa GH.

Le cartelle cliniche e i Piani Terapeutici Personalizzati dei pazienti, salvati all'interno del Sistema, sono recuperabili mediante le funzioni di ricerca appositamente create.

The screenshot shows a web interface for patient search. At the top, there is a blue header with the text 'Ricerca Pazienti' and 'Utente connesso: gh_mr_centro'. Below this is a form titled 'Imposta i criteri di selezione'. The form contains several rows of input fields and dropdown menus:

- Cognome: [input field]
- Nome: [input field]
- Detto: [input field]
- Codice Fiscale: [input field]
- Comune di nascita: [input field] ?
- Prov.: [input field]
- Stato di Nascita: [input field] ?
- Nome malattia: [input field]
- Codice Esenzione: [input field]
- Codice ICD9CM: [input field]
- Data Certificato: [input field]
- Provvisori/definitivi: [dropdown menu] Tutti
- PTP: [dropdown menu] Tutti
- Esistenza in vita: [dropdown menu] Tutti

Schermata per la ricerca dei pazienti inseriti precedentemente nel Registro GH.

Inoltre qualora il paziente decidesse di farsi seguire da un Centro diverso da quello che lo aveva preso in carico, tutte le informazioni inserite dal primo Centro, sono recuperabili dal secondo attraverso un codice di accesso strettamente personale, con il quale il paziente quindi può decidere di aprire la visione della propria cartella clinica allo specialista scelto per seguirlo nella presa in carico della sua patologia. Questo meccanismo, già presente all'interno del Registro Malattie Rare della Regione Veneto, permette la tutela dei dati riguardanti il paziente, che in questo modo viene ad essere l'unico detentore della propria informazione, nella libertà di decidere da quale medico farsi seguire, pur però garantendo la conservazione della storia clinica del paziente ed evitando la duplicazione dell'informazione che viene a tradursi in un risparmio di tempo per lo specialista che può essere così dedicato alla cura del paziente.

Funzioni di ricerca per aprire la cartella clinica del paziente, presenti nel Registro GH.

Poiché il registro GH è uno strumento sviluppato per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone della crescita nella regione Veneto, all'interno dell'applicativo abbiamo predisposto anche una modalità per l'inserimento, nel Registro, di diagnosi e piani terapeutici attribuiti e prescritti dai Centri delle altre regioni d'Italia. Questo compito è stato affidato ai medici dei Distretti della regione Veneto, che mediante l'accesso all'applicativo, hanno l'incarico di inserire tutti i farmaci prescritti e i parametri clinici riportati in cartaceo dagli specialisti di Centri fuori regione, per i pazienti residenti in Veneto.

In questo modo viene assicurata la validità del Registro GH come strumento mediante il quale diviene possibile poter effettuare analisi di tipo epidemiologico riguardo l'impiego dell'ormone della crescita nella regione Veneto.

Funzione affidata ai Distretti della regione Veneto per il caricamento delle terapie con ormone della crescita prescritte da Centri di altre Regioni.

Assistito - DATI PROVVISORI			
Cognome:	<input type="text"/>	Nome:	<input type="text"/>
Detto:	<input type="text"/>		
Data di nascita: (gg/mm/aaaa)	<input type="text"/>	Sesso:	<input type="radio"/> Maschile <input type="radio"/> Femminile
Comune di nascita:	<input type="text"/> ?	Prov:	<input type="text"/>
Stato estero di Nascita:	<input type="text"/> ?		
Codice fiscale / STP:	<input type="text"/>	Codice sanitario:	<input type="text"/>
Cittadinanza italiana:	<input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> No		
Indirizzo di residenza			
Indirizzo:	<input type="text"/>	Cap:	<input type="text"/>
Comune di residenza:	<input type="text"/> ?	Prov:	<input type="text"/>
Regione di residenza:	<input type="text"/>	Azienda ULSS di residenza:	<input type="text"/>
Stato estero di residenza:	<input type="text"/> ?		
Indirizzo di domicilio			
Domicilio diverso dalla residenza:	<input type="radio"/> Sì <input checked="" type="radio"/> No		
Indirizzo:	<input type="text"/>	Cap:	<input type="text"/>
Comune di domicilio:	<input type="text"/> ?	Prov:	<input type="text"/>
Regione di domicilio:	<input type="text"/>	Azienda ULSS di domicilio:	<input type="text"/>
Stato estero di domicilio:	<input type="text"/> ?		
Assistenza fornita da:	<input type="radio"/> Azienda ULSS di domicilio <input checked="" type="radio"/> Azienda ULSS di residenza		
Malattia			
Malattia:	<input type="text"/> ?		
Malattia di riferim.:	<input type="text"/>		
Codice ICD9CM:	<input type="text"/>		
Medico certificatore:	<input type="text"/>		
Centro certificatore			
Nome centro:	<input type="text"/>		
Indirizzo centro:	<input type="text"/>		
Comune centro:	<input type="text"/> ?	Prov:	<input type="text"/>
Regione del centro:	<input type="text"/>	Data Certificato:	<input type="text"/>
Dati Utente Caricatore			
Centro che carica:	<input type="text"/>		
Presidio che carica:	<input type="text"/>		
Azienda che carica:	<input type="text"/>		
Data caricamento:	<input type="text"/>		

Schermata per l'inserimento della diagnosi effettuata dal Centro fuori Regione.

Schermata per il caricamento della prescrizione di ormone della crescita effettuata da un Centro fuori Regione.

Per poter garantire l'affidabilità e la pulizia dei dati, tutte le figure professionali che hanno l'accesso al Registro GH, hanno la possibilità di segnalare eventuali errori effettuati o riscontrati riguardo ai dati inseriti nel Sistema, mediante una funzione appositamente implementata. Ogni profilo d'utenza ha quindi la possibilità di segnalare ma non di correggere i dati presenti nell'applicativo. La correzione del dato infatti è stata affidata al Coordinamento delle Malattie Rare della Regione Veneto che, nel corso del 2013, è stato identificato anche come Coordinamento del Registro GH, a cui sono state affidate quindi tutte le funzioni relative alla gestione del Sistema.

Funzione per la segnalazione di errori all'interno dell'applicativo.

A chiudere il percorso di raccolta dei dati relativi all'impiego dell'ormone della crescita in terapia, vi sono le Farmacie Ospedaliere e i Servizi Farmaceutici, incaricati di gestire l'approvvigionamento e la distribuzione di

questi farmaci. Questi servizi sono entrambi collegati alla rete intranet e pertanto possono accedere al Registro GH, motivo per il quale, per questi farmaci, è stata sospesa la Distribuzione Per Conto (DPC).

Al momento della compilazione del Piano Terapeutico Personalizzato (PTP), quando lo specialista indica la Farmacia presso la quale il paziente dovrà recarsi per poter ritirare i farmaci, a questa viene aperta in tempo reale la schermata relativa a quel PTP e alle relative richieste di trattamenti, con conseguente risparmio di tempo, semplificazione dei percorsi per il paziente e maggior efficienza nei Servizi di cui si dispone.

Le Farmacie Ospedaliere e i Servizi Farmaceutici Territoriali, mediante il Registro GH, hanno la possibilità di effettuare una ricerca delle richieste mediante l'inserimento del nome e del cognome del paziente oppure per numero di PTP. Inoltre, per questi servizi, abbiamo predisposto nel Registro anche le funzioni di filtro per ATC/GMP, principio attivo, tipo di trattamento e per Piani Terapeutici attivi o scaduti.

The screenshot shows a web interface titled "Imposta i criteri di selezione" (Set selection criteria). It contains several input fields and controls:

- Cognome:** Text input field.
- Nome:** Text input field.
- Nr.PTP:** Text input field.
- ATC/GMP:** Text input field.
- P.Attivo:** Text input field with a blue question mark icon to its right.
- Trattamento:** Text input field with a blue question mark icon to its right.
- Stato ultimo PTP:** A dropdown menu currently showing "Tutti" with a downward arrow.
- Ordina per data ultimo PTP:** A checkbox that is currently unchecked.

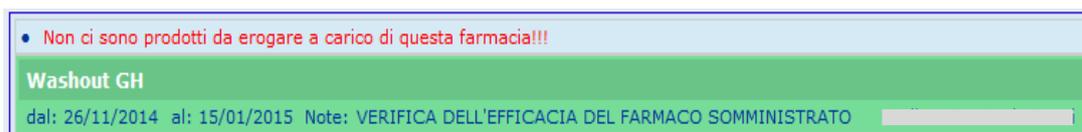
Funzioni di filtro e ricerca predisposte per le Farmacie Ospedaliere e i Servizi Farmaceutici Territoriali.

Dopo aver cercato le richieste, è possibile visualizzare la prescrizione dello specialista per poter procurare i trattamenti. Per quanto riguarda la dispensazione dei farmaci, abbiamo creato all'interno del Sistema una schermata dedicata, in cui il Farmacista deve inserire la data nella quale

avviene l'erogazione dei medicinali richiesti e scegliere il profilo prescrittivo all'interno del quale effettuare la dispensazione. Nella stessa schermata devono essere anche indicati il prezzo di acquisto e la quantità di confezioni consegnate. Inoltre abbiamo inserito anche un campo per poter caricare la targatura dei farmaci, che può avvenire attraverso l'impiego della penna ottica.

Schermata per il caricamento dei dati relativi all'erogazione dell'ormone della crescita.

Qualora lo specialista abbia deciso di sospendere la terapia con l'ormone della crescita per un periodo di tempo, in automatico viene data notifica alla Farmacia Ospedaliera selezionata per l'erogazione, e viene così bloccata la possibilità di effettuare la dispensazione del farmaco.



Schermata di notifica alla Farmacia del wash out di terapia.

Questo blocco della dispensazione viene posto anche per le prescrizioni in richiesta di autorizzazione all'erogazione in esenzione del trattamento, nell'attesa che la prescrizione del medico venga valutata dalla Commissione valutativa regionale e laddove il trattamento non viene da questa autorizzato.

Mediante la raccolta di tutte le informazioni riguardanti il percorso terapeutico con l'ormone della crescita, il Registro GH viene ad essere un valido strumento attraverso il quale è possibile svolgere elaborazioni e attività di studio. A tal fine abbiamo predisposto all'interno dell'applicativo una serie di funzioni, ad uso del Servizio Farmaceutico Territoriale, quali l'estrazione del flusso DDF.

Schermata per l'estrazione dei dati inseriti nel Registro GH.

Questa funzione ha lo scopo di poter fornire, ad ogni ULSS, la possibilità di estrarre mensilmente i dati del tracciato relativo alle prescrizioni e alle erogazioni di ormone della crescita. Abbiamo reso possibile l'estrazione di questi dati mediante la generazione di un file in formato csv che può essere

poi completato dai responsabili dei flussi delle Aziende ULSS inserendo i codici interni aziendali richiesti dal tracciato.

Per il Servizio Farmaceutico Regionale, abbiamo predisposto all'interno del Registro alcune funzioni per l'elaborazione di statistiche in linea. In questo modo abbiamo reso possibile ottenere, sia in formato PDF che in formato HTML, le informazioni di interesse riguardanti i dati presenti all'interno dell'applicativo o addirittura direttamente le statistiche relative, potendo distinguere per i seguenti criteri di selezione implementati:

- ASL di residenza del paziente
- ATC/GMP del farmaco/parafarmaco
- Principio attivo del farmaco
- Tipo di trattamento
- Patologia del paziente
- Codice di esenzione (in caso di malattia rara)
- ICD-9-CM
- Fascia d'età del paziente
- Periodo di validità del PTP
- Pazienti attualmente in trattamento

Schermata mediante la quale è possibile impostare la selezione dai dati.

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
4	Stato PTP - Attivo									
5										
6	IdPazGH	IdPiano	Dt_In_Val	Dt_Fi_Val	EtahPrescr	Asl/Competenza	Malattia			
7	-	322	52199	#####	#####	13 Azienda U.L.S.S. N. 19 Adria	SGA (Small for Gestational Age)			
8	-	434	52198	#####	#####	10 Azienda U.L.S.S. N. 20 Verona	Deficit congenito di GH			
9	-	321	52197	#####	#####	12 Azienda U.L.S.S. N. 15 Alta Padovana	Ipopituitarismo idiopatico			
10	-	792	52182	#####	#####	13 Azienda U.L.S.S. N. 22 Bussolengo	Deficit congenito di GH			
11	-	532	52168	#####	#####	13 Azienda U.L.S.S. N. 9 Treviso	Deficit congenito di GH			
12	-	869	52165	#####	#####	13 Azienda U.L.S.S. N. 9 Treviso	Deficit congenito di GH			
13	50692	-	52102	#####	#####	4 Azienda U.L.S.S. N. 17 Este	SINDROME DI PRADER WILLI			
14	-	507	52078	#####	#####	35 Azienda U.L.S.S. N. 1				
15	23528	-	52075	#####	#####	13 Azienda U.L.S.S. N. 2				
16	-	261	52069	#####	#####	10 Azienda U.L.S.S. N. 1				
17	-	867	52053	#####	#####	12 Azienda U.L.S.S. N. 1				
18	-	756	52045	#####	#####	14 Azienda U.L.S.S. N. 2				
19	-	413	52043	#####	#####	5 Azienda U.L.S.S. N. 1				
20	2234	-	52000	#####	#####	13 Azienda U.L.S.S. N. 1				
21	-	33	51995	#####	#####	52 Azienda U.L.S.S. N. 2				
22	-	129	51965	#####	#####	8 Azienda U.L.S.S. N. 1				
23	-	421	51946	#####	#####	63 Azienda U.L.S.S. N. 1				
24	-	866	51890	#####	#####	19 Azienda U.L.S.S. N. 1				
25	-	452	51884	#####	#####	9 Azienda U.L.S.S. N. 1				
26	92368	-	51882	#####	#####	12 Azienda U.L.S.S. N. 1				
27	-	723	51861	#####	#####	12 Azienda U.L.S.S. N. 2				
28	-	865	51860	#####	#####	17 Azienda U.L.S.S. N. 1				
29	-	315	51859	#####	#####	5 Azienda U.L.S.S. N. 1				
30	74023	-	51858	#####	#####	17 Azienda U.L.S.S. N. 2				
31	-	337	51853	#####	#####	13 Azienda U.L.S.S. N. 1				
32	-	339	51852	#####	#####	13 Azienda U.L.S.S. N. 1				
33	-	162	51842	#####	#####	14 Azienda U.L.S.S. N. 1				
34	-	264	51836	#####	#####	11 Azienda U.L.S.S. N. 1				
35	-	426	51818	#####	#####	27 Azienda U.L.S.S. N. 1				
36	-	616	51817	#####	#####	12 Azienda U.L.S.S. N. 2				
37	-	576	51813	#####	#####	16 Azienda U.L.S.S. N. 2				

Estrazione dei dati mediante la funzione implementata nel Registro.

Piani per Asl di Competenza del Paziente

Nome Asl Competenza	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
050104 - Azienda U.L.S.S. N. 4 Alto Vicentino	1	1.61	1	1.61
050105 - Azienda U.L.S.S. N. 5 Ovest Vicentino	2	3.23	3	4.84
050106 - Azienda U.L.S.S. N. 6 Vicenza	2	3.23	5	8.06
050107 - Azienda U.L.S.S. N. 7 Pieve di Soligo	4	6.45	9	14.52
050108 - Azienda U.L.S.S. N. 8 Asolo	3	4.84	12	19.35
050109 - Azienda U.L.S.S. N. 9 Treviso	7	11.29	19	30.65
050110 - Azienda U.L.S.S. N. 10 Veneto Orientale	2	3.23	21	33.87
050112 - Azienda U.L.S.S. N. 12 Veneziana	6	9.68	27	43.55
050113 - Azienda U.L.S.S. N. 13 Mirano	1	1.61	28	45.16
050114 - Azienda U.L.S.S. N. 14 Chioggia	1	1.61	29	46.77
050115 - Azienda U.L.S.S. N. 15 Alta Padovana	5	8.06	34	54.84
050116 - Azienda U.L.S.S. N. 16 Padova	7	11.29	41	66.13
050117 - Azienda U.L.S.S. N. 17 Este	4	6.45	45	72.58
050118 - Azienda U.L.S.S. N. 18 Rovigo	2	3.23	47	75.81
050119 - Azienda U.L.S.S. N. 19 Adria	1	1.61	48	77.42
050120 - Azienda U.L.S.S. N. 20 Verona	10	16.13	58	93.55
050121 - Azienda U.L.S.S. N. 21 Legnago	1	1.61	59	95.16
050122 - Azienda U.L.S.S. N. 22 Bussolengo	3	4.84	62	100.00

N. Piani per età alla prescrizione

Età alla prescrizione	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
01-04a	10	16.13	10	16.13
05-09a	21	33.87	31	50.00
10-14a	26	41.94	57	91.94
15-19a	5	8.06	62	100.00

N. Piani per Codice Esenzione

COD_ESENZIONE	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
RC0040	2	3.23	2	3.23
RCG010	1	1.61	3	4.84
RFG010	1	1.61	4	6.45
RN0680	26	41.94	30	48.39
RN0860	1	1.61	31	50.00
RN1010	3	4.84	34	54.84
RN1080	2	3.23	36	58.06
RN1310	21	33.87	57	91.94
RN1620	1	1.61	58	93.55
RNG050	1	1.61	59	95.16
RNG090	3	4.84	62	100.00

N. Piani per Nome Malattia certificata

Nome Malattia	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
LEUCODISTROFIE	1	1.61	1	1.61
PSEUDOACONDROPLASIA	1	1.61	2	3.23
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	2	3.23	4	6.45
SINDROME DI BARTTER	1	1.61	5	8.06
SINDROME DI DE MORSIER	1	1.61	6	9.68
SINDROME DI NOONAN	3	4.84	9	14.52
SINDROME DI PRADER WILLI	21	33.87	30	48.39
SINDROME DI RUBINSTEIN TAYBI	1	1.61	31	50.00
SINDROME DI RUSSELL SILVER	2	3.23	33	53.23
SINDROME DI TURNER	26	41.94	59	95.16
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	3	4.84	62	100.00

Elenco complessivo dei prodotti prescritti nei PTP

Prodotto prescritto	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
GENOTROPIN MINI*4TBF 1,4MG(4,2)	1	1.61	1	1.61
GENOTROPIN MINI*7TBF 0,2MG(0,6)	4	6.45	5	8.06
GENOTROPIN MINI*7TBF 0,4MG(1,2)	6	9.68	11	17.74
GENOTROPIN MINI*7TBF 0,6MG(1,8)	2	3.23	13	20.97
GENOTROPIN MINI*7TBF 0,8MG(2,4)	3	4.84	16	25.81
GENOTROPIN MINI*7TBF 1MG(3UI)+	2	3.23	18	29.03
GENOTROPIN*GOQUICK 1PEN 5,3MG	3	4.84	21	33.87
HUMATROPE*1CART 12MG(36UI)+SIR	3	4.84	24	38.71
HUMATROPE*1CART 24MG(72UI)+SIR	1	1.61	25	40.32
NORDITROPIN*SIMPLEXX 15MG/1,5M	12	19.35	37	59.68
NORDITROPIN*SIMPLEXX 5MG/1,5ML	2	3.23	39	62.90
NUTROPINAQ*SC 1CART 2ML10MG/2M	6	9.68	45	72.58
OMNITROPE*SUREPAL CART 15MG1,5	2	3.23	47	75.81
OMNITROPE*SUREPAL CART10MG/1,5	5	8.06	52	83.87
SAIZEN*1CART 8MG/ML 1,50ML	2	3.23	54	87.10
SAIZEN*1FL 8MG+1CART+CLICKEASY	4	6.45	58	93.55
ZOMACTON*SC 1FL 4MG+F 3,5 SOLV	4	6.45	62	100.00

Elenco Principi attivi dei prodotti prescritti nei PTP

Principio attivo	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
SOMATROPINA	62	100.00	62	100.00

Statistica ottenibile mediante la funzione implementata nel Registro.

Al termine della realizzazione del Registro GH, abbiamo effettuato molteplici controlli di tutte le funzioni e i contenuti inseriti. Ci siamo inoltre impegnati nell'organizzazione di Corsi di Formazione per spiegare le modalità di utilizzo del Sistema, comprensivi di prova pratica, rivolti a tutte le professionalità coinvolte, e abbiamo creato le varie utenze, per medici specialisti, medici di distretto, medici adibiti ai controlli e farmacisti, ciascuna con le funzioni relative al proprio profilo e infine sono state comunicate ad ognuno le credenziali di accesso all'applicativo.

Abbiamo quindi gestito un Centro Informazioni rivolto a pazienti e a operatori sanitari che necessitassero di delucidazioni sulle funzioni del Registro e sulle modalità operative per redarre il Piano Terapeutico e ottenere i trattamenti a base di ormone della crescita. È stato garantito un servizio di help-line, telefonico e via posta elettronica, composto da diverse figure professionali tra cui medici e farmacisti a supporto degli specialisti coinvolti.

Dall'avvio del Registro GH, ci siamo impegnati costantemente nell'implementazione e nel miglioramento del funzionamento di questo applicativo. A luglio del 2014, in seguito all'aggiornamento della nota AIFA n. 39, abbiamo modificato tutti i parametri e i controlli inseriti nel Registro in modo tale da essere in linea con quanto definito dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

Attualmente stiamo lavorando per implementare una nuova funzione al Registro Malattie Rare e al Registro GH, finalizzata a rendere possibile la prescrizione del Piano Terapeutico Personalizzato da parte di più specialisti in collaborazione tra loro, in modo tale che in un unico Piano siano riportati tutti i trattamenti prescritti da medici operanti in ambiti anche molto diversi tra loro. Poiché l'ormone della crescita può essere prescritto solamente da Centri autorizzati per questo trattamento, mediante la possibilità di redarre il Piano Terapeutico a più mani, la prescrizione di GH da parte dai Centri autorizzati può essere integrata con altri trattamenti la cui prescrizione è di competenza di altri specialisti, permettendo ad ognuno quindi di assumersi la responsabilità della propria prescrizione. Un grande passo questo per poter garantire ancor più la farmacovigilanza laddove vi siano molte terapie

concomitanti, un modo quindi per rendere uno strumento, che si è dimostrato già valido, ancor più prezioso per poter ottenere informazioni importanti per la salute del paziente, riguardo ai farmaci quando vengono applicati nella realtà clinica.

1.Farmaci e parafarmaci						
Principio Attivo	Nome Commerciale	Posologia	Nota-AIFA	Off-Label	Non-Sost	Scheda
PARACALCITOLE	ZEMPLAR*28CPS 1MCG	1 cps/die	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Farmacia che procura: S.S. Farmacia Territoriale - Ospedale S. Antonio (PADOVA)						
Farmacia che eroga: S.S. Farmacia Territoriale - Ospedale S. Antonio (PADOVA)						
2.Richiesta di trattamento/i extra-LEA essenziali ed insostituibili da autorizzare in regime di esenzione dal costo (per i residenti nelle ULSS della Regione Veneto in base alla nota prot. 305255/50070202 dell'11/06/2008)						
Principio Attivo	Nome Commerciale	Posologia	Off-Label	Non-Sost	Galen.	Relaz. Scheda
ALPRAZOLAM	ALPRAZOLAM RATIO.*20CPR 0,25MG	1 cpr die	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	mostra
Farmacia che procura: S.S. Farmacia Territoriale - Ospedale S. Antonio (PADOVA)						
Farmacia che eroga: S.S. Farmacia Territoriale - Ospedale S. Antonio (PADOVA)						
Integrazione nr.49213 valida dal: 14/12/2015 al: 14/12/2016 che integra il piano 49212						
Da parte di: Dr.ssa at_infant_pd m			Tel/Fax: /			
del Centro: Dipartimento di Pediatria - Azienda Ospedaliera di Padova			ULSS: A.O. PADOVA			
1.Farmaci e parafarmaci						
Principio Attivo	Nome Commerciale	Posologia	Nota-AIFA	Off-Label	Non-Sost	Scheda
SEVELAMER CARBONATO	RENVELA*OS POLV 60BUST 2,4G	1 busti 2 volte al di	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Farmacia che procura: S.S. Farmacia Territoriale - Ospedale S. Antonio (PADOVA)						
Farmacia che eroga: S.S. Farmacia Territoriale - Ospedale S. Antonio (PADOVA)						
Integra il piano PTP nr.49212						
Elenco PTP	Rinnova/Modifica	Interrompi	Nuovo piano	Integra per Ricovero	Ristampa	

Modalità che permette la prescrizione terapeutica da parte di più specialisti.

Infine con il riconoscimento del Coordinamento per il Registro MR come Coordinamento del Registro GH, è diventato nostro compito fornire la consulenza sui rapporti periodici, eseguiti in relazione sia alle indicazioni della nota AIFA n. 39 che per le autorizzazioni di prescrizione extra-Nota, all'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, ai Centri specialistici prescrittori del Veneto, ai Servizi Farmaceutici Territoriali delle ULSS del Veneto, all'Istituto Superiore di Sanità e al Ministero della Salute.

L'ANALISI STATISTICA

Per l'analisi delle informazioni raccolte mediante il Registro GH, ci siamo avvalsi sia della statistica descrittiva, per poter raccogliere, sintetizzare e presentare i dati, in modo tale da descriverne le caratteristiche essenziali, sia della statistica inferenziale per elaborare le informazioni riportate al fine di poter dedurre un'omogeneità o delle differenze nelle caratteristiche analizzate.

Abbiamo quindi analizzato caratteri quali il numero di diagnosi, il numero di prescrizioni effettuate, l'età, l'altezza e la velocità di crescita dei soggetti in terapia con l'ormone della crescita.

Per l'elaborazione di questi dati, riportati nelle varie schede di cui il Registro GH si compone, abbiamo utilizzato il package statistico SAS versione 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)¹⁰⁵. Mediante questo strumento abbiamo potuto recuperare le informazioni necessarie per poter condurre analisi descrittive univariate sulle singole variabili e successivamente confrontarle tra loro.

Mediante la statistica descrittiva abbiamo potuto analizzare le distribuzioni, sia semplici che multiple, del modo in cui le diverse modalità di un carattere si distribuiscono nelle unità statistiche che compongono l'oggetto dello studio.

In alcuni casi abbiamo effettuato una distribuzione di frequenza, raggruppando dove necessario in classi tutte le unità. Laddove ci siamo trovati a dover gestire variabili di tipo continuo, quali l'età del paziente, per poter suddividere queste in classi, abbiamo effettuato una divisione dei dati in intervalli. Nel caso dell'età del paziente quindi abbiamo stabilito i range necessari per poter definire e distinguere l'età pediatrica e l'età adulta.

Partendo dalle distribuzioni delle frequenze abbiamo successivamente costruito le distribuzioni delle frequenze percentuali, in modo tale da poter indicare la consistenza percentuale delle classi.

Abbiamo infine effettuato analisi di tipo epidemiologico per le quali abbiamo utilizzato modelli di regressione logistica allo scopo di studiare le determinanti di variabili risposta quantitative (continue) e categoriali, sia di

tipo dicotomico o binario (del tipo 0–1, V-F, Sì-No, ecc.), sia di tipo poliatomico o multinomiale (almeno 3 categorie di risposta ordinate). Lo scopo di questo tipo di analisi è trovare il modello più adeguato e con minor numero di variabili possibili, pur sempre ragionevole, per poter descrivere la relazione tra una variabile dipendente (outcome), di tipo binario o dicotomico, e un set di variabili indipendenti (predittori o esplicative), permettendo quindi di aggiustare statisticamente l'effetto stimato di ogni variabile rispetto alle altre incluse nel modello. Questo tipo di analisi permette di ottenere gli Odd Ratio (OR), una misura di associazione ampiamente utilizzata in epidemiologia, laddove la variabile in oggetto è in scala dicotomica (presente/assente), che viene espresso mediante il rapporto tra il numero dei casi in cui il fenomeno si è verificato e il numero di casi in cui non si è verificato.

Per elaborare le informazioni di interesse, abbiamo anche utilizzato la creazione di tabelle pivot, strumento di reporting di Microsoft Office Excel, che permette l'organizzazione dei dati complessi mediante la scelta opportuna di campi ed elementi di interesse. Alcuni di questi dati sono stati quindi riportati attraverso l'utilizzo di tabelle, altri invece sono stati rappresentati graficamente con diagrammi a barre o areogrammi, per i caratteri qualitativi e quantitativi discreti, e con curve e grafici a linee, per i caratteri quantitativi continui.

RISULTATI

Mediante l'analisi della realtà presente nella regione Veneto e attraverso lo studio della spesa in ambito farmaceutico e delle linee guida presenti in letteratura per l'impiego dei farmaci ad alto costo, abbiamo potuto elaborare e creare uno strumento che permette di garantire la terapia a chi davvero ne abbisogna, limitando dunque i rischi per la salute del paziente laddove vi sia un abuso, in modo tale da tagliare gli sprechi e non i servizi.

Il Registro GH è stato sviluppato a partire dal 2013, implementandovi nella struttura tutti i controlli e le limitazioni definite dalla Nota AIFA 39, che regola l'impiego di questo farmaco, e partendo dalla rete di figure professionali coinvolte nel percorso di diagnosi, prescrizione, controllo e dispensazione dell'ormone della crescita. Abbiamo così creato un Registro di farmacovigilanza per eccellenza, in quanto collegando tutti gli specialisti coinvolti abbiamo reso possibile garantire la presa in carico non più sequenziale ma globale del paziente e un controllo a priori in tutte le fasi.

All'interno del Sistema ogni utente ha una vista diversa, a seconda di quali funzioni è incaricato a svolgere, e tutti i dati e le informazioni, inserite e alimentate dai diversi attori della rete dei servizi coinvolti nel percorso assistenziale, vengono raccolte in un'unica cartella clinica condivisa che si viene così a formare attorno al paziente. Ciascun paziente può così venir seguito attraverso più schede, a partire da una definizione diagnostica precisa e condivisa, passando quindi attraverso la compilazione di un Piano Terapeutico Personalizzato, per arrivare alla fase di monitoraggio, resa possibile anche grazie ai Centri di follow-up, ed infine alla dispensazione del farmaco, da parte delle Farmacie Ospedaliere e dei Servizi Sanitari Territoriali.

Mediante la compilazione del Piano Terapeutico Personalizzato (PTP), implementato all'interno del Registro GH, predisposto in modo tale da permettere l'inserimento di tutte le prescrizioni, abbiamo reso possibile riscontrare eventuali interazioni che ci possono essere nell'assunzione dell'ormone somatotropo in associazione con altri farmaci, segnalabili mediante l'apposita scheda di farmacovigilanza inserita all'interno

dell'applicativo. Attraverso la compilazione del PTP, sufficiente per poter ritirare i trattamenti prescritti, siamo riusciti anche a facilitare i percorsi sia per i medici che per i pazienti, eliminando il passaggio dal medico di famiglia per la ricetta dei trattamenti. Inoltre, con l'individuazione dei centri adibiti al follow-up dell'assistito, siamo riusciti a limitare i ripetuti spostamenti dei pazienti seguiti in Centri lontani dal loro luogo di domicilio, assicurando allo stesso modo il controllo delle loro condizioni di salute.

Nel 2014 è stato completamente realizzato il Sistema Informativo per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con l'ormone della crescita, ed abbiamo quindi potuto testarlo nella realtà della regione Veneto.

Prima dell'avvio del Sistema, mediante l'organizzazione di corsi di formazione per le diverse figure professionali coinvolte nel percorso di assistenza del paziente in terapia con l'ormone della crescita, abbiamo fornito tutte le informazioni utili per l'utilizzo dell'applicativo. Abbiamo inoltre fin da subito messo a disposizione un servizio di supporto telefonico e telematico per la gestione del Registro GH.

Con la DGR n.248 dell'11 marzo 2014 è stata comunicata l'attivazione dell'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, la dispensazione e il monitoraggio dell'ormone della crescita¹⁰⁶.

Il 29 maggio 2014 è stata pubblicata la relativa circolare attuativa per la quale ci siamo occupati dell'individuazione e della descrizione delle disposizioni attuative e delle modalità organizzative riportate all'interno dell'Allegato 2.

ANALISI DEI PROFILI COINVOLTI NEL REGISTRO

Attraverso la creazione di questo Registro siamo riusciti a definire una complessa strategia di programmazione in grado di identificare gli attori della presa in carico dei pazienti, che necessitano il trattamento con l'ormone della crescita, comprendendo tutti i momenti della presa in carico del paziente, quali la selezione e la diagnostica, la prescrizione terapeutica, l'approvvigionamento e la distribuzione del farmaco e il monitoraggio clinico delle condizioni del paziente, in modo tale da poter anche garantire un miglior controllo della spesa.

Nell'ultima fase di questo progetto abbiamo effettuato il confronto dei dati ottenuti attraverso il Registro GH rispetto la situazione iniziale presente nella nostra Regione.

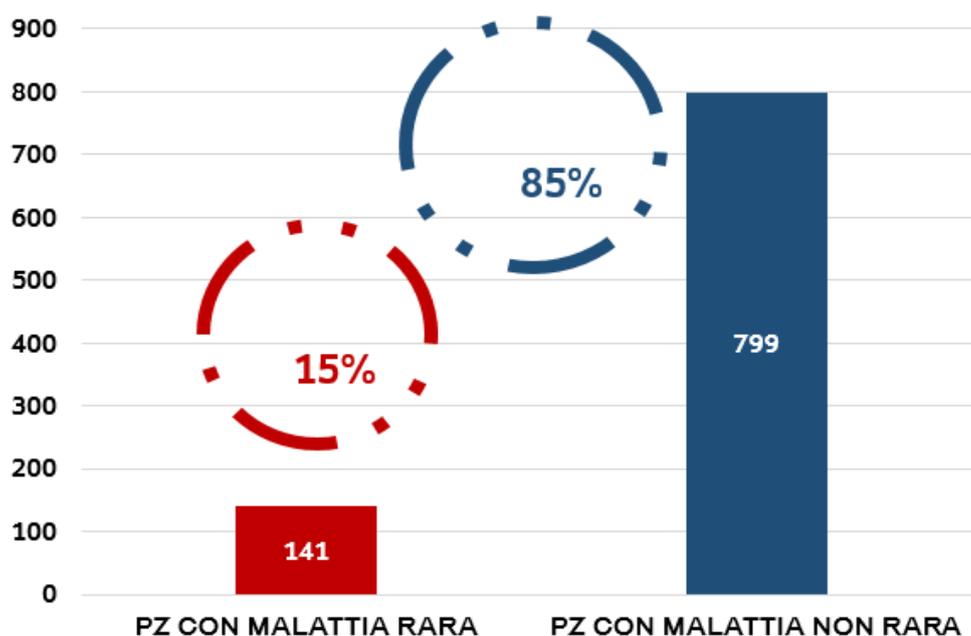
Attualmente i Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita sono stati ridotti a 3 per i pazienti in età pediatrica e 12 per i pazienti in età adulta, precedentemente risultavano essere rispettivamente 4 e 16.

Ad oggi all'interno dell'applicativo risultano esserci 669 utenze corrispondenti a:

- 54 medici appartenenti a Centri autorizzati alla prescrizione di GH, di cui 36 accreditati anche per la diagnosi e la gestione delle malattie rare.
- 15 medici appartenenti a Centri individuati per offrire il servizio di follow-up del paziente
- 442 medici di Distretti Socio Sanitari incaricati di inserire le diagnosi e i Piani Terapeutici Personalizzati provenienti da Centri fuori Regione.
- 152 farmacisti appartenenti a Farmacie Ospedaliere e Servizi Farmaceutici Territoriali, responsabili dell'approvvigionamento e della dispensazione dei trattamenti prescritti dai Centri.
- 6 membri componenti la Commissione Regionale valutativa GH.

ANALISI DEI PAZIENTI IN TERAPIA CON GH

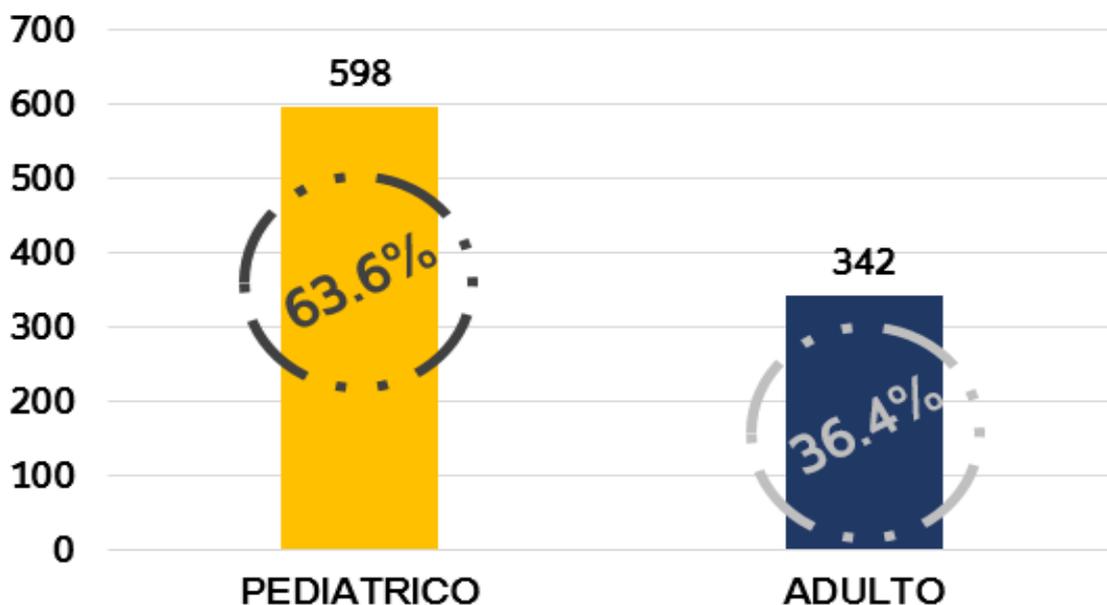
Mediante lo studio dei dati raccolti all'interno del Registro GH ci è possibile condurre analisi sul tipo di pazienti che entrano in terapia con l'ormone della crescita e quindi per quali patologie e in quale fascia d'età vengono prescritti questi trattamenti. Analizzando i dati raccolti all'interno del Sistema, dall'attivazione dell'applicativo fino al 31 dicembre 2015, relativi ai pazienti in terapia con questi farmaci, possiamo vedere che l'ormone della crescita è stato prescritto complessivamente a 940 pazienti, di cui 141 affetti da malattia rara, corrispondente al 15%, e 799 con patologia non rara, pari al 85%.



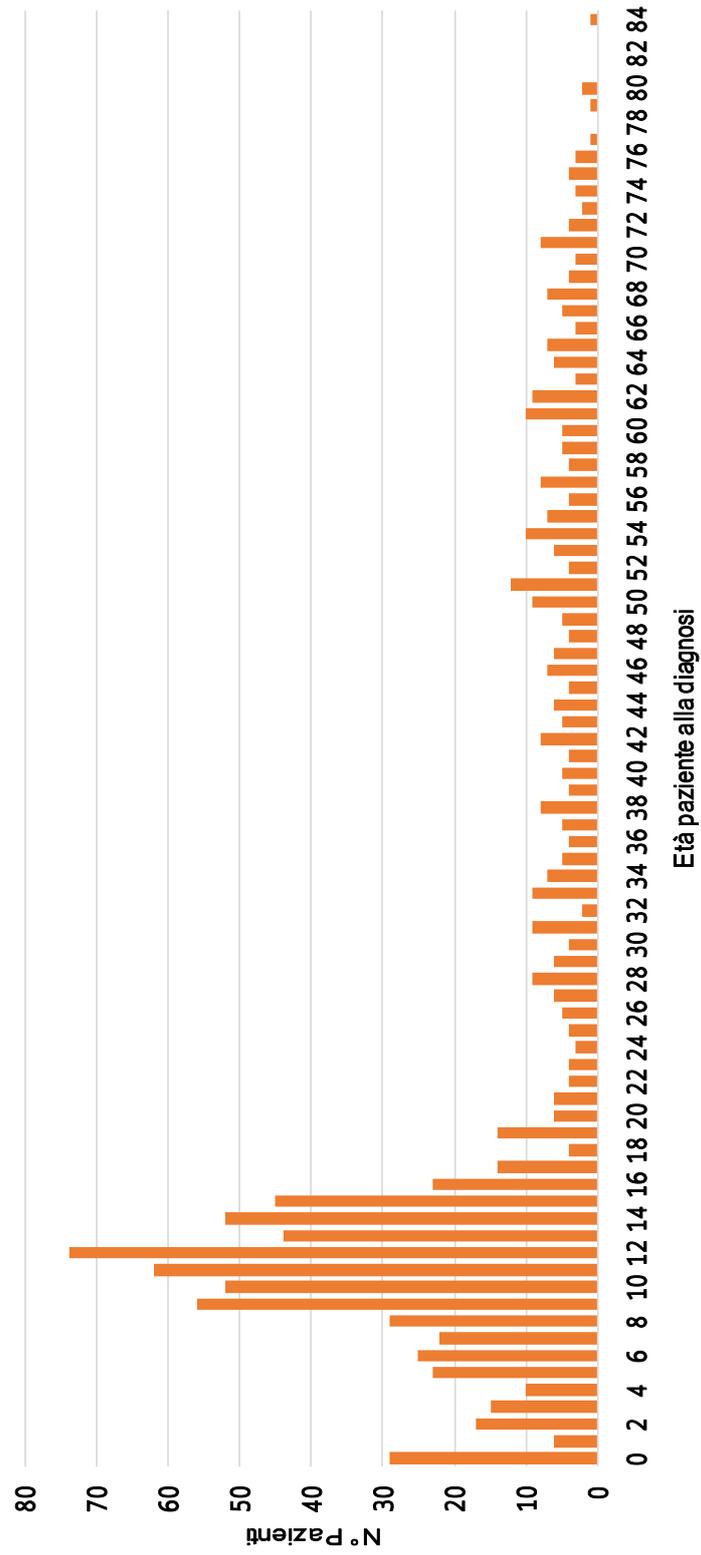
Pazienti in terapia con GH presenti all'interno del Registro, dall'avvio del Sistema al 31 dicembre 2015, distinti per patologia rara e non rara.

Come già spiegato precedentemente, il Registro GH è stato creato in interoperabilità con il Registro Malattie Rare, per cui i dati relativi alle diagnosi di malattia rara sono stati recuperati dall'apposito applicativo che risulta essere attivo dal 2001. È necessario dunque considerare sempre questa intersezione tra i due Registri, attivati in momenti diversi.

Per quanto riguarda la distribuzione dei pazienti in base alla loro età, possiamo vedere che complessivamente la maggior parte dei soggetti che hanno ricevuto la terapia con l'ormone della crescita, al momento della diagnosi, presentavano un'età compresa tra i 9 e i 15 anni (inclusi), costituendo il 41% del totale. Effettuando un raggruppamento per età comprese da 0 a 17 anni (inclusi) per l'età pediatrica, e per età comprese tra i 18 anni (inclusi) in poi per l'età adulta, possiamo notare che il 63.6% dei pazienti in terapia con GH ha avuto una diagnosi in età pediatrica e il restante 36.4% invece ha avuto una diagnosi in età adulta.



Distribuzione del numero dei pazienti distinto in pediatrico e adulto alla diagnosi.

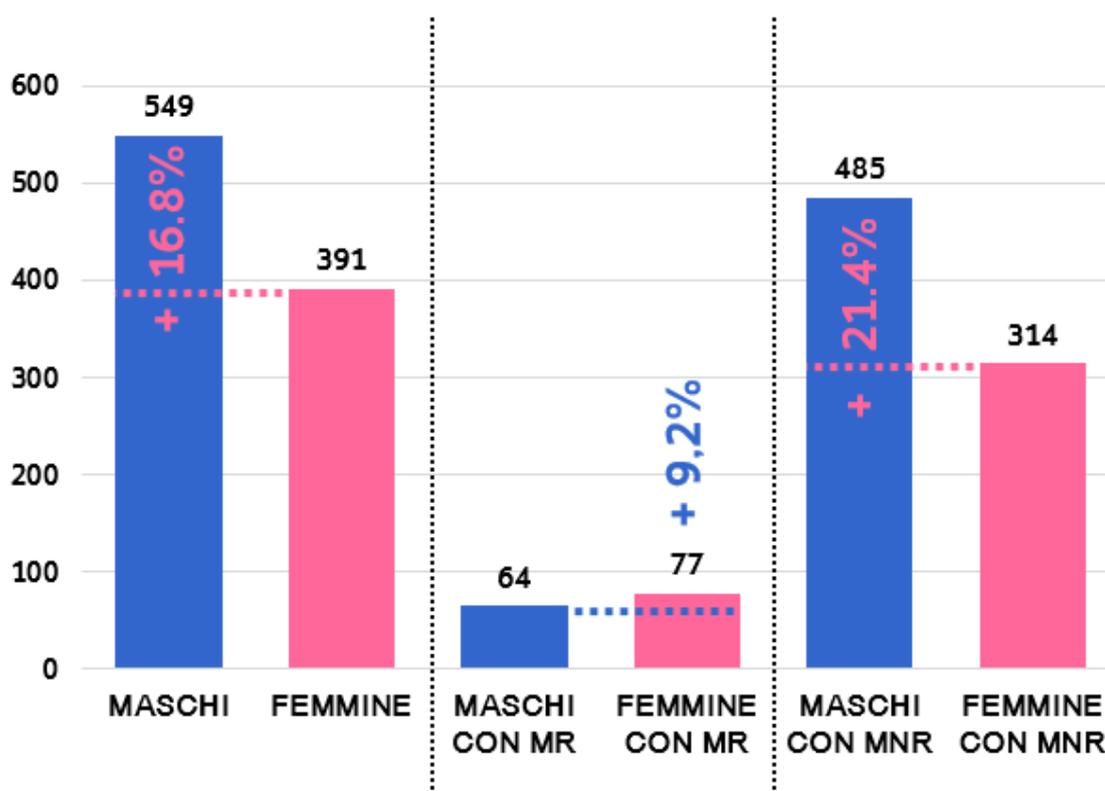


Distribuzione del numero dei pazienti distinto per la loro età alla diagnosi.

Andando a verificare invece la distribuzione di questi pazienti per il loro sesso, possiamo vedere che si distinguono in 549 pazienti di sesso maschile e 391 di sesso femminile, corrispondenti rispettivamente al 58.4% e 41.6%.

Analizzando la distribuzione del sesso dei pazienti affetti da malattia non rara si mantiene una percentuale più alta, corrispondente al 60.7%, per gli uomini, che risultano essere 485, e più bassa, pari al 39.3%, per le femmine, che risultano essere 314.

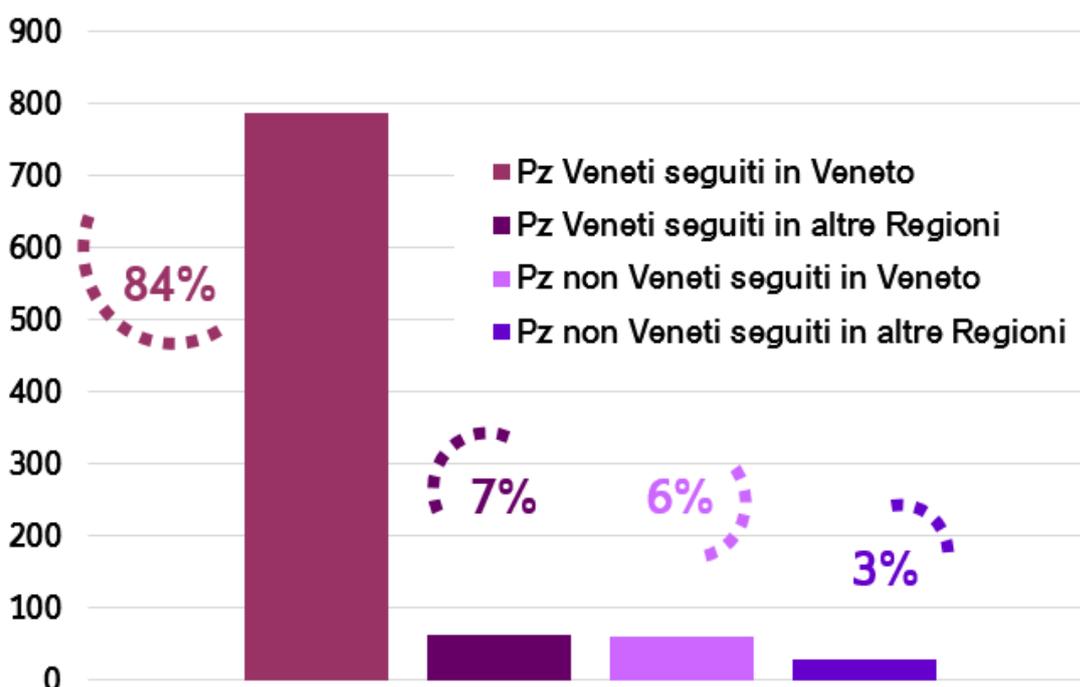
Per i pazienti con diagnosi di malattia rara invece si può notare un'inversione di tendenza con 64 pazienti di sesso maschile e 77 di sesso femminile, ovvero il 45.4% e il 54.6%. Questa inversione di tendenza probabilmente è imputabile alla Sindrome di Turner, patologia rara legata ad un'anomalia citogenetica e ad una disgenesia gonadica, che colpisce selettivamente le donne comportando l'assenza parziale o totale di un cromosoma X.



Distribuzione dei pazienti per sesso, distinti anche per malattia rara e non rara.

L'ATTIVITÀ DEI CENTRI CERTIFICATORI

Analizzando più nel dettaglio le informazioni presenti all'interno del Registro GH, è possibile distinguere i pazienti residenti nella Regione Veneto o in altre Regioni a cui è stata prescritta la terapia con l'ormone della crescita da Centri del Veneto o di altre Regioni, in modo tale da terminare quella che è l'attività dei vari Centri autorizzati alla prescrizione dell'ormone della crescita e accreditati per la diagnosi e la presa in carico dei pazienti con malattia rara. Da questa analisi i pazienti residenti in Veneto, in terapia con GH, risultano essere 850 di cui 787 seguiti nella Regione di residenza e 63 seguiti in altre Regioni d'Italia. Di questi pazienti veneti, 743 sono affetti da patologia non rara, di cui 56 sono seguiti fuori Regione, e 107 presentano una malattia rara, di cui 7 risultano essere seguiti da Centri fuori Regione.



Distribuzione e percentuale dei pazienti in terapia con l'ormone della crescita presenti all'interno del Registro GH.

Poiché, secondo quanto stabilito dalla normativa regionale, per poter aver accesso alla terapia con l'ormone della crescita in esenzione dal costo, nella regione Veneto è obbligatorio che il percorso avvenga all'interno del Registro GH, questi dati, riguardanti i pazienti in terapia con l'ormone della crescita, sono strettamente attendibili. Possiamo pertanto affermare che la fuga dei pazienti residenti in Veneto corrisponde al 7.4% del totale dei pazienti veneti in terapia con questi farmaci, di cui il 6.6% nonché la quasi totalità è affetto da una patologia non rara.

Per quanto riguarda invece le informazioni riguardo ai pazienti residenti in altre Regioni seguiti da Centri Veneti per la terapia con GH, poiché non vi è l'obbligo di prescrivere l'ormone della crescita mediante il Registro GH, tale dato non è da ritenersi del tutto affidabile, poiché lo specialista potrebbe aver redatto in cartaceo il Piano Terapeutico. Tuttavia, visto che l'utilizzo del Registro GH per la presa in carico dei pazienti permette di dimostrare l'attività del Centro, gli specialisti dei Centri veneti tendenzialmente utilizzano l'applicativo per la prescrizione del GH anche per i pazienti residenti in altre Regioni. Pertanto possiamo notare che l'attrazione nella regione Veneto corrisponde tendenzialmente a circa il 7.2%.

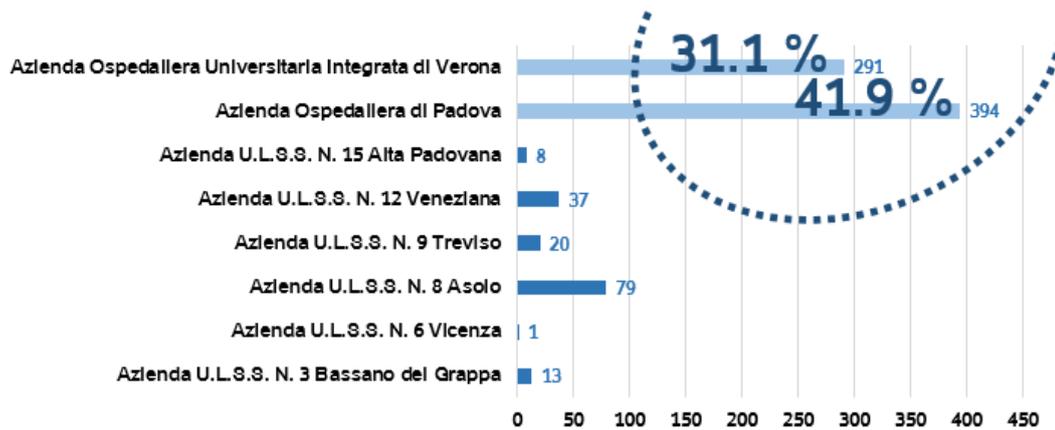
	PZ VENETI SEGUITI IN VENETO	PZ VENETI SEGUITI IN ALTRE REGIONI	PZ NON VENETI SEGUITI IN VENETO	PZ NON VENETI SEGUITI IN ALTRE REGIONI*
MALATTIA NON RARA	687	56	56	0
MALATTIA RARA	100	7	5	29
PEDIATRICO	484	55	40	19
ADULTO	303	8	21	10
MASCHIO	462	31	35	21
FEMMINA	325	32	26	8

Distribuzione e dei pazienti in terapia con l'ormone della crescita presenti all'interno del Registro GH e percentuale di attrazione e fuga.

Andando ad analizzare i Centri che hanno effettuato la diagnosi della patologia per la quale poi è stata prescritta la terapia con GH, possiamo avere un quadro di quella che è la loro attività in merito. Sono state attribuite in totale 940 diagnosi di cui 843 stabilite da Centri della Regione Veneto. Entrando più nello specifico, nella nostra Regione, la maggior parte di queste valutazioni è stata condotta dalle Aziende Ospedaliere di Padova e di Verona che rispettivamente hanno effettuato 394 e 291 diagnosi, corrispondenti al 41.9% e 31.0% del totale delle diagnosi inserite all'interno dell'applicativo dai Centri della stessa Regione.

REGIONE E CENTRO CHE HA FATTO LA DIAGNOSI	N° CERTIFICATI	% CERTIFICATI
VENETO	843	89.7 %
▪ Azienda Ospedaliera di Padova	394	41.9 %
▪ Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona	291	31.0 %
▪ Azienda ULSS n.8 Asolo	79	8.4 %
▪ Azienda ULSS n.12 Veneziana	37	3.9%
▪ Azienda ULSS n.9 Treviso	20	2.1%
▪ Azienda ULSS n.3 Bassano del Grappa	13	1.4 %
▪ Azienda ULSS n.15 Alta Padovana	8	0.9 %
▪ Azienda ULSS n.6 Vicenza	1	0.1 %
EMILIA ROMAGNA	37	4.0 %
FRIULI VENEZIA GIULIA	34	3.6 %
LIGURIA	6	0.6 %
PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO	1	0.1 %
SICILIA	1	0.1 %
TOTALE	940	100 %

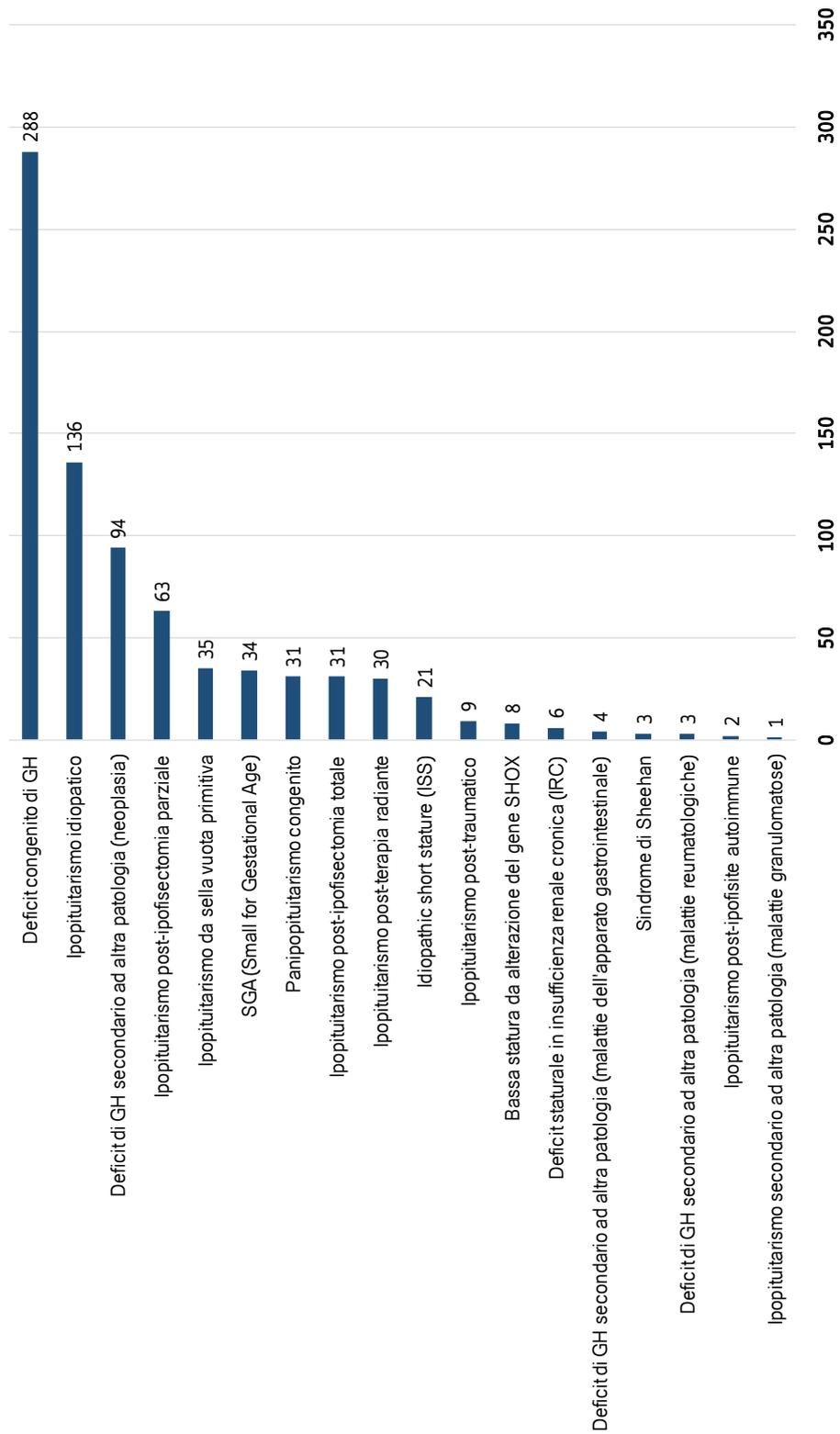
Distribuzione delle diagnosi di patologia per le quali è stato richiesto il trattamento con ormone della crescita, distinte per Regioni e per ASL.



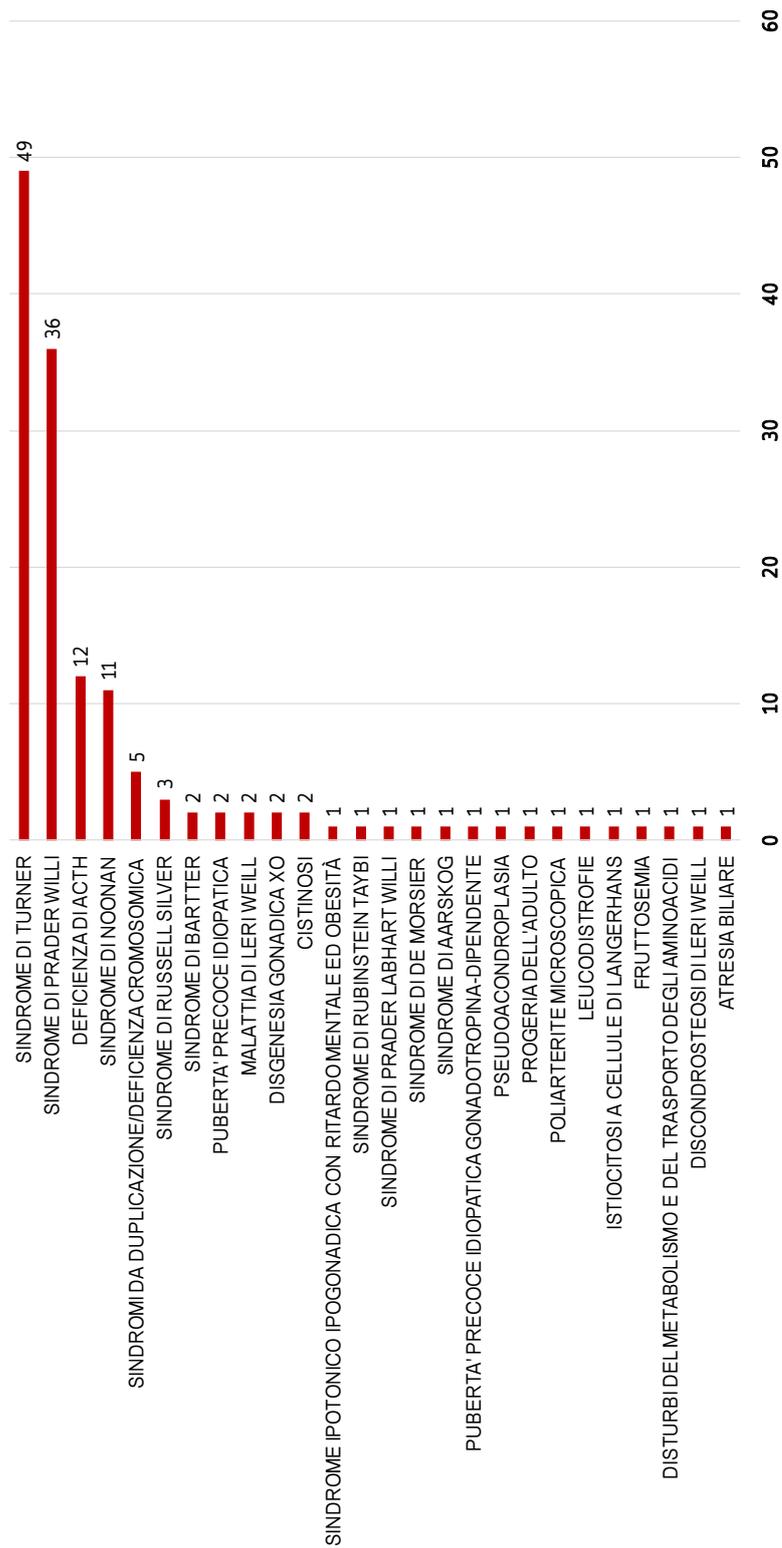
Distribuzione delle diagnosi per le quali è stato richiesto il trattamento con ormone della crescita, distinte per ASL della regione Veneto.

Analizzando invece le diagnosi che sono state effettuate si può vedere che per la maggior parte di tratta di deficit congenito di GH, con un totale di 288 diagnosi, ipopituitarismo idiopatico, che presenta 136 diagnosi e deficit di GH secondario a neoplasia, con 94 diagnosi.

Per quanto riguarda le diagnosi di malattia rare, quelle più presenti risultano essere la sindrome di Turner, con 49 diagnosi, e la sindrome di Prader-Willi, con 36 diagnosi.



Distribuzione delle diagnosi di malattia non rara effettuate, per le quali è stata prescritta la terapia con GH.



Distribuzione delle diagnosi di malattia rara effettuate, per le quali è stata prescritta la terapia con GH.

Abbiamo quindi analizzato la distribuzione per patologia, distinguendo in malattie non rare e malattie rare, per i pazienti veneti seguiti nella propria Regione di residenza, per i pazienti veneti seguiti in altre Regione e per i pazienti di altre Regioni seguiti in Veneto, in modo tale da individuare eventuali tendenze nella diagnosi di patologie per le quali è stato prescritto l'ormone della crescita.

Anche in questo caso è necessario tener presente l'intersezione tra il Registro GH e il Registro Malattie Rare e considerare che l'attivazione di questi due applicativi è avvenuta in momenti diversi. Inoltre per quanto riguarda le informazioni relative alle patologie rare, il Registro Malattie Rare permette di ottenere anche il dato relativo ai pazienti di altre Regioni d'Italia certificati e seguiti nelle proprie Regione di residenza, poiché questo Sistema Informativo è stato esportato in molte Regioni d'Italia e viene utilizzato, come in Veneto, per la certificazione, la gestione e la presa in carico globale dei pazienti affetti da malattia rara, secondo le normative regionale istituite, analoghe a quelle stabilite nella nostra Regione.

PATOLOGIA NON RARA	PAZIENTI VENETI SEGUITI IN VENETO	PAZIENTI VENETI SEGUITI IN ALTRE REGIONI	PAZIENTI DI ALTRE REGIONI SEGUITI IN VENETO	TOTALE
Deficit congenito di GH	232	32	24	288
Ipopituitarismo idiopatico	121	4	11	136
Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)	85	4	5	94
Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale	59	1	3	63
Ipopituitarismo da sella vuota primitiva	32	2	1	35
SGA (Small for Gestational Age)	30	2	2	34
Ipopituitarismo post-terapia radiante	29	0	1	30
Panipopituitarismo congenito	28	2	1	31
Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale	27	0	4	31
Idiopathic short stature (ISS)	19	1	1	21
Ipopituitarismo post-traumatico	9	0	0	9
Bassa statura da alterazione del gene SHOX	5	1	2	8
Deficit staturale in insufficienza renale cronica (IRC)	4	2	0	6
Sindrome di Sheehan	3	0	0	3
Deficit di GH secondario ad altra patologia (m. gastrointestinali)	2	2	0	4
Ipopituitarismo post-ipofisite autoimmune	1	0	1	2
Ipopituitarismo secondario ad altra patologia (m. granulomatose)	1	0	0	1
Deficit di GH secondario ad altra patologia (m. reumatologiche)	0	3	0	3
TOTALE	687	56	56	799

Distribuzione delle diagnosi di malattia non rara, suddivise per Regioni di competenza del paziente e Regioni che hanno in carico il Paziente.

PATOLOGIA RARA	PAZIENTI VENETI SEGUITI IN VENETO	PAZIENTI VENETI SEGUITI IN ALTRE REGIONI	PAZIENTI DI ALTRE REGIONI SEGUITI IN VENETO	PAZIENTI DI ALTRE REGIONI SEGUITI IN ALTRE REGIONI	TOTALE
SINDROME DI TURNER	40	4	2	3	49
SINDROME DI PRADER WILLI	25	1	2	8	36
SINDROME DI NOONAN	11	0	0	0	11
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	4	0	0	1	5
CISTINOSI	2	0	0	0	2
DISGENESIA GONADICA XO	2	0	0	0	2
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	2	0	0	0	2
SINDROME DI RUSSELL SILVER	2	1	0	0	3
ATRESIA BILIARE	1	0	0	0	1
FRUTTOSEMIA	1	0	0	0	1
ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS	1	0	0	0	1
LEUCODISTROFIE	1	0	0	0	1
PROGERIA DELL'ADULTO	1	0	0	0	1
PSEUDOACONDROPLASIA	1	0	0	0	1
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA GONADOTROPINA-DIPENDENTE	1	0	0	0	1
SINDROME DI AARSKOG	1	0	0	0	1
SINDROME DI BARTTER	1	0	0	1	2
SINDROME DI DE MORSIER	1	0	0	0	1
SINDROME DI PRADER LABHART WILLI	1	0	0	0	1
SINDROME DI RUBINSTEIN TAYBI	1	0	0	0	1
DEFICIENZA DI ACTH	0	1	0	11	12
DISCONDROSTEOSI DI LERI WEILL	0	0	0	1	1
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	0	0	0	1	1
MALATTIA DI LERI WEILL	0	0	0	2	2
POLIARTERITE MICROSCOPICA	0	0	1	0	1
SINDROME IPOTONICO IPOGONADICA CON RITARDO MENTALE ED OBESITÀ	0	0	0	1	1
TOTALE	100	7	5	29	141

Distribuzione delle diagnosi di malattia rara, suddivise per Regioni di competenza del paziente e Regioni che hanno in carico il Paziente.

Mediante l'analisi di questi dati, è possibile condurre anche degli studi di carattere epidemiologico mirati alla determinazione dell'incidenza di queste patologie che richiedono la somministrazione di ormone della crescita.

Abbiamo quindi cercato di misurare la frequenza statistica di queste patologie, valutando quanti nuovi casi compaiono mediamente ogni anno.

Ci è stato possibile condurre questo tipo di studio solamente per i pazienti affetti da malattia non rara, poiché per i pazienti con malattia rara, come da definizione stessa, il numero di nuovi casi diagnosticati ogni anno, distribuiti per le diverse ULSS della regione Veneto, risulta essere troppo basso per poter effettuare tale valutazione.

Il tasso di incidenza per le patologie non rare è stato calcolato tenendo conto dei dati raccolti negli anni 2014 e 2015, ovvero dall'entrata a regime del Registro GH, distinguendolo tra le diverse ULSS in cui risulta suddiviso il territorio regionale.

ULSS	TASSO x 100.000	
	2014	2015
ULSS 1 - BELLUNO	7,17	0,00
ULSS 2 - FELTRE	9,54	4,77
ULSS 3 - BASSANO DEL GRAPPA	6,68	10,57
ULSS 4 - ALTO VICENTINO	1,60	12,29
ULSS 5 - OVEST VICENTINO	7,76	8,87
ULSS 6 - VICENZA	6,60	5,66
ULSS 7 - PIEVE DI SOLIGO	13,85	2,77
ULSS 8 - ASOLO	11,61	5,60
ULSS 9 - TREVISO	13,02	5,54
ULSS 10 - VENETO ORIENTALE	3,27	3,27
ULSS 12 - VENEZIANA	5,71	3,36
ULSS 13 - MIRANO	7,45	3,72
ULSS 14 - CHIOGGIA	8,89	10,37
ULSS 15 - ALTA PADOVANA	9,00	3,91
ULSS 16 - PADOVA	10,91	4,12
ULSS 17 - ESTE	7,07	5,98
ULSS 18 - ROVIGO	3,50	3,50
ULSS 19 - ADRIA	6,79	2,71
ULSS 20 - VERONA	5,69	17,31
ULSS 21 - LEGNAGO	3,92	8,96
ULSS 22 - BUSSOLENGO	6,21	18,98
Totale	7,78	7,23

Tasso di incidenza per 100.000 abitanti, distinto per ULSS, per diagnosi di malattia non rara.

Abbiamo anche analizzato i dati relativi alla distribuzione delle diagnosi effettuate dai Centri sia della regione Veneto che delle altre Regioni, distinguendo per patologia non rara e rara e per età pediatrica e adulta. Dall'elaborazione di questi dati risultano distinguersi, per i Centri veneti, l'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona presentando il maggior numero (199) di diagnosi effettuate in età pediatrica per il deficit congenito di GH e , per quanto riguarda la diagnosi di malattia rara, l'Azienda Ospedaliera di Padova con maggior numero di diagnosi, sempre in età pediatrica, per la Sindrome di Prader-Willi (24 certificati) e la Sindrome di Turner (28 certificati). Delle altre Regioni invece, viene a distinguersi il Friuli Venezia Giulia con il più alto numero di diagnosi (17) per pazienti in età pediatrica con deficit congenito di GH.

CENTRO CERTIFICATORE		MALATTIA		Ped	Adu	Totale	
U.L.S.S. N. 3 Bassano del Grappa - Ospedale San Bassiano - U.O. Medicina interna		Deficit congenito di GH			1	1	
		Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)			7	7	
		Ipopituitarismo da sella vuota primitiva			4	4	
		Ipopituitarismo idiopatico			1	1	
	U.L.S.S. N. 8 Asolo - P.O. Castelfranco Veneto - U.O. Medicina interna		Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)			3	3
			Ipopituitarismo da sella vuota primitiva			1	1
			Ipopituitarismo idiopatico			4	4
			Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale			6	6
			Ipopituitarismo post-terapia radiante			4	4
			Ipopituitarismo post-traumatico			1	1
			Panipopituitarismo congenito			3	3
			Sindrome di Sheehan			1	1
	U.L.S.S. N. 8 Asolo - P.O. Montebelluna - U.O. Medicina interna		Deficit congenito di GH			1	1
			Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)			9	9
			Ipopituitarismo idiopatico			1	1
			Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale		1	24	25
			Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale			5	5
			Ipopituitarismo post-ipofisite autoimmune			1	1
			Ipopituitarismo post-terapia radiante			9	9
			Ipopituitarismo post-traumatico			3	3
			Panipopituitarismo congenito			2	2
			Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)			4	4
	U.L.S.S. N. 9 Treviso - P.O. Oderzo - U.O. Medicina		Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale			1	1
			Panipopituitarismo congenito			1	1
			Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)			3	3
		Ipopituitarismo da sella vuota primitiva			2	2	
		Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale			1	1	
		Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale			2	2	
		Deficit congenito di GH			15	15	
		Idiopathic short stature (ISS)			5	5	
		Ipopituitarismo da sella vuota primitiva			4	4	
		Ipopituitarismo idiopatico			4	4	
U.L.S.S. N. 12 Veneziana - P.O. Mestre - U.O. Pediatria		Panipopituitarismo congenito			2	2	
		SGA (Small for Gestational Age)			7	7	
		Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)			3	3	
		Ipopituitarismo da sella vuota primitiva			2	2	
		Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale			1	1	
		Ipopituitarismo post-terapia radiante			1	1	
		Panipopituitarismo congenito			1	1	
		Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)			24	24	
		Ipopituitarismo da sella vuota primitiva			6	6	
		Ipopituitarismo idiopatico			15	15	
U.L.S.S. N. 15 Alta Padovana - P.O. Cittadella - U.O. Medicina interna		Panipopituitarismo congenito			2	2	
		Bassa statura da alterazione del gene SHOX			1	1	
		Deficit congenito di GH			20	20	
		Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)			14	14	
		Deficit staturale in insufficienza renale cronica (IRC)			4	4	
		Idiopathic short stature (ISS)			14	14	
		Ipopituitarismo da sella vuota primitiva			1	1	
		Ipopituitarismo idiopatico			73	73	
		Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale			1	1	
		Ipopituitarismo post-ipofisite autoimmune			1	1	
Azienda Ospedaliera di Padova - Area omogenea di medicina interna		Panipopituitarismo congenito			10	10	
		SGA (Small for Gestational Age)			19	19	

MALATTIA NON RARA

CENTRO CERTIFICATORE		MALATTIA		Ped	Agu	Totale
Azienda Ospedaliera di Padova - U.O. Clinica Medica III*	Deficit congenito di GH				5	5
	Deficit di GH secondario ad altra patologia (malattie dell'apparato gastrointestinale)				1	1
	Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)				12	12
	Ipopituitarismo da sella vuota primitiva				5	5
	Ipopituitarismo idiopatico			2	10	12
	Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale				1	1
	Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale				1	1
	Ipopituitarismo post-terapia radiante				1	1
	Ipopituitarismo secondario ad altra patologia (malattie granulomatose)				1	1
	Panipopituitarismo congenito				1	1
Azienda Ospedaliera di Padova - U.O. Endocrinologia	Deficit congenito di GH				7	7
	Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)				2	2
	Ipopituitarismo da sella vuota primitiva				3	3
	Ipopituitarismo idiopatico			2	4	6
	Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale				21	21
	Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale			1	8	9
	Ipopituitarismo post-terapia radiante				13	13
	Ipopituitarismo post-traumatico				2	2
	Panipopituitarismo congenito				2	2
	Sindrome di Sheehan				1	1
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - U.O. Endocrinologia e Malattie del Metabolismo	Deficit congenito di GH				1	1
	Ipopituitarismo idiopatico				1	1
	Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale				1	1
	Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale				2	2
	Ipopituitarismo post-terapia radiante				1	1
	Panipopituitarismo congenito				1	1
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - U.O. Medicina generale ad indirizzo endocrinologico	Deficit congenito di GH				5	5
	Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)				4	4
	Ipopituitarismo da sella vuota primitiva				2	2
	Ipopituitarismo idiopatico			1	12	13
	Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale				5	5
	Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale				9	9
	Ipopituitarismo post-terapia radiante				1	1
	Panipopituitarismo congenito				3	3
	Sindrome di Sheehan				1	1
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - U.O. Clinica Pediatrica	Bassa statura da alterazione del gene SHOX			6	6	6
	Deficit congenito di GH			199	2	201
	Deficit di GH secondario ad altra patologia (malattie dell'apparato gastrointestinale)			1	1	1
	Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)			3	3	3
	Idiopathic short stature (ISS)			1	1	1
	Panipopituitarismo congenito			1	1	1
	SGA (Small for Gestational Age)			6	6	6
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - U.O. Medicina Interna D	Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)				1	1
	Ipopituitarismo da sella vuota primitiva				3	3
	Ipopituitarismo idiopatico				1	1
	Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale				1	1
	Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale				1	1
	Ipopituitarismo post-terapia radiante				1	1
	Ipopituitarismo post-traumatico				2	2

MALATTIA NON RARA

Distribuzione delle diagnosi di malattia non rara effettuate dai Centri del Veneto.

CENTRO CERTIFICATORE		MALATTIA	Ped	Adu	Totale
MALATTIA RARA	U.L.S.S. N. 6 Vicenza - P.O. Vicenza - Pediatria	SINDROME DI TURNER	1		1
	U.L.S.S. N. 9 Treviso - P.O. Treviso - U.O. Pediatria e Patologia neonatale	SINDROME DI NOONAN	1		1
		SINDROME DI PRADER LABHART WILLI	1		1
		SINDROME DI PRADER WILLI	2		2
	U.L.S.S. N. 9 Treviso - P.O. Treviso - U.O. Chirurgia Pediatrica	SINDROME DI AARSKOG	1		1
	U.L.S.S. N. 9 Treviso - P.O. Treviso - U.O. Genetica Medica	SINDROME DI TURNER	1		1
	Azienda Ospedaliera di Padova - Centro Regionale per le Malattie Metaboliche Ereditarie	FRUTTOSEMIA	1		1
	Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento di Pediatria	ATRESIA BILIARE	1		1
		DISGENESIA GONADICA XO	2		2
		ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS	1		1
		LEUCODISTROFIE	1		1
		POLIARTERITE MICROSCOPICA	1		1
		PROGERIA DELL'ADULTO	1		1
		PSEUDOACONDROPLASIA	1		1
		PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	1		1
		PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA GONADOTROPINA-DIPENDEN	1		1
		SINDROME DI BARTTER	1		1
		SINDROME DI DE MORSIER	1		1
		SINDROME DI NOONAN	10		10
		SINDROME DI PRADER WILLI	24		24
		SINDROME DI RUBINSTEIN TAYBI	1		1
		SINDROME DI RUSSELL SILVER	2		2
		SINDROME DI TURNER	28		28
		SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	4		4
	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - U.O. Clinica Pediatrica	SINDROME DI TURNER	11		11
	Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - U.O. Neuropsichiatria Infantile	SINDROME DI PRADER WILLI	1		1

Distribuzione delle diagnosi di malattia rara effettuate dai Centri del Veneto.

REGIONE CENTRO CERTIFICATORE	MALATTIA	Ped	Adulto	Totale	
MALATTIA RARA	Lombardia	Bassa statura da alterazione del gene SHOX	1		1
		Deficit congenito di GH	6	1	7
		Deficit di GH secondario ad altra patologia (malattie dell'apparato gastrointestinale)	1		1
		Deficit di GH secondario ad altra patologia (malattie reumatologiche)	3		3
		Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)	2		2
		Deficit staturale in insufficienza renale cronica (IRC)	1		1
		Idiopathic short stature (ISS)	1		1
		Panipituitarismo congenito		1	1
	Friuli Venezia Giulia	Deficit congenito di GH	17		17
		Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)	1	1	2
		Deficit staturale in insufficienza renale cronica (IRC)	1		1
		Ipopituitarismo da sella vuota primitiva	1		1
		Ipopituitarismo idiopatico	4	1	5
		SGA (Small for Gestational Age)	1		1
	Liguria	Deficit congenito di GH	2		2
		Ipopituitarismo da sella vuota primitiva		1	1
		Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale		1	1
	Panipituitarismo congenito		1	1	
	SGA (Small for Gestational Age)	1		1	
Emilia-Romagna	Deficit congenito di GH	5		5	
	Deficit di GH secondario ad altra patologia (malattie dell'apparato gastrointestinale)		1	1	
Sicilia	Deficit congenito di GH	1		1	

Distribuzione delle diagnosi di malattia non rara effettuate dai Centri di altre Regioni.

REGIONE CENTRO CERTIFICATORE	MALATTIA	Ped	Adulto	Totale	
MALATTIA RARA	Lombardia	SINDROME DI PRADER WILLI	1		1
	Provincia Autonoma di Bolzano	SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	1		1
	Friuli Venezia Giulia	CISTINOSI	2		2
		SINDROME DI RUSSELL SILVER	1		1
		SINDROME DI TURNER	4		4
	Emilia-Romagna	DEFICIENZA DI ACTH	1	11	12
		DISCONDROSTEOSI DI LERI WEILL	1		1
		DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	1		1
		MALATTIA DI LERI WEILL	2		2
		PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	1		1
		SINDROME DI BARTTER	1		1
		SINDROME DI PRADER WILLI	8		8
		SINDROME DI TURNER	4		4
		SINDROME IPOTONICO IPOGONADICA CON RITADRO MENTALE ED OBESITÀ	1		1

Distribuzione delle diagnosi di malattia rara effettuate dai Centri di altre Regioni.

Infine abbiamo cercato di individuare quali siano i Centri della regione Veneto a presentare una maggior attrazione di pazienti residenti in altre Regioni e viceversa quali siano le Regioni ad attrarre più pazienti veneti.

Per l'età pediatrica il maggior numero di pazienti residenti in altre Regioni viene attratto dall'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, la cui Unità Operativa di Clinica Pediatrica ha effettuato diagnosi a 25 pazienti, per la maggior parte (15) residenti in Lombardia. Per l'età adulta invece è l'unità operativa di Medicina Generale, dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, ad aver effettuato 8 diagnosi a pazienti non residenti nella propria Regione, di cui 6 residenti nella Provincia Autonoma di Trento.

Le fughe dei pazienti Veneti in altre Regioni d'Italia, avvengono maggiormente per i residenti dell'ULSS 9 (Treviso) che registrano una perdita di 11 pazienti in età pediatrica, di cui 10 si sono rivolti a Centri del Friuli Venezia Giulia.

ANALISI DELLE PRESCRIZIONI DI GH

Dopo aver effettuato l'analisi dei pazienti in terapia con l'ormone della crescita e dell'attività dei Centri autorizzati alla prescrizione di questi trattamenti e dei Centri accreditati per la certificazione e la cura dei pazienti con malattia rara, abbiamo analizzato le prescrizioni inserite nel Registro GH.

Complessivamente, al 31 dicembre 2015, risultano esserci 1973 Piani Terapeutici Personalizzati (PTP) con prescrizioni di ormone della crescita, di cui 1449 per pazienti con patologia non rara e 524 per patologia rara, corrispondenti rispettivamente al 73.4% e al 26.6%. Analizzando la distribuzione dei PTP in base all'età del paziente al momento della prescrizione, ci sono 1363 PTP con prescrizioni di GH per pazienti in età pediatrica, ovvero il 69.1%, e 610 per pazienti in età adulta, ovvero il restante 30.9%. Infine la distribuzione dei Piani Terapeutici in base al sesso del paziente evidenzia che vi sono 1128 prescrizioni di GH per pazienti di sesso maschile e 845 per pazienti di sesso femminile, equivalenti al 57.2% e 42.8%.

	PTP PER PZ VENETI SEGUITI IN VENETO	PTP PER PZ VENETI SEGUITI IN ALTRE REGIONI	PTP PER PZ NON VENETI SEGUITI IN VENETO	PTP PER PZ NON VENETI SEGUITI IN ALTRE REGIONI*
MALATTIA NON RARA	1.263	94	92	0
MALATTIA RARA	403	13	24	84
PEDIATRICO	1.128	97	81	57
ADULTO	538	10	35	27
MASCHIO	960	55	65	48
FEMMINA	706	52	51	36

Distribuzione e dei pazienti in terapia con l'ormone della crescita presenti all'interno del Registro GH e percentuale di attrazione e fuga.

Analizzando più nel dettaglio il numero di Piani Terapeutici Personalizzati con prescrizione di GH, distribuiti in base alla patologia del paziente, possiamo notare che questi risultano coerenti con il numero delle diagnosi ma che in proporzione per i pazienti con patologia rara il numero di PTP per paziente si presenta maggiore rispetto al numero di PTP per pazienti con una patologia non rara.

Questa differenza è comprensibile considerando che il paziente affetto da una malattia rara spesso si trova a dover affrontare una realtà molto complessa, che richiede l'impiego di multiterapie che a loro volta necessitano di controlli costanti e frequenti per l'aggiustamento dei prodotti prescritti e/o dei dosaggi indicati, o addirittura la sostituzione di alcuni farmaci laddove non vi sia un miglioramento delle condizioni di salute del paziente o si presenti un'interazione del farmaco con gli altri trattamenti prescritti.

PATOLOGIA NON RARA	N° PTP
Deficit congenito di GH	421
Ipopituitarismo idiopatico	302
Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)	189
Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale	112
SGA (Small for Gestational Age)	82
Panipopituitarismo congenito	78
Ipopituitarismo da sella vuota primitiva	62
Idiopathic short stature (ISS)	54
Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale	50
Ipopituitarismo post-terapia radiante	42
Bassa statura da alterazione del gene SHOX	13
Ipopituitarismo post-traumatico	13
Deficit staturale in insufficienza renale cronica (IRC)	10
Deficit di GH secondario ad altra patologia (malattie dell'apparato gastrointestinale)	7
Deficit di GH secondario ad altra patologia (malattie reumatologiche)	5
Sindrome di Sheehan	4
Ipopituitarismo post-ipofisite autoimmune	3
Ipopituitarismo secondario ad altra patologia (malattie granulomatose)	2

Distribuzione del numero di Piani Terapeutici prescritti in relazione alla diagnosi di malattia non rara del paziente.

PATOLOGIA RARA	N° PTP
SINDROME DI PRADER WILLI	165
SINDROME DI TURNER	163
SINDROME DI NOONAN	39
DEFICIENZA DI ACTH	29
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	20
CISTINOSI	16
SINDROME DI RUSSELL SILVER	12
SINDROME DI BARTTER	9
SINDROME DI DE MORSIER	8
SINDROME IPOTONICO IPOGONADICA CON RITADRO MENTALE ED OBESITÀ	8
DISGENESIA GONADICA XO	7
LEUCODISTROFIE	7
ATRESIA BILIARE	7
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA	6
POLIARTERITE MICROSCOPICA	4
PROGERIA DELL'ADULTO	4
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA GONADOTROPINA-DIPENDENTE	4
MALATTIA DI LERI WEILL	3
SINDROME DI PRADER LABHART WILLI	3
SINDROME DI RUBINSTEIN TAYBI	3
ISTIOCITOSI A CELLULE DI LANGERHANS	2
DISCONDROSTEOSI DI LERI WEILL	1
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMINOACIDI	1
FRUTTOSEMIA	1
PSEUDOACONDROPLASIA	1
SINDROME DI AARSKOG	1

Distribuzione del numero di Piani Terapeutici prescritti in relazione alla diagnosi di malattia non rara del paziente.

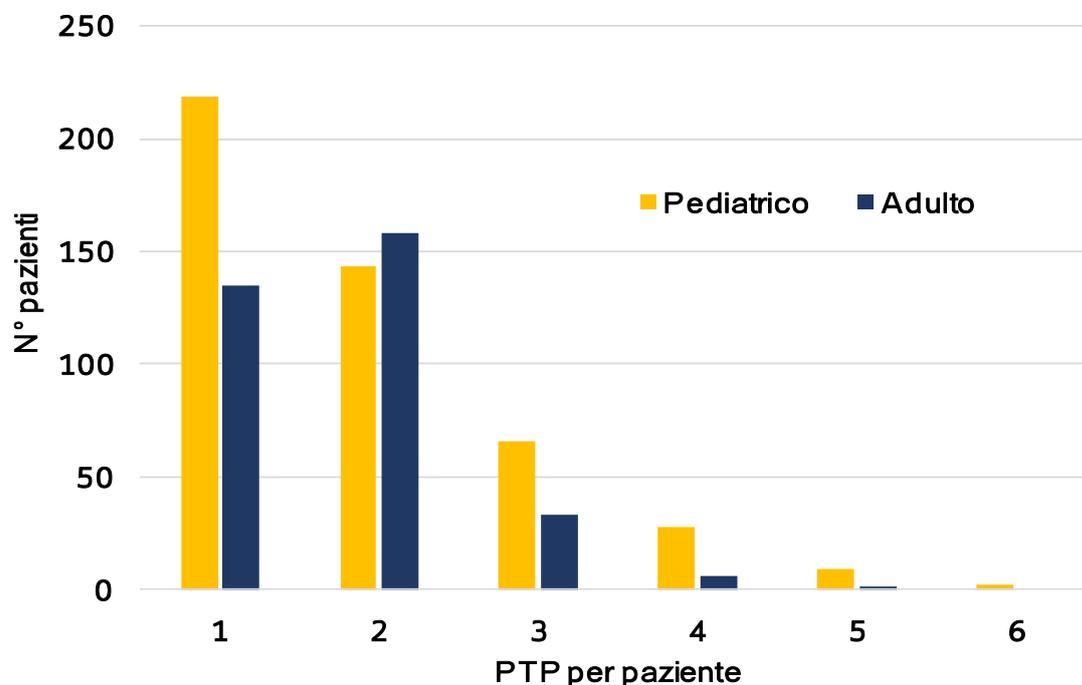
Successivamente abbiamo analizzato la distribuzione del numero di Piani Terapeutici per paziente, distinguendo tra patologie non rare e rare, e l'età pediatrica o adulta del paziente.

In base a questa analisi il numero dei pazienti risulta essere 943, e quindi non concordante con quanto affermato precedentemente nell'analisi dei pazienti in terapia con l'ormone della crescita, poiché i soggetti in trattamento risultavano essere 940. Il motivo di questa discordanza dei dati è dovuto al fatto che 3 pazienti hanno avuto una diagnosi e un PTP che sono stati successivamente annullati, e per questo motivo i dati relativi a questi pazienti non sono stati presi in considerazione per questa valutazione. Inoltre 6 pazienti, che sono stati presi in considerazione, hanno avuto invece prescrizioni di GH sia in età pediatrica che in età adulta e quindi nel

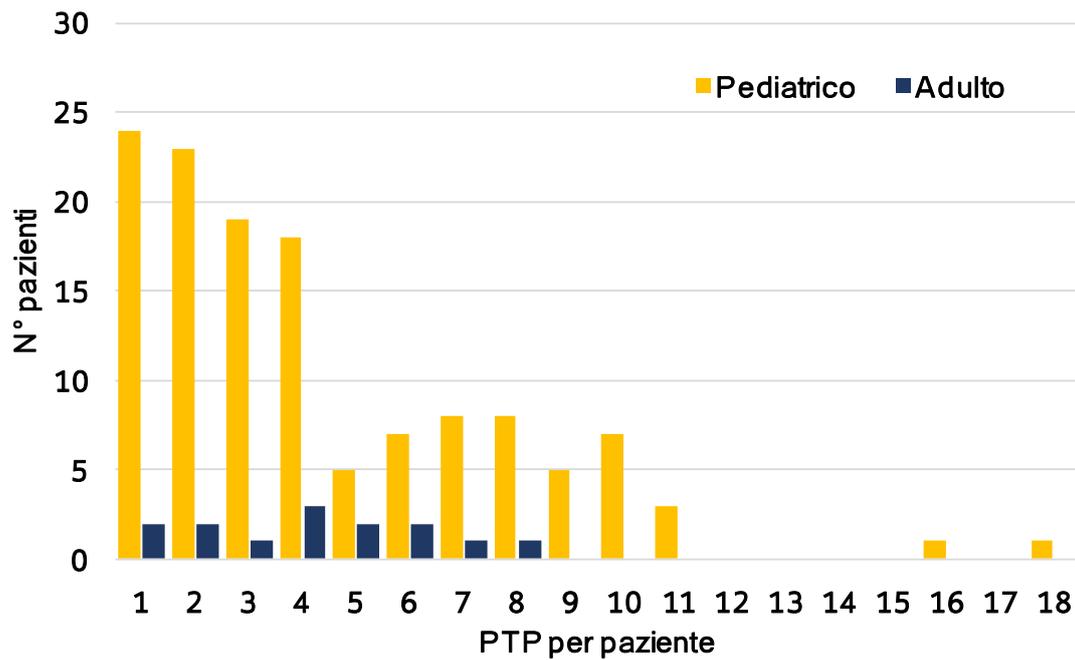
conteggio svolto risultano presenti sia tra i pazienti in età pediatrica sia tra i quelli in età adulta.

N° PTP	MALATTIA NON RARA			MALATTIA RARA			TOT
	Pediatrico	Adulto	Totale	Pediatrico	Adulto	Totale	
1	219	135	354	24	2	26	380
2	143	158	301	23	2	25	326
3	66	33	99	19	1	20	119
4	28	6	34	18	3	21	55
5	9	1	10	5	2	7	17
6	2		2	7	2	9	11
7				8	1	9	9
8				8	1	9	9
9				5		5	5
10				7		7	7
11				3		3	3
16				1		1	1
18				1		1	1
TOT	467	333	800	129	14	143	943

Distribuzione del numero di Piani Terapeutici per paziente, distinto per patologia non rara, rara e per età pediatrica e adulta.

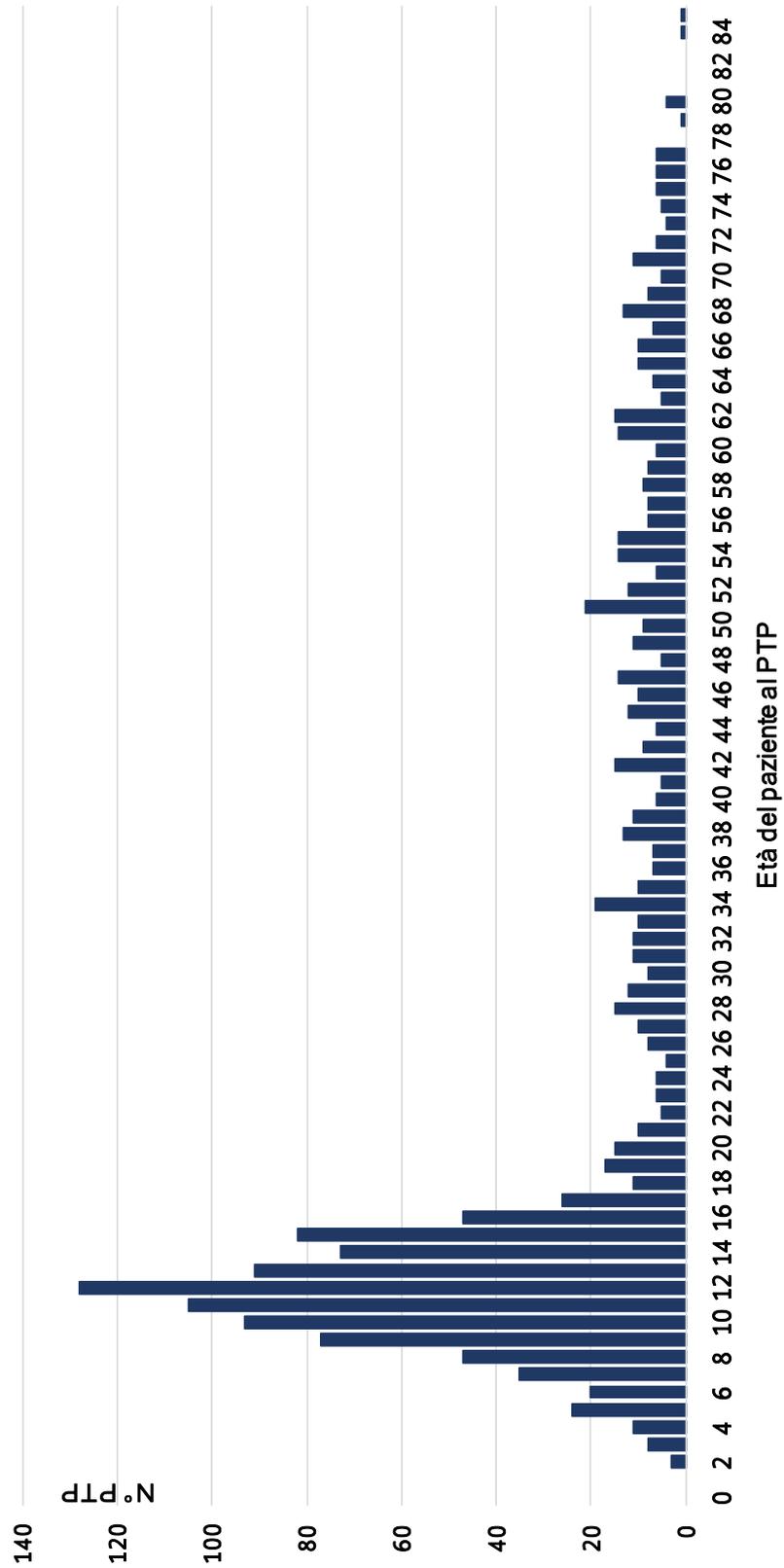


Distribuzione del numero di Piani Terapeutici per paziente affetto da patologia non rara distinto per età pediatrica e adulta.



Distribuzione del numero di Piani Terapeutici per paziente affetto da malattia rara, distinto per età pediatrica e adulta.

Abbiamo valutato la distribuzione delle età dei pazienti al momento della prescrizione della terapia con ormone della crescita, riscontrando un andamento analogo a quello evidenziato dall'analisi della distribuzione delle età dei pazienti al momento della diagnosi.



Distribuzione dell'età del paziente con malattia non rara al momento della prescrizione.



Distribuzione dell'età del paziente con malattia non rara al momento della prescrizione.

Dopo aver effettuato lo studio delle prescrizioni in relazione alla patologia del paziente, siamo entrati nello specifico dei prodotti prescritti in modo tale da verificare la tendenza nella pratica clinica relativa all'impiego di questi farmaci. Complessivamente la specialità maggiormente prescritta risulta essere Humatrope®, coprendo il 23.1% del totale, seguito dal prodotto Genotropin® Mini, scelto dagli specialisti nel 19.7% dei casi e da Norditropin® presente per il 16%. Il farmaco biosimilare Omnitrope® risulta collocarsi al quarto posto, coprendo una fetta delle prescrizioni pari al 13.8%.

Se si considera che, oltre al biosimilare Omnitrope®, sia Humatrope®, sia Nutropinaq® presentano un costo inferiore ai 20€/mg, come richiesto da disposizioni regionali, la scelta di questi prodotti corrisponde al 49.1% del totale prescritto.

PRODOTTO PRESCRITTO	N° PRESCRIZIONI	PERCENTUALE
HUMATROPE	455	23,1%
GENOTROPIN MINI	388	19,7%
NORDITROPIN	322	16,3%
OMNITROPE	273	13,8%
NUTROPINAQ	240	12,2%
SAIZEN	150	7,6%
GENOTROPIN	75	3,8%
ZOMACTON	70	3,5%
TOTALE	1973	100,0%

Numero e percentuale di specialità e biosimilare prescritti

Scendendo più nel dettaglio abbiamo distinto ulteriormente le specialità e il biosimilare prescritti in base al sesso del paziente e all'età pediatrica o adulta, così da poter riscontrare eventuali influenze dovute al genere o all'età del paziente nella scelta del prodotto da somministrare da parte dello specialista. Abbiamo in questo modo riscontrato una prevalenza di impiego di Norditropin® nelle pazienti di sesso femminile, di Humatrope® nei pazienti in età adulta e di Genotropin® Mini e Norditropin® in età pediatrica.

Non sono presenti prescrizioni di Zomacton® in età adulta poiché è indicato solo per l'età pediatrica.

PRODOTTO	MASCHI			FEMMINE			TOTALE
	PEDIATRICI	ADULTI	TOTALE	PEDIATRICI	ADULTI	TOTALE	
GENOTROPIN MINI	145	88	233	126	29	155	388
GENOTROPIN	32	12	44	15	16	31	75
HUMATROPE	129	147	276	103	76	179	455
NORDITROPIN	117	38	155	139	28	167	322
NUTROPINAQ	100	42	142	58	40	98	240
OMNITROPE	115	54	169	74	30	104	273
SAIZEN	68	5	73	72	5	77	150
ZOMACTON	36	0	36	34	0	34	70
TOTALE	742	386	1128	621	224	845	1973

Distribuzione delle specialità e del biosimilare distinte per il sesso e l'età del paziente.

Successivamente abbiamo verificato la distribuzione delle prescrizioni che rispettano i parametri stabiliti dalla nota AIFA n.39 e delle prescrizioni che richiedono la valutazione della Commissione regionale per poter erogare il trattamento prescritto al paziente.

È così emerso che in 1408 Piani Terapeutici Personalizzati l'ormone della crescita è stato prescritto rispettando le condizioni definite dalla nota AIFA n.39, mentre per 140 PTP è stata richiesta l'autorizzazione alla Commissione regionale appositamente preposta. Nei rimanenti 425 casi, l'ormone della crescita è stato prescritto, prima dell'avvio del Registro GH, a pazienti con malattia rara mediante il Registro Malattie Rare, inserendo questi prodotti nelle sezioni del PTP predisposto in questo Registro, per le quali ad oggi non ci è possibile determinare se vi è stata o no una richiesta di autorizzazione al trattamento.

Osservando le prescrizioni che non rispettano i parametri stabiliti dalla nota AIFA n.39 è possibile notare che i prodotti maggiormente prescritti sono tendenzialmente Nutropinaq®, Humatrope®, e Omnitrope®, ovvero le specialità che presentano un costo inferiore a 20/mg, mentre il Genotropin® Mini, che nel totale delle prescrizioni risulta essere il secondo farmaco più prescritto, nelle prescrizioni fuori Nota si colloca tra le specialità meno scelte dagli specialisti.

PRODOTTO	PRESCRIZIONI SECONDO NOTA	PRESCRIZIONI FUORI NOTA	PRESCRIZIONI IN ALTRE SEZIONI DEL PTP MR*	Totale complessivo
HUMATROPE	370	33	52	455
GENOTROPIN MINI	207	7	174	388
NORDITROPIN	210	22	90	322
OMNITROPE	208	31	34	273
NUTROPINAQ	168	35	37	240
SAIZEN	122	6	22	150
GENOTROPIN	66	0	9	75
ZOMACTON	57	6	7	70
Totale complessivo	1408	140	425	1973

*Distribuzione dei prodotti prescritti distinto per prescrizioni che rispettano i parametri stabiliti dalla nota AIFA n.39 e prescrizioni che hanno richiesto la valutazione della Commissione. *Dati raccolti dal Registro Malattie Rare.*

Per tutte le prescrizioni di ormone della crescita, è stata osservata anche la correlazione tra il prodotto scelto dallo specialista e la patologia sia non rara sia rara del paziente per il quale è stato prescritto il farmaco, distinguendo ancora una volta le prescrizioni secondo Nota da quelle fuori Nota. Per quest'ultime è stata anche valutata la distribuzione delle specialità e del biosimilare prescritti, in base ai Centri autorizzati alla prescrizione di ormone della crescita che hanno redatto i Piani Terapeutici Personalizzati.

Infine abbiamo analizzato i dosaggi prescritti distinguendo per il prodotto scelto dallo specialista e per la fascia d'età pediatrica e adulta, come riportato da scheda tecnica di questi farmaci.

Tra i Piani Terapeutici Personalizzati in richiesta di autorizzazione alla Commissione, il sovradosaggio del farmaco è presente solo in 8 casi, rispettivamente per 5 pazienti in età pediatrica e 3 in età adulta.

Laddove le prescrizioni di ormone della crescita risalgono a prima dell'attivazione del Registro GH, non siamo riusciti a recuperare il dato relativo al dosaggio indicato dal medico, poiché nelle informazioni relative raccolte dal Registro Malattie Rare questo dato veniva indicato in modo non standardizzato.

PATOLOGIA	PRODOTTO PRESCRITTO										Totale complessivo
	GENOTROPIN MINI	GENOTROPIN	HUMATROPE	NORDITROPIN	NUTROPINAQ	OMNITROPE	SAIZEN	ZOMACTON			
Deficit congenito di GH	19	11	91	64	42	67	81	46			421
Ipopituitarismo idiopatico	30	9	99	52	54	45	9	4			302
Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)	19	5	49	31	21	26	8				189
Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale	15	11	54	10	11	11					112
SGA (Small for Gestational Age)	6	4	23	14	10	19	6				82
Panipopituitarismo congenito	26	6	15	11	3	7	10				78
Ipopituitarismo da sella vuota primitiva	13	6	12	7	17	11	1	1			62
Idiopatiche short stature (ISS)	4	6	4	7	21	4		1			54
Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale	4	6	15	8	6	7	4				50
Ipopituitarismo post-terapia radiante	5	3	17	5	4	6	2				42
Bassa statura da alterazione del gene SHOX			13								13
Ipopituitarismo post-traumatico	6	1	1		2	3					10
Deficit staturale in insufficienza renale cronica (IRC)	5		1		2	4					7
Deficit di GH secondario ad altra patologia (malattie dell'apparato gastroenterostinale)	1			2							2
Deficit di GH secondario ad altra patologia (malattie reumatologiche)	2						1	2			5
Sindrome di Sheehan			2								2
Ipopituitarismo post-ipofisite autoimmune	3										3
Ipopituitarismo secondario ad altra patologia (malattie granulomatose)					2						2
totale	184	62	396	206	195	229	124	53			1449
PATOLOGIA	PRODOTTO PRESCRITTO										Totale complessivo
	GENOTROPIN MINI	GENOTROPIN	HUMATROPE	NORDITROPIN	NUTROPINAQ	OMNITROPE	SAIZEN	ZOMACTON			
SINDROME DI PRADER WILLI	139	12	19	76	12	14	13	12			165
SINDROME DI TURNER	6	1	2	9	18	2	4				39
SINDROME DI NGUYEN	15		10			4					29
DEFICIENZA DI ACTH	4			13		3					20
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA	2		14								16
CISTINOSI	1			6	7	1		4			12
SINDROME DI RUSSELL SILVER						2					9
SINDROME DI BARTTER							8				8
SINDROME DI DE MORSIER											8
SINDROME IPOTONICO IPOGONADICA CON RITARDO MENTALE ED OBESITÀ	8										8
ATRESIA BILIARE	7				5	2					7
DISGENESIA GONADICA XO											7
LEUCODISTROFIE	7										7
PUBERTÀ PRECOCE IDIOPATICA			6								6
POLIARTRITE MICROSCOPICA				4							4
PROGERIA DELL'ADULTO				4							4
PUBERTÀ PRECOCE IDIOPATICA GONADOTROPINA-DIPENDENTE				4							4
MALATTIA DI LERI WELLS			3								3
SINDROME DI PRADER LABHART WILLI	3										3
SINDROME DI RUBINSTEIN TAYBI					3						3
ISTIOCITOSIA CELLULE DI LANGERHANS			1								2
DISCONDROSTEOSI DI LERI WELLS											1
DISTURBI DEL METABOLISMO E DEL TRASPORTO DEGLI AMMINOACIDI				1							1
FRUTTOSEMIA				1							1
PSEUDOACONDROPLASIA								1			1
SINDROME DI AARSKOG											1
totale	204	13	59	116	45	44	26	17			524
Totale complessivo	388	75	455	322	240	273	150	70			1973

Distribuzione del prodotto prescritto secondo nota AIFA n.39, distinto per patologia non rara e rara.

MALATTIA NON RARA	GENOTROPIN MINI	HUMATROPE	NORDITROPIN	NUTROPINAQ	OMNITROPE	SAIZEN	ZOMACTON	Totale complessivo
Deficit congenito di GH	1	2		1	1	6		11
Deficit di GH secondario ad altra patologia (m. gastrointestinale)	1		1		4			6
Deficit di GH secondario ad altra patologia (neoplasia)		3		1				5
Idiopathic short stature (ISS)		3	7	20	21		1	52
Ipopituitarismo idiopatico		8	2		1			11
Ipopituitarismo post-ipofisectomia parziale		1						1
Ipopituitarismo post-ipofisectomia totale		1	3		1			5
Panipituitarismo congenito	1	4	1					6
SGA (Small for Gestational Age)		6	1	5	2			14
Totale	3	28	16	27	30	6	1	111
MALATTIA RARA	GENOTROPIN MINI	HUMATROPE	NORDITROPIN	NUTROPINAQ	OMNITROPE	SAIZEN	ZOMACTON	Totale complessivo
ATRESIA BILIARE	1							1
CISTINOSI	2							2
PSEUDOACONDROPLASIA							1	1
PUBERTA' PRECOCE IDIOPATICA		4						4
SINDROME DI NOONAN		1		6				7
SINDROME DI RUBINSTEIN TAYBI				2				2
SINDROME DI RUSSELL SILVER	1				1		4	6
SINDROMI DA DUPLICAZIONE/DEFICIENZA CROMOSOMICA			6					6
Totale	4	5	6	8	1		5	29
Totale complessivo	7	33	22	35	31	6	6	140

Distribuzione del prodotto prescritto fuori nota AIFA n.39, distinto per patologia non rara e rara

REGIONE	CENTRO PRESCRITTORE	GENOTROPIN MINI	HUMATROPE	NORDITROPIN	NUTROPINAQ	OMANTROPE	SAZEN	ZOMACTON	Totale	
MALATTIA NON BASA	Lombardia	Azienda Ospedaliera Carlo Poma			1				1	
		Ospedale San Raffaele		1					1	
	Veneto	U.L.S.S. N. 12 Veneziana - U.O. Pediatria		5	5	6		1	23	
		Azienda U.L.S.S. N. 15 Alta Padovana - U.O. Medicina Interna		1					1	
		Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento di Pediatria		6	2	19	17		44	
		Azienda Ospedaliera di Padova - U.O. Clinica Medica III ^a	1		2	1			4	
		Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - U.O. Medicina generale	2	16	4		2		24	
		Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - U.O. Clinica Pediatrica					4	3	7	
	Emilia-Romagna	Osp Maggiore - Bologna			1				1	
		Policlinico S. Orsola Malpighi	3	28	16	27	30	6	1	111
MALATTIA BASA	REGIONE	CENTRO PRESCRITTORE	GENOTROPIN MINI	HUMATROPE	NORDITROPIN	NUTROPINAQ	OMANTROPE	SAZEN	ZOMACTON	Totale
	Veneto	Azienda Ospedaliera di Padova - Dipartimento di Pediatria	3	1	6	8			1	19
		Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - U.O. Clinica Pediatrica							4	4
	Friuli Venezia Giulia	IRCCS materno infantile Burlo Garofolo	1				1			2
	Emilia-Romagna	Policlinico S. Orsola Malpighi		4	6	8	1		5	29
			4	5	6	8	1		5	29
Totale complessivo		7	33	22	35	31	6	6	140	

Distribuzione dei prodotti prescritti fuori nota AIFA n.39, distinti per Regione e Centro prescrittore.

DOSAGGIO mg/Die	PRODOTTO PRESCRITTO PER PZ ETA' ADULTA										Totale complessivo	
	GENOTROPIN MINI	GENOTROPIN	HUMATROPE	NORDITROPIN	NUTROPINAQ	OMNITROPE	SAIZEN	ZOMACTON				
0.007				1								1
0.008								1				1
0.010		1		2								3
0.020					1							1
0.021									1			1
0.033					2				4			11
0.100	2		5									3
0.110	1			2								3
0.140	1		2									3
0.150	1		3	2					2			8
0.170	1	1	3									5
0.200	38	13	44	11	30	26	4					166
0.210		1	1									2
0.220					1							1
0.250			4	12	1							17
0.280									2			2
0.290			1									1
0.300	1	4	31	6	10	25	4					81
0.340			4									4
0.350	1		1						1			3
0.400	35	1	27	7	6	9						85
0.420			2									2
0.500	2	1	16	9	3	4						35
0.570		1	2			1						4
0.600	12	3	18	3	11	1						48
0.700			8	1	3							12
0.800	5	2	19	4	7	38	1					38
0.900			6	3	4							13
1.000			3		2							5
1.070			1									1
1.100									3			3
1.200			4	3								7
1.400			3			1						4
1.500			3									3
1.700			1									1
2.000										1		1
2.500			1									1
N.D.*	17		10			4						31
Totale	117	28	223	66	82	84	10	82	84	10	610	

Dosaggi prescritti distinti per prodotto, per pazienti in età adulta. *Dati antecedenti l'attivazione del Registro GH, non disponibili.

DOSAGGIO mg/Kg/Die	PRODOTTO PRESCRITTO PER PZ ETA' PEDIATRICA										Totale complessivo	
	GENOTROPIN MINI	GENOTROPIN	HUMATROPE	NORDITROPIN	NUTROPINAQ	OMNITROPE	SAIZEN	ZOMACTON				
0.000			1	2	1							4
0.002	2			1							1	4
0.003		1								1		4
0.004				1								1
0.008	1											1
0.009			1									1
0.010	10		3	7						4		27
0.012					1							1
0.015									2			2
0.016	1	1										2
0.017			1									1
0.020	25	7	7	14	6	1	4	4				68
0.021		1			1							2
0.022		1		2								3
0.023	1	1								1		3
0.024												1
0.025	1	3	6	6	1	2	5	2				26
0.026			1									1
0.027		1	2	1	1	3	4					12
0.028		1	2	2	4	1						10
0.029				2		1						4
0.030	48	11	111	82	72	91	45				38	498
0.031	1		2		1							4
0.032		1	1		1					1		4
0.033	7	6	34	21	19	38	37	9				171
0.034					1					3		4
0.035	8	1	6	3	3	6						27
0.036										1		2
0.037				2	1					1		3
0.038											2	2
0.039												2
0.040	4	1	3	15	7	1				2		37
0.042			1		1						6	2
0.044						1						1
0.045			1	1								2
0.050	2		5	4		5				5	1	22
0.200	1											1
1.000	2											1
1.300												2
N.D.*	157	9	42	90	37	30	22	7				394
Totale	271	47	232	256	158	189	140	70				1363

Dosaggi prescritti distinti per prodotto, per pazienti in età pediatrica. *Dati antecedenti l'attivazione del Registro GH, non disponibili.

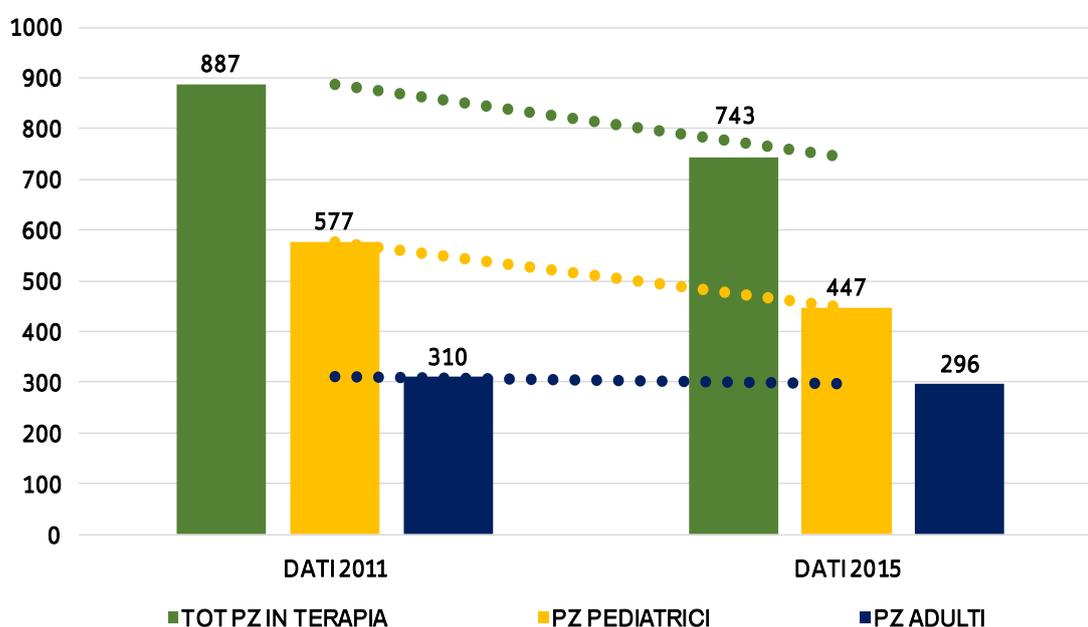
Come ultima cosa abbiamo esaminato quali altri farmaci e parafarmaci sono stati somministrati più frequentemente in concomitanza con l'ormone della crescita. È necessario considerare che tali prescrizioni molto probabilmente sono state effettuate per pazienti affetti da malattia rara, la cui gestione spesso richiede l'impiego di multiterapie, a volte davvero molto complesse e diverse tra loro.

ALTRI PRODOTTI PRESCRITTI	ADULTO		PEDIATRICO		Totale
	FEMMINE	MASCHI	FEMMINE	MASCHI	
LEVOTIROXINA SODICA	46	53	86	52	237
CORTISONE ACETATO	28	47	29	11	115
COLECALCIFEROLO	9	10	9	17	45
TESTOSTERONE		34		1	35
TESTOSTERONE UNDECANOATO		31			31
IDROCORTISONE		4	14	11	29
TESTOSTERONE ENANTATO		16		13	29
DESMOPRESSINA ACETATO		15	10	1	26
ESTRADIOLO EMIIDRATO			24		24
ESTRADIOLO VALERATO/DIENOGEST	3		19		22
RAMIPRIL	2	2	4	14	22
CALCITRIOLO			4	17	21
SODIO BICARBONATO			3	16	19
CISTEAMINA (COLLIRIO) (GALENICO)			6	10	16
MERCAPTAMINA BITARTRATO			6	10	16
LEVOCARNITINA			5	9	14
SPIRONOLATONE				14	14
EPOETINA BETA			5	8	13
INDOMETACINA			4	9	13
SODIO POLISTIRENE SOLFONATO				13	13
ETINILESTRADIOLO/GESTODENE	5		7		12
CALCIO ACETATO			1	10	11
ETINILESTRADIOLO/DESOGESTREL	10				10
POTASSIO CLORURO			2	8	10
Altri prodotti	30	37	37	142	246
Totale	133	249	275	386	1043

Prodotti prescritti in concomitanza con la terapia con l'ormone della crescita, distinti per sesso ed età del paziente.

CONFRONTO DEI DATI

Il Registro GH risulta attivo da luglio 2014. Nel 2011, prima dell'avvio dell'applicativo, in Veneto risultavano esserci 887 pazienti in terapia con l'ormone della crescita, di cui 577 in età pediatrica e 310 in età adulta. Dopo l'avvio del Registro GH, al 31 dicembre 2015, i pazienti che assumono tale farmaco risultano essere 743, registrando quindi una diminuzione complessiva di circa il -16.2%, di cui in età pediatrica 447, corrispondente ad una riduzione di circa il -22.5%, e in età adulta 296, pari a una riduzione di circa il -4.5%.

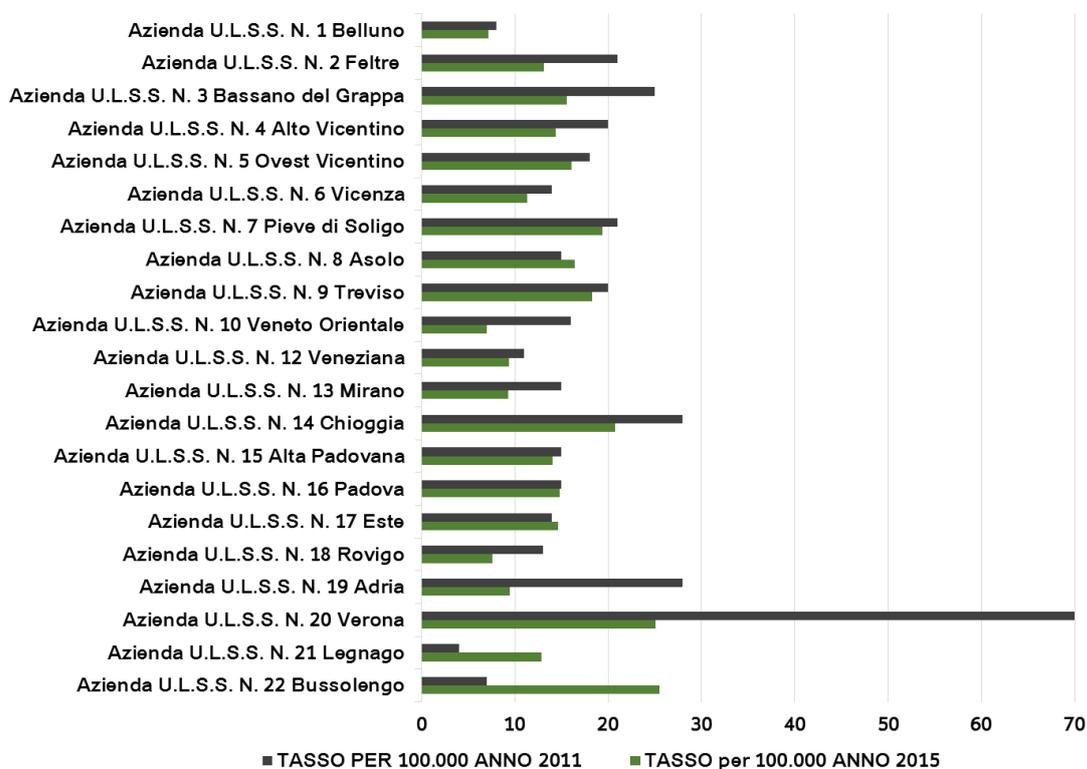


Confronto del numero di pazienti in terapia con GH nel Veneto, prima e dopo il Registro GH, distinto in pediatrico e adulto.

Da un'analisi più approfondita è possibile vedere che, prima dell'avvio del Registro GH, la distribuzione dei pazienti in terapia con l'ormone della crescita nelle diverse ASL della regione Veneto, risultava essere del tutto disomogenea, per ragioni probabilmente non imputabili a fattori di tipo epidemiologico. Alla fine del 2015, mediante l'impiego del Registro GH, siamo riusciti ad ottenere un quadro più uniforme, in cui l'utilizzo del farmaco sembra mantenersi costante all'interno del territorio regionale.

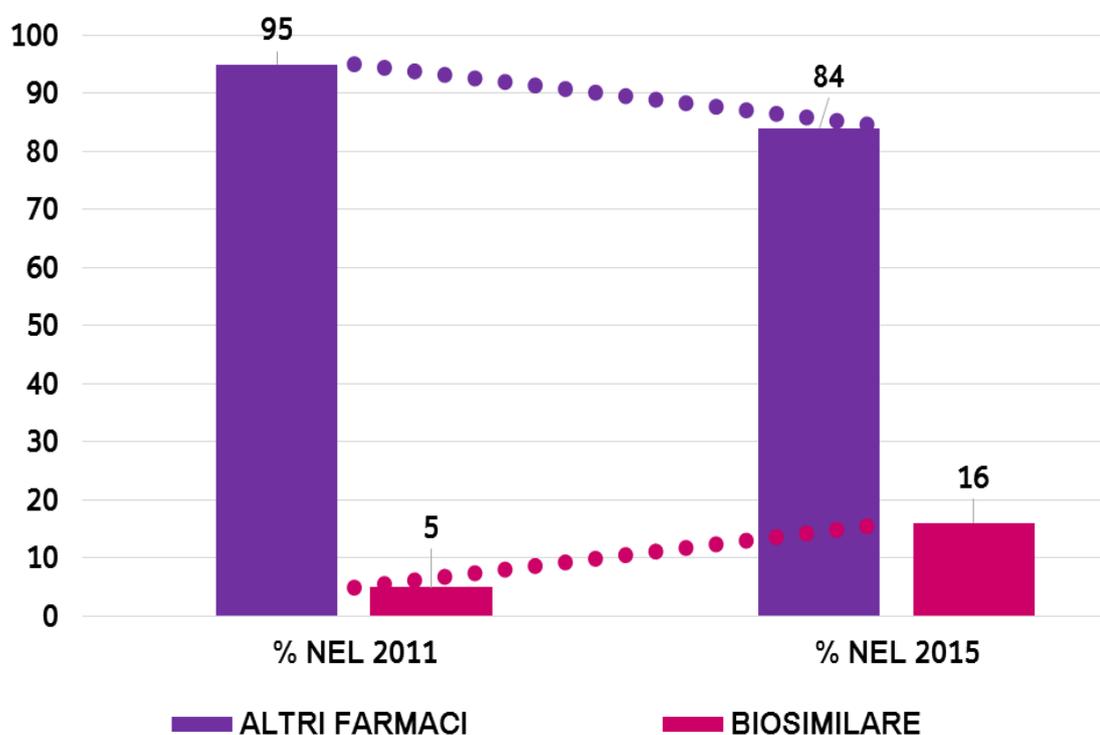
U.L.S.S. DI COMPETENZA DEL PZ	TASSO PER 100.000 ANNO 2011	TASSO per 100.000 ANNO 2015
Azienda U.L.S.S. N. 1 Belluno	8	7
Azienda U.L.S.S. N. 2 Feltre	21	13
Azienda U.L.S.S. N. 3 Bassano del Grappa	25	16
Azienda U.L.S.S. N. 4 Alto Vicentino	20	14
Azienda U.L.S.S. N. 5 Ovest Vicentino	18	16
Azienda U.L.S.S. N. 6 Vicenza	14	11
Azienda U.L.S.S. N. 7 Pieve di Soligo	21	19
Azienda U.L.S.S. N. 8 Asolo	15	16
Azienda U.L.S.S. N. 9 Treviso	20	18
Azienda U.L.S.S. N. 10 Veneto Orientale	16	7
Azienda U.L.S.S. N. 12 Veneziana	11	9
Azienda U.L.S.S. N. 13 Mirano	15	9
Azienda U.L.S.S. N. 14 Chioggia	28	21
Azienda U.L.S.S. N. 15 Alta Padovana	15	14
Azienda U.L.S.S. N. 16 Padova	15	15
Azienda U.L.S.S. N. 17 Este	14	15
Azienda U.L.S.S. N. 18 Rovigo	13	8
Azienda U.L.S.S. N. 19 Adria	28	10
Azienda U.L.S.S. N. 20 Verona	70	25
Azienda U.L.S.S. N. 21 Legnago	4	13
Azienda U.L.S.S. N. 22 Bussolengo	7	26

Confronto del tasso per 100.000, di pazienti in terapia con GH nel 2011 e nel 2015, distinto per ASL di competenza.



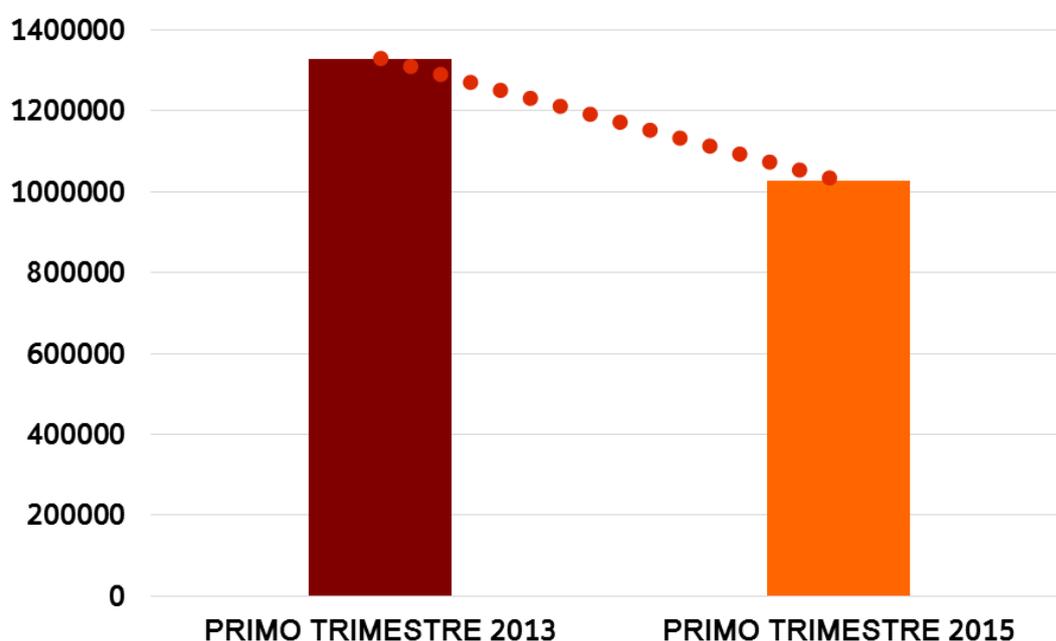
Confronto del tasso per 100.000, di pazienti in terapia con GH nel 2011 e nel 2015, distinto per ASL di competenza.

Per quanto riguarda l'impiego delle specialità, mediante la Nota del 19 dicembre 2012, nella quale viene chiesto agli specialisti di prescrivere, salvo particolari esigenze del paziente, le specialità ad un costo inferiore ai 20 euro/mg, e grazie all'utilizzo del Registro GH, quale strumento per poter prescrivere la terapia con l'ormone della crescita, si è potuto rilevare un aumento dell'impiego del farmaco biosimilare rispetto alle altre specialità in commercio. Nello specifico, prima dell'avvio del Sistema, le prescrizioni di biosimilare risultavano essere circa il 5% del totale dei farmaci prescritti a base di GH. A dicembre 2015, tale valore risulta essere salito e aver raggiunto il 16% dei prodotti a base di somatropina impiegati in terapia.



Confronto delle percentuali di farmaco biosimilare e di altre specialità a base di ormone della crescita, prescritte prima e dopo l'avvio del Registro GH.

Per quanto riguarda il confronto della spesa sostenuta, abbiamo preso come riferimento il primo trimestre degli anni 2013 e 2015, in modo tale da confrontare lo stesso periodo. Inoltre abbiamo preso in analisi l'anno 2013 poiché non era ancora attivo il Registro GH e l'anno 2015 dove invece l'applicativo risultava essere già avviato e a regime. Confrontando la spesa complessiva, ovvero diretta, DPC, intraospedaliera e convenzionata, sostenuta nel primo trimestre del 2013 con quella sostenuta nel primo trimestre del 2015 si è potuto registrare un calo di questa con una percentuale pari al -22.6%.



Confronto della spesa totale (in €) sostenuta nel primo trimestre del 2013 e nel primo trimestre del 2015.

ANALISI LOGISTICA

Il Registro GH permette non solo di effettuare un controllo a priori della prescrizione dell'ormone della crescita, ma raccogliendo un'ampia serie di parametri clinici, rende anche possibile eseguire valutazioni riguardo l'appropriatezza terapeutica, mediante un percorso implementato nel Sistema studiato in modo tale da poter guidare lo specialista nella corretta compilazione del Piano Terapeutico Personalizzato.

Attraverso l'analisi di questi parametri è inoltre possibile valutare l'efficacia della terapia con l'ormone della crescita, nei pazienti ai quali viene somministrato il farmaco.

Abbiamo pertanto cercato, mediante l'utilizzo dell'analisi logistica, di valutare, nei pazienti inseriti nel Registro GH, per quanti di questi vi sia stato un reale miglioramento delle condizioni cliniche, conseguentemente all'assunzione dell'ormone della crescita.

Nonostante i pazienti inseriti nel Registro GH, in terapia con somatropina, siano più di 900, solo in 106 casi ci è stato possibile recuperare almeno due PTP con i parametri clinici aggiornati, necessari per poter effettuare un confronto in termini di efficacia. La poca disponibilità di casi sui quali poter svolgere questo tipo di analisi è dovuta al fatto che il Registro GH risulta attivo da luglio 2014, quindi da meno di due anni; considerando che il PTP può avere una durata massima di 12 mesi e che per poter riscontrare un effetto positivo del farmaco nel paziente sono necessari mediamente almeno 3 mesi di terapia, sarà necessario attendere almeno un altro anno prima di poter avere un pool di dati più ampio. Inoltre solo in un limitato numero di casi, lo specialista ha provveduto ad aggiornare, in fase di rinnovo del Piano Terapeutico, i parametri clinici del paziente, specialmente per soggetti in età adulta.

Pertanto il dataset considerato, a partire dal Registro GH, per pazienti pediatrici, recupera i dati dei parametri per 106 pazienti per i quali sono presenti almeno 2 Piani Terapeutici con dati aggiornati.

	Numero di pazienti
Pazienti con 2 PTP	45
Pazienti con 3 PTP	48
Pazienti con 4 PTP	10
Pazienti con 2 PTP	3
Totale	106

Pazienti per numero di piani con parametri aggiornati.

I Piani Terapeutici Personalizzati, ovvero i periodi di somministrazione, considerati sono quindi 289 in totale. Ovviamente i parametri riportati sono riferiti al momento della compilazione del PTP.

Quindi da una situazione di partenza analoga alla seguente:

Paziente	PTP	DS_Altezza	GG periodo	..altre info..
Paziente A	n.31	-1.3	90
Paziente A	n.36	-1.1	50
Paziente A	n.44	-1.0	60
Paziente B	n.23	-1.8	120	
Paziente B	n.39	-2.1	60	
....				

È stato preparato un dataset riportando i parametri nella riga precedente: in questo modo è possibile valutare la differenza tra il parametro all'inizio e alla fine del periodo di somministrazione, eliminando gli "ultimi" periodi di somministrazione poichè privi della valutazione finale.

Paziente	Piano	DS_Altezza	DS_Altezza_finale	GG periodo	..altre info..
Paziente A	n.31	-1.3	-1.1	90
Paziente A	n.36	-1.1	-1.0	50
Paziente A	n.44	-1.0		60
Paziente B	n.23	-1.8	-2.1	120	
Paziente B	n.39	-2.1		60	
....					

In questo modo il numero di periodi considerati scende notevolmente, in quanto ne viene tolto uno per paziente, raggiungendo il numero di 183 record (sempre per i 106 pazienti).

Mediante l'utilizzo dell'analisi logistica si è cercato di valutare se l'efficacia del trattamento possa dipendere, e in che modo, da alcune variabili cliniche, opportunamente ricompattate per renderle adatte all'analisi stessa.

Le variabili considerate sono state raggruppate nel seguente modo:

- Età: pre-pubere, pubere, post-pubere
- Sesso: maschi, femmine
- Centro: Veneto, Fuori Veneto
- Malattia: ipopituitarismo congenito, acquisito, secondario
- Farmaco: biosimilare, non biosimilare
- Durata del trattamento in trimestri

Dall'analisi condotta, l'efficacia della terapia risulta essere del 75%, ovvero è stata riscontrata in 137/183 periodi presi in considerazione.

Al termine dell'analisi logistica con metodo stepwise, risultano essere entrate nel modello, come esplicative dell'efficacia (o meno), solo 2 delle variabili sopracitate: l'età e la patologia.

Il modello, pur nella sua semplicità è buono perché raggiunge il 60% di nodi concordanti.

Analysis of Maximum Likelihood Estimates						
Parameter		DF	Coeff Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept		1	1.6376	0.2984	30.1109	<.0001
malattia	ipo_acq	1	-1.4043	0.6665	4.4395	0.0351
malattia	ipo_sec	1	-0.5761	0.4196	1.8857	0.1697
età	post_pub	1	0.3496	0.5565	0.3947	0.5298
età	pre_pub	1	-1.0168	0.3872	6.8970	0.0086

Dall'analisi dei coefficienti e dalla loro significatività si ricava che avere l'ipopituitarismo acquisito riduce significativamente la possibilità di efficacia rispetto ad avere l'ipopituitarismo congenito (mentre per l'ipopituitarismo secondario ad altra patologia il coefficiente non è significativo).

Analogamente anche essere in età pre-pubere riduce significativamente la possibilità di efficacia rispetto ad essere in età pubere, e l'essere in età post-pubere ha un coefficiente non significativo. Questo risultato però non permette di capire se la maggior efficacia in età pubere dipenda dall'ormone della crescita o sia dovuta agli ormoni sessuali legati allo scatto puberale.

Per queste modalità è quindi possibile calcolare l'Odds Ratio e il rispettivo intervallo di confidenza.

Odds Ratio Estimates			
Effect	Point Estimate	95% Wald Confidence Limits	
Malattia ipo_acq vs ipo_cong	0.246	0.067	0.907
Età pre_pub vs puberale	0.362	0.169	0.773

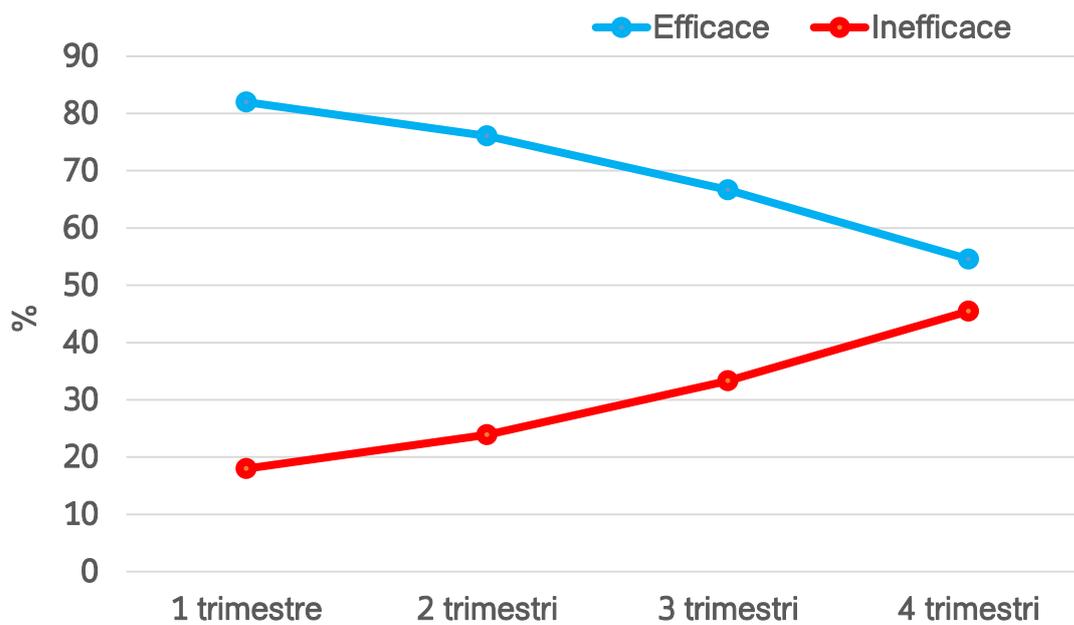
Andando a valutare la Sensibilità e Specificità del modello complessivo, fissando un livello di probabilità intorno a quella di essere Efficace nel periodo (0.75) si ottengono valori intorno al 65% per la prima e al 60% per la seconda.

Classification Table									
Prob Level	Correct		Incorrect		Percentages				
	Event	Non-Event	Event	Non-Event	Correct	Sensitivity	Specificity	False POS	False NEG
.....									
0.700	102	25	21	35	69.4	74.5	54.3	17.1	58.3
0.720	102	25	21	35	69.4	74.5	54.3	17.1	58.3
0.740	89	25	21	48	62.3	65.0	54.3	19.1	65.8
0.760	89	26	20	48	62.8	65.0	56.5	18.3	64.9
0.780	89	32	14	48	66.1	65.0	69.6	13.6	60.0
0.800	85	32	14	52	63.9	62.0	69.6	14.1	61.9
0.820	85	32	14	52	63.9	62.0	69.6	14.1	61.9
....									

E' interessante notare che il tipo di prodotto (biosimilare o no) non entra nel modello logistico, mentre la durata del trattamento, pur non essendo abbastanza significativa da entrare nel modello, risulta interessante perché l'efficacia appare più presente nei periodi di somministrazione brevi.

Durata del periodo di somministrazione					
Frequency Col Pct	1 trimestre	2 trimestri	3 trimestri	4 trimestri	Total
Efficace	41 82.00	70 76.09	20 66.67	6 54.55	137 74.86
Inefficace	9 18.00	22 23.91	10 33.33	5 45.45	46 25.14
Totale	50 27.32	92 50.27	30 16.39	11 6.01	183 100.00

RISULTATI



CONCLUSIONI

In un contesto nel quale diventa sempre più necessaria una gestione razionale delle risorse limitate di cui si dispone, che a fatica possono rispondere alle richieste e ai costi delle nuove terapie, risulta essere sempre più fondamentale pensare a strumenti quali il Registro GH per poter supportare la programmazione regionale in materia.

La realizzazione del Registro GH per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio della prescrizioni dell'ormone della crescita nella regione Veneto si è dimostrato un importante esempio di come sia possibile continuare a garantire l'assistenza e le cure ai pazienti che ne abbisognano, assicurando al tempo stesso la loro salute e limitando lo spreco delle risorse sanitarie.

Prima dell'entrata in vigore del Registro GH, la situazione in Veneto, per quanto riguarda l'impiego in terapia di questo farmaco, era caratterizzata da una notevole diversità a livello delle diverse ULSS nelle quali è suddiviso il territorio regionale. In alcuni casi in particolare, a parità di residenti, il confronto tra diverse ULSS evidenziava grosse disparità nel numero dei pazienti in trattamento con l'ormone della crescita, difficilmente giustificabile in termini di diversa epidemiologia e composizione demografica della popolazione. Dall'individuazione di tali disomogeneità è nata l'esigenza di ripensare l'organizzazione e lo stato di cura esistenti e le modalità di erogazione di GH in termini di maggior appropriatezza prescrittiva in modo tale da poter garantire la sostenibilità del Sistema. È stato quindi proposto un modello integrato con caratteristiche tipiche della programmazione.

Per prima cosa è stata definita una rete individuando i Centri abilitati alla diagnosi con le competenze necessarie per poter selezionare in modo puntuale i pazienti eleggibili al trattamento. Per i pazienti affetti da patologia rara, in trattamento con l'ormone della crescita, vi era già una programmazione in merito, con cui erano già stati definiti i Centri regionali a cui rivolgersi per la diagnosi e la presa in carico. Per i pazienti invece affetti da malattia non rara, il numero dei Centri autorizzati alla prescrizione risultava essere molto elevato (soprattutto per i pazienti in età adulta) e non

era possibile effettuare alcun monitoraggio sul prescritto, tranne per le prescrizioni che non rispettavano i parametri stabiliti dalla nota AIFA n.39, per i quali, secondo quanto stabilito dalla normativa regionale, vi è l'obbligo di richiesta di autorizzazione al trattamento in esenzione dal costo alla Commissione valutativa regionale appositamente preposta. Le prescrizioni secondo nota AIFA n.39, erano gestite dai Medici di Medicina Generale (MMG) che ne effettuavano la ricetta, e dalle Farmacie aperte al pubblico presso le quali il farmaco veniva dispensato al paziente. La raccolta del dato relativo al percorso assistenziale era così impossibile e vi era solamente un controllo a posteriori basato sulle unità di farmaco vendute a livello regionale, perdendo dunque tutte le informazioni cliniche riguardanti lo stato di salute del paziente.

Il primo elemento programmatico quindi è stato la ridefinizione della rete, individuando i Centri autorizzati alla diagnosi e alla prescrizione anche per i pazienti con patologia non rara, e i Centri incaricati di eseguire il follow-up del paziente. In questo modo è stato reso possibile il controllo a priori sul prescritto per tutti i pazienti in terapia con GH, assicurando così il rispetto delle indicazioni riportate nell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del farmaco. Grazie a questa nuova organizzazione del percorso di assistenza, laddove la prescrizione rispetta i parametri definiti dalla nota AIFA n.39, il Piano Terapeutico Personalizzato (PTP) assume valore di prescrizione permettendone l'erogazione alla Farmacia Ospedaliera. In questo modo per il paziente non è più necessario recarsi dal MMG o dal Pediatra di libera scelta, per la ricetta eliminando così anche il rischio del rinnovo della prescrizione senza il monitoraggio del suo stato di salute e la valutazione dell'efficacia del trattamento.

Nel processo di definizione della nuova rete vi è stata una partecipazione dei Centri stessi che hanno condiviso le regole e le logiche cliniche dell'eleggibilità del paziente al trattamento. Facendo riferimento a quanto riportato in letteratura e all'esperienza dei clinici coinvolti, si è arrivati alla condivisione di scelte logiche che hanno portato alla definizione delle regole per la diagnosi e la prescrizione.

A partire dalla rete di figure professionali ridefinita, abbiamo sviluppato un Sistema Informativo, quale strumento per la raccolta dei dati relativi ad ogni paziente mediante la creazione di un fascicolo unico per ognuno di questi, inizialmente compilato dal Centro che effettua la diagnosi e prescrive la terapia, ma successivamente aperto anche ai Centri per il follow-up del paziente e alle Farmacie Ospedaliere che provvedono all'approvvigionamento e alla distribuzione del farmaco. Tale Sistema Informativo implementa al suo interno tutti i controlli necessari alla corretta prescrizione dell'ormone della crescita secondo quanto stabilito in letteratura e nella pratica clinica.

Attraverso il coinvolgimento anche dei medici dei Distretti Socio Sanitari, vengono raccolti anche i dati relativi ai pazienti veneti seguiti in Centri fuori Regione, poiché la normativa regionale prevede obbligatoriamente l'utilizzo dell'applicativo per poter accedere al farmaco in regime di esenzione dal costo. In questo modo vengono raccolte tutte le informazioni necessarie per poter effettuare valutazioni riguardo ai pazienti veneti, sia assistiti in Veneto sia assistiti in altre Regioni.

Inoltre per le Farmacie Ospedaliere, alle quali è stata affidata la distribuzione del farmaco, sono state implementate nel Sistema una serie di funzioni per l'elaborazione dei flussi, mediante i quali vengono trasmessi i dati alla Regione.

Dopo la realizzazione del Sistema Informativo, sono stati organizzati dei corsi di formazione, accompagnati da laboratori specifici con prove pratiche, indirizzati non solo ai Centri prescrittori ma anche ai Centri individuati per il follow-up, i medici dei Distretti Socio Sanitari e ai farmacisti ospedalieri. Attraverso questi incontri è stata spiegata sia l'organizzazione della nuova rete sia il corretto utilizzo del Sistema.

Per supportare maggiormente tutti gli specialisti coinvolti nel percorso di diagnosi e cura, è stato messo a disposizione un servizio di help-line, che nella prima fase è stato indispensabile per poter avere un continuo confronto con la realtà clinica e poter correggere e migliorare alcuni aspetti, inizialmente non previsti. Questo servizio è stato messo a disposizione

anche dei pazienti, così da poter garantire anche loro un supporto e l'adeguato accesso alle cure.

Il Sistema Informativo è stato creato anche con l'intento di rendere disponibili i dati inseriti, dalle diverse figure professionali coinvolte, mediante alcune funzioni appositamente create e implementate nel Sistema, che permettono l'elaborazione delle informazioni raccolte.

La realizzazione del Registro GH ha avuto ricadute molto rapide e importanti quali la riduzione del numero dei pazienti in terapia (pur garantendo l'accesso alle cure a tutti i pazienti in richiesta di autorizzazione alla Commissione valutativa regionale), l'omogeneizzazione delle prescrizioni all'interno del territorio regionale e un contenimento dei costi, dovuto in parte anche all'aumento dell'impiego del farmaco biosimilare.

Mediante il Registro GH è inoltre possibile condurre studi di efficacia della terapia, testando quest'ultima nella realtà clinica dove, diversamente dall'ambiente controllato nel quale vengono condotti gli studi clinici svolti prima dell'immissione in commercio del farmaco, vengono ad esserci importanti fattori che ne possono condizionare il risultato, quali la tipologia del paziente, la variabilità individuale, la specialità impiegata, il dosaggio assunto e la co-somministrazione di altri farmaci.

Ad oggi l'intervallo di tempo trascorso dall'attivazione del Registro GH risulta ancora breve e non permette di disporre di dati di follow-up sufficienti per lo studio di efficacia in tutti i pazienti in terapia con l'ormone della crescita. Pertanto attualmente è possibile effettuare questo tipo di studio solo per i pazienti in età pediatrica per i quali sia stato eseguito un controllo delle condizioni cliniche, successivamente alla prescrizione del farmaco. Dall'analisi dei parametri clinici di questo gruppo di pazienti, abbiamo potuto riscontrare un'efficacia della terapia prescritta in circa 3 soggetti su 4. Eseguendo una multivariata, allo scopo di definire la distribuzione dell'efficacia nei pazienti, abbiamo riscontrato che per ora il modello non risulta sufficientemente buono a causa della scarsità dei dati di cui si dispone, dovuta in parte al breve periodo di attività del Registro GH.

Ad influire pesantemente sulla qualità del dato raccolto è stato l'inserimento parzialmente scorretto dei parametri clinici dei pazienti da parte di alcuni specialisti. Sarà pertanto necessario sensibilizzare maggiormente le figure professionali coinvolte nel percorso terapeutico alla corretta compilazione e all'aggiornamento dei parametri del paziente al momento della prescrizione del farmaco e del follow-up del proprio assistito.

Il Registro GH ha permesso dunque di evidenziare l'importanza della qualità del monitoraggio clinico del paziente. Questo ci permette di affermare che per poter garantire la sostenibilità del Sistema Sanitario non è sufficiente imporre un sistema di monitoraggio delle prescrizioni ma è necessario che tale monitoraggio venga svolto nel rispetto della qualità clinica. Possiamo quindi concludere che questo Sistema mira con decisione al raggiungimento della qualità clinica, puntando non ad un semplice taglio dei costi, ma ad un impiego corretto in terapia, nel rispetto dei valori fondamentali di sostenibilità e salute del paziente.

Table 1B - South Italy. Height, weight and body mass index (BMI) growth norms, expressed as -3 SD, -2SD (only for height), 3rd, 50th and 97th centiles, and extra-centiles for overweight (OW) and obesity (OB), only for BMI.

Age (yr)	Girls											Boys														
	Height			Weight			BMI			Height			Weight			BMI										
	-3 SD	-2 SD	3 rd	50 th	97 th	3 rd	50 th	97 th	OW	OB	-3 SD	-2 SD	3 rd	50 th	97 th	3 rd	50 th	97 th	OW	OB						
2.0	76.2	80.0	84.5	87.7	95.0	9.9	12.3	16.6	13.7	16.1	21.4	17.9	21.1	76.2	80.7	81.3	89.7	98.2	10.0	12.6	16.9	14.2	15.8	19.8	16.7	19.2
2.5	79.8	83.8	87.8	91.8	99.5	10.7	13.5	18.3	13.6	15.9	21.2	17.7	20.9	79.8	84.4	84.9	93.6	102.3	11.1	14.0	18.8	14.1	15.8	19.9	16.6	19.2
3.0	83.1	87.3	91.6	95.7	103.7	11.6	14.6	20.1	13.5	15.8	21.2	17.6	20.9	83.1	87.8	88.4	97.3	106.2	12.1	15.3	20.6	14.0	15.7	20.0	16.6	19.3
3.5	86.3	90.6	94.9	99.3	107.7	12.4	15.8	21.9	13.5	15.8	21.3	17.6	20.9	86.2	91.0	91.6	100.7	109.8	13.0	16.5	22.3	14.0	15.7	20.2	16.7	19.5
4.0	89.2	93.7	98.2	102.8	111.5	13.1	16.9	23.7	13.4	15.8	21.4	17.6	21.0	89.2	94.1	94.7	104.0	113.4	13.8	17.6	24.0	13.9	15.8	20.5	16.7	19.7
4.5	92.1	96.7	101.2	106.2	115.3	13.9	18.0	25.7	13.4	15.8	21.5	17.7	21.2	92.1	97.2	97.8	107.2	116.8	14.7	18.8	25.8	13.9	15.8	20.7	16.8	19.9
5.0	94.9	99.7	104.4	109.4	118.9	14.7	19.2	27.9	13.4	15.9	21.8	17.8	21.4	95.0	100.1	100.7	110.4	120.2	15.5	19.9	27.6	13.9	15.9	21.1	16.9	20.2
5.5	97.6	102.5	107.4	112.4	122.4	15.5	20.5	30.1	13.4	16.0	22.0	18.0	21.7	97.8	103.0	103.6	113.5	123.5	16.3	21.0	29.5	13.9	16.0	21.5	17.1	20.5
6.0	100.2	105.3	110.3	115.7	125.8	16.3	21.8	32.6	13.4	16.1	22.3	18.2	22.0	100.5	105.8	106.5	116.6	126.7	17.1	22.2	31.6	13.9	16.1	21.9	17.3	20.9
6.5	102.8	108.0	113.2	118.7	129.0	17.1	23.2	35.1	13.5	16.2	22.7	18.4	22.3	103.2	108.6	109.3	119.5	129.9	17.8	23.4	33.8	13.9	16.3	22.3	17.5	21.3
7.0	105.3	110.6	115.9	121.6	132.2	18.0	24.6	37.8	13.5	16.4	23.1	18.7	22.7	105.8	111.3	112.0	122.4	132.9	18.7	24.7	36.3	14.0	16.5	22.8	17.8	21.8
7.5	107.7	113.1	118.4	124.4	135.3	18.9	26.2	40.6	13.6	16.6	23.6	19.0	23.2	108.4	114.0	114.6	125.2	135.9	19.5	26.1	39.0	14.0	16.7	23.3	18.0	22.2
8.0	110.0	115.6	121.1	127.2	138.4	19.8	27.7	43.5	13.7	16.9	24.1	19.4	23.7	110.9	116.5	117.2	128.0	138.9	20.4	27.6	42.0	14.1	16.9	23.9	18.4	22.7
8.5	112.4	118.1	123.8	129.9	141.5	20.8	29.4	46.4	13.8	17.2	24.7	19.8	24.3	113.3	119.0	119.7	130.6	141.7	21.3	29.2	45.2	14.2	17.1	24.4	18.7	23.3
9.0	114.7	120.6	126.5	132.7	144.8	21.9	31.2	49.5	14.0	17.5	25.3	20.2	24.8	115.6	121.4	122.1	133.2	144.6	22.3	30.9	48.6	14.3	17.4	25.0	19.1	23.8
9.5	117.1	123.1	129.3	135.7	148.1	23.0	33.0	52.7	14.1	17.9	25.9	20.7	25.4	117.9	123.8	124.5	135.8	147.4	23.4	32.8	52.1	14.4	17.7	25.5	19.4	24.3
10.0	119.5	125.7	132.0	138.7	151.6	24.2	35.1	56.1	14.3	18.2	26.5	21.1	26.0	120.1	126.0	126.8	138.3	150.3	24.5	34.8	55.8	14.5	18.1	26.1	19.8	24.9
10.5	122.0	128.5	134.9	141.9	155.2	25.6	37.3	59.7	14.6	18.6	27.1	21.6	26.6	122.3	128.3	129.0	140.9	153.4	25.8	36.9	59.6	14.6	18.4	26.6	20.3	25.4
11.0	124.6	131.3	138.1	145.2	158.7	27.1	39.8	63.4	14.8	19.0	27.6	22.1	27.1	124.4	130.6	131.3	143.5	156.7	27.1	39.1	63.3	14.8	18.7	27.1	20.7	25.9
11.5	127.3	134.2	141.1	148.3	161.9	28.9	42.6	67.1	15.1	19.4	28.1	22.6	27.6	126.6	132.8	133.6	146.4	160.4	28.6	41.4	67.0	15.0	19.1	27.6	21.1	26.4
12.0	130.0	137.1	144.2	151.2	164.6	30.8	45.4	70.5	15.4	19.8	28.6	23.0	28.1	128.7	135.2	136.0	149.4	164.4	30.3	43.9	70.6	15.1	19.5	28.0	21.5	26.9
12.5	132.7	139.7	146.8	153.7	166.7	32.9	48.1	73.2	15.6	20.2	29.0	23.4	28.5	130.9	137.8	138.6	152.7	168.5	32.0	46.4	74.1	15.3	19.8	28.5	21.9	27.3
13.0	135.0	142.0	149.2	156.7	169.3	35.1	50.4	75.3	15.9	20.5	29.3	23.7	28.8	133.2	140.5	141.4	156.2	172.5	34.0	48.9	77.3	15.6	20.2	28.8	22.3	27.7
13.5	137.0	143.8	150.6	157.2	169.5	37.1	52.3	76.8	16.2	20.7	29.6	24.0	29.1	135.6	143.3	144.3	159.7	176.1	36.0	51.5	80.3	15.8	20.6	29.2	22.7	28.1
14.0	138.7	145.3	152.1	158.3	170.3	38.7	53.7	77.8	16.4	21.0	29.8	24.2	29.3	138.1	146.3	147.3	163.0	179.1	38.2	54.0	83.1	16.0	20.9	29.5	23.1	28.4
14.5	139.9	146.4	153.1	159.1	170.9	40.0	54.6	78.4	16.6	21.2	29.9	24.4	29.5	140.8	149.2	150.2	165.9	181.4	40.4	56.5	85.7	16.3	21.2	29.8	23.4	28.7
15.0	140.9	147.2	153.9	159.7	171.3	41.0	55.3	78.8	16.8	21.4	30.1	24.6	29.6	143.5	151.9	152.9	168.3	183.0	42.7	58.9	88.1	16.5	21.5	30.0	23.7	29.0
15.5	141.5	147.7	154.5	160.1	171.5	41.6	55.7	79.1	17.0	21.5	30.2	24.7	29.7	146.0	154.3	155.3	170.1	184.2	44.9	61.1	90.2	16.8	21.8	30.3	24.0	29.2
16.0	142.0	148.1	154.9	160.3	171.7	42.1	55.9	79.2	17.1	21.6	30.3	24.8	29.8	148.3	156.2	157.2	171.4	185.0	47.0	63.2	92.1	17.0	22.1	30.5	24.2	29.4
16.5	142.3	148.4	155.2	160.7	171.8	42.4	56.1	79.3	17.2	21.7	30.4	24.9	29.9	150.1	157.7	158.6	172.4	185.5	48.9	65.1	93.9	17.3	22.3	30.6	24.5	29.6
17.0	142.6	148.6	155.5	161.0	172.0	42.5	56.2	79.4	17.3	21.7	30.4	24.9	29.9	151.6	158.9	159.7	173.0	185.8	50.5	66.8	95.4	17.5	22.5	30.8	24.7	29.7
17.5	142.8	148.8	155.7	161.2	172.0	42.7	56.3	79.4	17.4	21.8	30.4	25.0	30.0	152.6	159.7	160.5	173.5	186.1	52.0	68.3	96.7	17.7	22.7	30.9	24.8	29.9
18.0	142.9	148.9	155.8	161.3	172.0	42.7	56.3	79.4	17.4	21.8	30.5	25.0	30.0	153.4	160.3	161.1	173.8	186.2	53.2	69.6	97.8	17.9	22.9	31.0	25.0	30.0
19.0	143.0	149.0	155.9	161.4	172.1	42.8	56.4	79.5	17.5	21.9	30.5	25.0	30.0	154.3	160.9	161.7	174.1	186.4	55.0	71.5	99.7	18.3	23.1	31.2	25.0	30.0
20.0	143.1	149.1	156.0	161.5	172.1	42.9	56.4	79.5	17.5	21.9	30.5	25.0	30.0	154.7	161.3	162.1	174.3	186.5	56.1	72.9	101.0	18.6	23.4	31.4	25.0	30.0

SIEDP-2006 Italian growth charts.

E. Cacciari, S. Milani, A. Balsamo, et al.

Table 1C - Whole Italy. Height, weight and body mass index (BMI) growth norms, expressed as -3 SD, -2SD (only for height), 3rd, 50th and 97th centiles, and extra-centiles for overweight (OW) and obesity (OB), only for BMI.

Age (yr)	Girls										Boys																			
	Height					Weight					BMI					Height					Weight					BMI				
	-3 SD	-2 SD	3rd	50th	97th	-3 SD	-2 SD	3rd	50th	97th	OB	OW	97th	50th	3rd	50th	97th	OB	OW	97th	50th	3rd	50th	97th	OB	OW	97th	50th	3rd	50th
2.0	76.0	79.7	80.1	87.2	94.3	9.9	12.3	16.1	13.8	16.1	21.4	18.7	22.9	75.6	80.0	80.5	88.8	97.0	10.3	12.8	17.0	14.6	16.5	20.8	18.0	21.4				
2.5	79.6	83.5	83.9	91.4	99.0	10.8	13.4	17.8	13.6	15.8	21.1	18.4	22.6	79.6	84.1	84.6	93.1	101.6	11.2	14.0	18.7	14.3	16.1	20.5	17.7	21.1				
3.0	83.0	87.1	87.5	95.4	103.4	11.6	14.5	19.5	13.5	15.4	21.0	18.3	22.6	83.2	88.3	88.3	97.0	105.8	12.1	15.2	20.3	14.0	15.9	20.4	17.5	21.0				
3.5	86.2	90.5	91.0	99.2	107.7	12.4	15.7	21.3	13.4	15.6	21.1	18.3	22.7	86.5	91.2	91.7	100.7	109.7	13.0	16.3	22.0	13.9	15.8	20.4	17.4	21.0				
4.0	89.3	93.7	94.2	102.8	111.7	13.2	16.8	23.2	13.4	15.6	21.2	18.4	22.9	89.6	94.4	95.0	104.1	113.4	13.8	17.4	23.7	13.8	15.8	20.5	17.4	21.2				
4.5	92.3	96.9	97.4	106.4	115.6	13.9	18.0	25.3	13.4	15.7	21.4	18.5	23.1	92.5	97.5	98.1	107.4	117.0	14.6	18.5	25.5	13.7	15.8	20.7	17.5	21.4				
5.0	95.1	99.9	100.5	109.7	119.4	14.7	19.2	27.5	13.4	15.8	21.6	18.7	23.3	95.4	100.4	101.0	110.7	120.4	15.3	19.6	27.4	13.7	15.8	21.0	17.6	21.7				
5.5	97.9	102.8	103.4	113.0	123.0	15.5	20.5	29.9	13.4	15.9	21.9	18.9	23.6	98.2	103.3	103.9	113.8	123.8	16.1	20.8	29.4	13.7	15.9	21.3	17.8	22.1				
6.0	100.6	105.6	106.3	116.1	126.5	16.4	21.9	32.3	13.5	16.1	22.2	19.1	23.9	100.9	106.1	106.8	116.8	127.1	16.9	22.0	31.7	13.7	16.0	21.7	18.0	22.5				
6.5	103.1	108.4	109.0	119.2	129.7	17.2	23.3	34.9	13.5	16.2	22.6	19.4	24.3	103.5	108.9	109.5	119.8	130.3	17.8	23.3	34.1	13.8	16.2	22.2	18.2	23.0				
7.0	105.6	111.0	111.6	122.0	132.9	18.1	24.8	37.6	13.6	16.4	23.0	19.7	24.7	106.1	111.6	112.2	122.8	133.5	18.6	24.7	36.7	13.8	16.3	22.7	18.5	23.6				
7.5	108.0	113.5	114.2	124.8	136.0	19.1	26.4	40.4	13.7	16.6	23.4	20.1	25.3	108.6	114.2	114.9	125.6	136.6	19.5	26.2	39.5	13.9	16.5	23.2	18.8	24.2				
8.0	110.4	116.0	116.6	127.6	139.0	20.1	28.0	43.2	13.8	16.9	23.9	20.4	25.8	111.1	116.8	117.5	128.4	139.6	20.5	27.8	42.5	14.0	16.8	23.8	19.2	24.8				
8.5	112.6	118.4	119.1	130.3	142.0	21.1	29.6	46.0	13.9	17.1	24.5	20.8	26.5	113.5	119.3	120.0	131.1	142.5	21.5	29.5	45.6	14.1	17.0	24.4	19.6	25.4				
9.0	114.9	120.8	121.5	133.1	145.2	22.1	31.4	48.9	14.0	17.4	25.1	21.3	27.2	115.9	121.8	122.5	133.8	145.4	22.5	31.3	48.8	14.2	17.3	25.0	20.0	26.1				
9.5	117.3	123.3	124.0	135.9	148.5	23.2	33.2	52.0	14.1	17.7	25.8	21.8	27.8	118.2	124.2	124.9	136.4	148.3	23.6	33.2	52.1	14.3	17.6	25.6	20.5	26.6				
10.0	119.7	125.9	126.7	139.0	152.0	24.4	35.2	55.3	14.3	18.1	26.4	22.4	28.4	120.5	126.5	127.2	139.0	151.2	24.8	35.1	55.5	14.4	18.0	26.1	20.9	27.2				
10.5	122.2	128.7	129.5	142.2	155.6	25.7	37.5	58.8	14.5	18.5	26.9	22.9	28.9	122.7	128.8	129.5	141.6	154.3	26.1	37.2	58.9	14.6	18.3	26.6	21.4	27.7				
11.0	124.9	131.6	132.4	145.5	159.2	27.2	40.0	62.5	14.7	18.9	27.3	23.4	29.2	124.9	131.1	131.9	144.3	157.5	27.4	39.4	62.3	14.7	18.7	27.1	21.9	28.1				
11.5	127.7	134.6	135.5	148.8	162.5	28.9	42.7	66.0	14.9	19.4	27.9	23.9	29.4	127.1	133.5	134.2	147.1	161.1	28.9	41.7	65.7	14.9	19.1	27.5	22.4	28.4				
12.0	130.5	137.6	138.5	151.9	165.4	30.9	45.6	69.1	15.2	19.8	27.9	24.3	29.5	129.4	135.9	136.7	150.2	165.1	30.4	44.2	69.2	15.1	19.5	27.9	22.8	28.7				
12.5	133.3	140.4	141.3	154.6	167.7	33.1	48.4	71.4	15.5	20.1	28.1	24.6	29.6	131.7	138.5	139.4	153.5	169.4	32.2	46.9	72.8	15.3	19.9	28.2	23.2	29.0				
13.0	135.9	142.9	143.8	156.8	169.5	35.4	50.7	73.1	15.8	20.4	28.2	24.8	29.7	134.0	141.4	142.3	157.2	173.6	34.2	49.7	76.3	15.6	20.2	28.4	23.6	29.2				
13.5	138.1	145.0	145.8	158.4	170.8	37.5	52.5	74.2	16.1	20.6	28.3	24.9	29.7	136.6	144.4	145.4	161.0	177.5	36.4	52.7	79.7	15.8	20.6	28.6	23.9	29.4				
14.0	140.0	146.6	147.4	159.7	171.7	39.3	53.7	74.8	16.4	20.8	28.3	25.0	29.8	139.3	147.7	148.7	164.6	180.7	38.8	55.8	82.8	16.1	20.9	28.8	24.1	29.5				
14.5	141.4	147.8	148.6	160.6	172.4	40.7	54.6	75.2	16.7	20.9	28.3	25.0	29.8	142.3	150.9	152.0	167.8	183.1	41.3	58.7	85.4	16.4	21.1	28.9	24.4	29.6				
15.0	142.4	148.7	149.5	161.2	172.8	41.6	55.1	75.5	16.9	21.1	28.4	25.0	29.9	145.4	154.0	155.0	170.4	184.9	43.9	61.3	87.6	16.6	21.3	29.0	24.5	29.7				
15.5	143.2	149.4	150.1	161.7	173.1	42.3	55.4	75.6	17.0	21.0	28.4	25.0	29.9	148.3	157.7	158.7	173.3	186.0	46.3	63.5	89.3	16.9	21.5	29.1	24.7	29.8				
16.0	143.7	149.8	150.6	162.0	173.3	42.7	55.6	75.7	17.1	21.0	28.4	25.0	30.0	150.9	158.8	159.8	173.7	186.8	48.5	65.2	90.5	17.1	21.7	29.2	24.8	29.8				
16.5	144.1	150.1	150.9	162.2	173.4	42.9	55.7	75.7	17.2	21.1	28.4	25.0	30.0	153.0	160.5	161.4	174.7	187.3	50.3	66.6	91.4	17.4	21.8	29.2	24.9	29.9				
17.0	144.4	150.4	151.1	162.3	173.5	43.1	55.8	75.8	17.2	21.1	28.4	25.0	30.0	154.6	161.7	162.5	175.3	187.6	51.7	67.5	92.0	17.6	21.9	29.3	24.9	29.9				
17.5	144.5	150.5	151.2	162.4	173.6	43.2	55.8	75.8	17.2	21.1	28.4	25.0	30.0	155.7	162.5	163.3	175.8	187.8	52.7	68.2	92.7	17.7	22.0	29.3	25.0	30.0				
18.0	144.7	150.6	151.3	162.5	173.6	43.3	55.9	75.8	17.3	21.1	28.4	25.0	30.0	156.5	163.1	163.9	176.0	188.0	53.5	68.7	92.7	17.9	22.0	29.3	25.0	30.0				
19.0	144.8	150.8	151.5	162.6	173.7	43.4	55.9	75.8	17.3	21.1	28.4	25.0	30.0	157.3	163.7	164.5	176.4	188.1	54.4	69.2	93.0	18.1	22.1	29.3	25.0	30.0				
20.0	144.9	150.8	151.5	162.6	173.7	43.4	55.9	75.8	17.3	21.1	28.4	25.0	30.0	157.7	164.0	164.8	176.5	188.2	54.8	69.5	93.1	18.3	22.2	29.4	25.0	30.0				

SIEDP-2006 Italian growth charts.

Table 2A - Central-North Italy. Height, weight and body mass index (BMI) growth norms, expressed as LMS. The SD score corresponding to the value (y) of the auxometric trait is computed according to formula 3 (see text).

Age (yrs)	Height (cm)						Weight (kg)						BMI (kg/m ²)					
	Girls			Boys			Girls			Boys			Girls			Boys		
	L	M	S	L	M	S	L	M	S	L	M	S	L	M	S	L	M	S
2.0	0.886	86.7	0.048	0.969	87.8	0.050	-0.944	12.1	0.126	-1.039	13.0	0.127	-2.507	16.1	0.108	-3.082	17.3	0.093
2.5	0.850	91.1	0.047	0.950	92.5	0.049	-0.946	13.3	0.130	-1.037	14.1	0.129	-2.690	15.8	0.106	-3.035	16.4	0.094
3.0	0.814	95.2	0.047	0.927	96.8	0.048	-0.952	14.5	0.134	-1.038	15.2	0.131	-2.771	15.7	0.106	-2.995	15.9	0.096
3.5	0.782	99.2	0.047	0.899	100.6	0.048	-0.957	15.6	0.139	-1.040	16.2	0.135	-2.776	15.6	0.107	-2.960	15.7	0.098
4.0	0.755	102.9	0.047	0.869	104.2	0.047	-0.957	16.8	0.145	-1.040	17.3	0.139	-2.730	15.6	0.109	-2.927	15.6	0.100
4.5	0.734	106.6	0.047	0.837	107.6	0.047	-0.950	18.0	0.151	-1.037	18.3	0.143	-2.654	15.6	0.111	-2.892	15.6	0.103
5.0	0.718	110.0	0.047	0.805	110.9	0.047	-0.933	19.2	0.158	-1.027	19.5	0.149	-2.564	15.7	0.113	-2.851	15.7	0.105
5.5	0.707	113.4	0.047	0.774	114.1	0.047	-0.907	20.5	0.165	-1.009	20.7	0.155	-2.469	15.8	0.116	-2.801	15.8	0.108
6.0	0.700	116.6	0.046	0.746	117.2	0.047	-0.873	21.9	0.172	-0.982	22.0	0.162	-2.375	16.0	0.119	-2.738	16.0	0.111
6.5	0.693	119.7	0.046	0.722	120.3	0.047	-0.832	23.3	0.178	-0.947	23.3	0.169	-2.286	16.1	0.122	-2.660	16.2	0.115
7.0	0.684	122.7	0.046	0.702	123.3	0.047	-0.787	24.8	0.184	-0.904	24.8	0.176	-2.204	16.3	0.125	-2.565	16.3	0.119
7.5	0.667	125.6	0.046	0.686	126.3	0.047	-0.739	26.4	0.190	-0.857	26.4	0.183	-2.125	16.5	0.128	-2.452	16.6	0.123
8.0	0.638	128.4	0.046	0.674	129.2	0.047	-0.691	28.0	0.194	-0.806	28.2	0.189	-2.044	16.7	0.132	-2.323	16.8	0.128
8.5	0.592	131.1	0.046	0.662	132.0	0.046	-0.643	29.7	0.199	-0.754	30.0	0.194	-1.953	16.9	0.137	-2.178	17.1	0.133
9.0	0.530	133.8	0.046	0.647	134.8	0.046	-0.594	31.5	0.202	-0.702	31.9	0.199	-1.842	17.2	0.141	-2.022	17.4	0.138
9.5	0.462	136.7	0.047	0.622	137.5	0.046	-0.545	33.4	0.205	-0.653	33.9	0.202	-1.705	17.6	0.146	-1.855	17.7	0.142
10.0	0.414	139.7	0.048	0.576	140.1	0.046	-0.491	35.4	0.208	-0.606	35.9	0.205	-1.539	17.9	0.151	-1.684	18.0	0.146
10.5	0.420	142.8	0.048	0.499	142.8	0.047	-0.428	37.6	0.211	-0.561	38.0	0.207	-1.353	18.3	0.154	-1.511	18.4	0.150
11.0	0.508	146.1	0.048	0.382	145.4	0.047	-0.351	40.1	0.211	-0.519	40.2	0.208	-1.161	18.8	0.156	-1.341	18.7	0.153
11.5	0.677	149.4	0.048	0.236	148.2	0.048	-0.262	42.8	0.210	-0.479	42.4	0.208	-0.989	19.2	0.157	-1.180	19.1	0.155
12.0	0.893	152.5	0.047	0.103	151.2	0.049	-0.175	45.6	0.204	-0.439	44.8	0.207	-0.864	19.6	0.155	-1.033	19.5	0.156
12.5	1.104	155.3	0.045	0.062	154.5	0.051	-0.111	48.2	0.196	-0.397	47.3	0.206	-0.809	20.0	0.151	-0.906	19.8	0.155
13.0	1.260	157.5	0.043	0.188	158.1	0.052	-0.094	50.4	0.185	-0.352	50.0	0.205	-0.834	20.2	0.146	-0.804	20.2	0.154
13.5	1.339	159.2	0.042	0.502	161.8	0.052	-0.131	52.2	0.175	-0.303	52.8	0.201	-0.930	20.5	0.141	-0.730	20.5	0.152
14.0	1.349	160.5	0.040	0.942	165.5	0.050	-0.212	53.4	0.166	-0.256	55.8	0.196	-1.072	20.6	0.136	-0.687	20.8	0.149
14.5	1.313	161.4	0.039	1.386	168.7	0.048	-0.311	54.3	0.159	-0.224	58.8	0.189	-1.229	20.7	0.132	-0.675	21.0	0.146
15.0	1.258	162.0	0.038	1.707	171.3	0.045	-0.406	54.9	0.153	-0.223	61.5	0.180	-1.375	20.8	0.128	-0.693	21.2	0.143
15.5	1.201	162.4	0.037	1.839	173.2	0.042	-0.484	55.2	0.150	-0.264	63.8	0.171	-1.494	20.8	0.126	-0.739	21.4	0.139
16.0	1.151	162.7	0.037	1.801	174.5	0.040	-0.542	55.5	0.147	-0.344	65.6	0.162	-1.583	20.8	0.124	-0.805	21.6	0.136
16.5	1.111	162.9	0.036	1.665	175.3	0.038	-0.583	55.6	0.146	-0.446	66.8	0.155	-1.644	20.9	0.123	-0.888	21.7	0.133
17.0	1.081	163.0	0.036	1.504	175.9	0.037	-0.611	55.7	0.145	-0.549	67.7	0.149	-1.683	20.9	0.122	-0.980	21.8	0.130
17.5	1.058	163.1	0.036	1.359	176.2	0.036	-0.630	55.8	0.144	-0.636	68.3	0.145	-1.707	20.9	0.122	-1.075	21.9	0.127
18.0	1.042	163.1	0.036	1.248	176.4	0.036	-0.642	55.8	0.144	-0.704	68.6	0.142	-1.720	20.9	0.121	-1.169	22.0	0.125
19.0	1.022	163.2	0.036	1.112	176.6	0.035	-0.656	55.8	0.143	-0.787	69.0	0.139	-1.729	20.9	0.121	-1.337	22.1	0.121
20.0	1.012	163.2	0.036	1.050	176.7	0.035	-0.662	55.8	0.143	-0.825	69.2	0.138	-1.727	20.9	0.121	-1.469	22.1	0.118

SIEDP-2006 Italian growth charts.

Table 2B - South Italy. Height, weight and body mass index (BMI) growth norms, expressed as LMS. The SD score corresponding to the value (y) of the auxometric trait is computed according to formula 3 (see text).

Age (yrs)	Height (cm)						Weight (kg)						BMI (kg/m ²)					
	Girls			Boys			Girls			Boys			Girls			Boys		
	L	M	S	L	M	S	L	M	S	L	M	S	L	M	S	L	M	S
2.0	0.883	87.7	0.044	0.981	89.7	0.050	-1.083	12.3	0.135	-0.914	12.6	0.137	-2.611	16.1	0.108	-4.261	15.8	0.078
2.5	0.841	91.8	0.044	0.972	93.6	0.049	-1.063	13.5	0.139	-0.906	14.0	0.138	-2.683	15.9	0.108	-4.184	15.7	0.080
3.0	0.799	95.7	0.044	0.963	97.3	0.049	-1.048	14.6	0.143	-0.903	15.3	0.140	-2.698	15.8	0.108	-4.081	15.7	0.082
3.5	0.760	99.3	0.045	0.954	100.7	0.048	-1.035	15.8	0.148	-0.905	16.5	0.142	-2.669	15.8	0.110	-3.958	15.7	0.085
4.0	0.725	102.8	0.045	0.944	104.0	0.048	-1.020	16.9	0.153	-0.911	17.6	0.144	-2.609	15.8	0.112	-3.816	15.8	0.088
4.5	0.695	106.2	0.045	0.934	107.2	0.047	-1.002	18.0	0.159	-0.921	18.8	0.147	-2.530	15.8	0.115	-3.660	15.8	0.092
5.0	0.672	109.4	0.045	0.925	110.4	0.047	-0.978	19.2	0.166	-0.932	19.9	0.150	-2.438	15.9	0.118	-3.492	15.9	0.096
5.5	0.655	112.6	0.045	0.917	113.5	0.046	-0.949	20.5	0.172	-0.944	21.0	0.155	-2.339	16.0	0.121	-3.315	16.0	0.100
6.0	0.642	115.7	0.046	0.909	116.6	0.046	-0.914	21.8	0.179	-0.952	22.2	0.160	-2.236	16.1	0.124	-3.132	16.1	0.105
6.5	0.630	118.7	0.046	0.902	119.5	0.046	-0.875	23.2	0.186	-0.954	23.4	0.165	-2.131	16.2	0.128	-2.945	16.3	0.110
7.0	0.616	121.6	0.046	0.893	122.4	0.046	-0.833	24.6	0.192	-0.949	24.7	0.172	-2.025	16.4	0.132	-2.757	16.5	0.115
7.5	0.597	124.4	0.046	0.882	125.2	0.045	-0.789	26.2	0.198	-0.934	26.1	0.179	-1.920	16.6	0.136	-2.569	16.7	0.121
8.0	0.567	127.2	0.046	0.863	128.0	0.045	-0.744	27.7	0.203	-0.910	27.6	0.186	-1.814	16.9	0.140	-2.385	16.9	0.126
8.5	0.526	129.9	0.047	0.830	130.6	0.045	-0.699	29.4	0.208	-0.877	29.2	0.193	-1.709	17.2	0.144	-2.205	17.1	0.131
9.0	0.479	132.7	0.047	0.775	133.2	0.045	-0.655	31.2	0.212	-0.836	30.9	0.200	-1.607	17.5	0.148	-2.031	17.4	0.137
9.5	0.438	135.7	0.048	0.686	135.8	0.045	-0.609	33.0	0.216	-0.791	32.8	0.207	-1.508	17.9	0.152	-1.865	17.7	0.142
10.0	0.426	138.7	0.048	0.552	138.3	0.045	-0.559	35.1	0.220	-0.743	34.8	0.213	-1.416	18.2	0.155	-1.706	18.1	0.146
10.5	0.468	141.9	0.049	0.368	140.9	0.046	-0.504	37.3	0.223	-0.695	36.9	0.217	-1.333	18.6	0.157	-1.558	18.4	0.150
11.0	0.574	145.2	0.049	0.152	143.5	0.047	-0.441	39.8	0.224	-0.651	39.1	0.220	-1.262	19.0	0.159	-1.420	18.7	0.154
11.5	0.733	148.3	0.048	-0.051	146.4	0.049	-0.373	42.6	0.223	-0.611	41.4	0.222	-1.207	19.4	0.159	-1.293	19.1	0.156
12.0	0.914	151.2	0.047	-0.173	149.4	0.050	-0.311	45.4	0.219	-0.578	43.9	0.222	-1.168	19.8	0.159	-1.179	19.5	0.158
12.5	1.076	153.7	0.045	-0.152	152.7	0.052	-0.271	48.1	0.212	-0.556	46.4	0.220	-1.147	20.2	0.158	-1.078	19.8	0.160
13.0	1.189	155.7	0.044	0.038	156.2	0.053	-0.268	50.4	0.203	-0.544	48.9	0.216	-1.142	20.5	0.157	-0.990	20.2	0.160
13.5	1.243	157.2	0.042	0.365	159.7	0.053	-0.306	52.3	0.193	-0.545	51.5	0.211	-1.151	20.7	0.155	-0.916	20.6	0.160
14.0	1.249	158.3	0.041	0.761	163.0	0.052	-0.373	53.7	0.184	-0.559	54.0	0.204	-1.170	21.0	0.153	-0.856	20.9	0.160
14.5	1.225	159.1	0.040	1.140	165.9	0.050	-0.452	54.6	0.177	-0.585	56.5	0.197	-1.196	21.2	0.151	-0.810	21.2	0.158
15.0	1.187	159.7	0.039	1.431	166.3	0.048	-0.525	55.3	0.172	-0.620	58.9	0.190	-1.225	21.4	0.149	-0.778	21.5	0.157
15.5	1.148	160.1	0.038	1.594	170.1	0.045	-0.584	55.7	0.169	-0.659	61.1	0.183	-1.254	21.5	0.148	-0.760	21.8	0.155
16.0	1.113	160.3	0.038	1.636	171.4	0.043	-0.628	55.9	0.166	-0.698	63.2	0.176	-1.282	21.6	0.146	-0.753	22.1	0.153
16.5	1.085	160.5	0.038	1.590	172.4	0.041	-0.660	56.1	0.165	-0.732	65.1	0.171	-1.306	21.7	0.145	-0.758	22.3	0.151
17.0	1.063	160.7	0.037	1.500	173.0	0.040	-0.681	56.2	0.164	-0.757	66.8	0.166	-1.326	21.7	0.144	-0.773	22.5	0.148
17.5	1.046	160.7	0.037	1.398	173.5	0.039	-0.695	56.3	0.163	-0.772	68.3	0.162	-1.343	21.8	0.144	-0.796	22.7	0.146
18.0	1.034	160.8	0.037	1.304	173.8	0.038	-0.705	56.3	0.162	-0.779	69.6	0.159	-1.356	21.8	0.143	-0.825	22.9	0.144
19.0	1.018	160.9	0.037	1.166	174.1	0.038	-0.716	56.4	0.162	-0.773	71.5	0.156	-1.374	21.9	0.142	-0.897	23.1	0.140
20.0	1.010	160.9	0.037	1.087	174.3	0.037	-0.721	56.4	0.162	-0.758	72.9	0.154	-1.384	21.9	0.142	-0.977	23.4	0.136

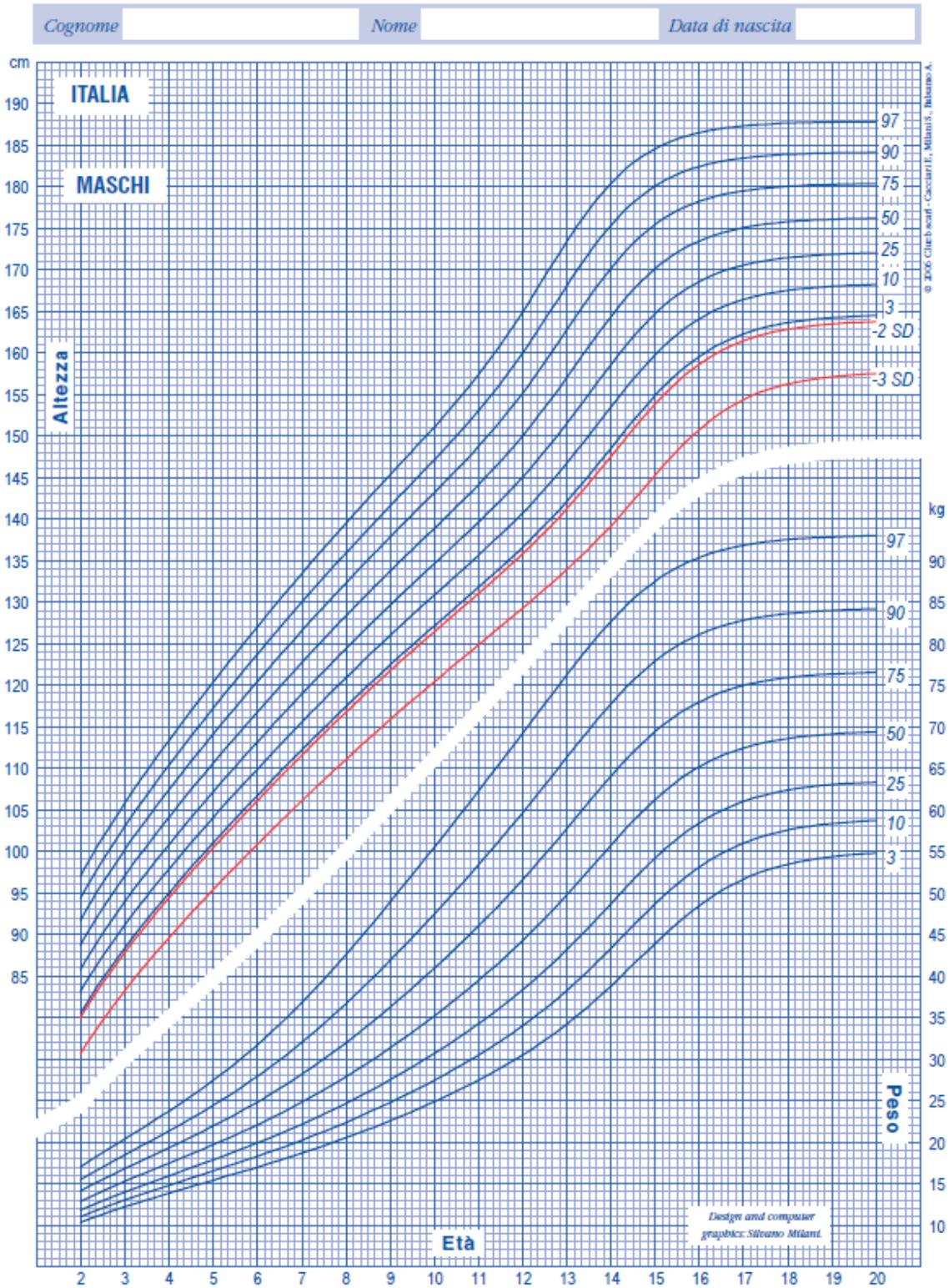
SIEDP-2006 Italian growth charts.

Table 2C - Whole Italy. Height, weight and body mass index (BMI) growth norms, expressed as LMS. The SD score corresponding to the value (y) of the auxometric trait is computed according to formula 3 (see text).

Age (yrs)	Height (cm)						Weight (kg)						BMI (kg/m ²)					
	Girls			Boys			Girls			Boys			Girls			Boys		
	L	M	S	L	M	S	L	M	S	L	M	S	L	M	S	L	M	S
2.0	0.768	87.2	0.043	0.964	88.8	0.050	-0.982	12.3	0.127	-0.974	12.8	0.131	-2.743	16.1	0.106	-3.721	16.5	0.084
2.5	0.708	91.4	0.044	0.947	93.1	0.049	-0.982	13.4	0.131	-0.978	14.0	0.133	-2.900	15.8	0.104	-3.622	16.1	0.086
3.0	0.656	95.4	0.044	0.926	97.0	0.048	-0.985	14.5	0.136	-0.987	15.2	0.135	-2.934	15.7	0.105	-3.507	15.9	0.089
3.5	0.612	99.2	0.045	0.903	100.7	0.047	-0.987	15.7	0.141	-0.998	16.3	0.138	-2.886	15.6	0.107	-3.392	15.8	0.091
4.0	0.579	102.8	0.045	0.880	104.1	0.047	-0.984	16.8	0.148	-1.010	17.4	0.141	-2.791	15.6	0.110	-3.284	15.8	0.094
4.5	0.556	106.4	0.046	0.856	107.4	0.047	-0.972	18.0	0.154	-1.020	18.5	0.145	-2.672	15.7	0.113	-3.184	15.8	0.097
5.0	0.541	109.7	0.046	0.834	110.7	0.047	-0.950	19.2	0.162	-1.026	19.6	0.150	-2.548	15.8	0.116	-3.089	15.8	0.101
5.5	0.534	113.0	0.046	0.813	113.8	0.046	-0.920	20.5	0.169	-1.025	20.8	0.155	-2.426	15.9	0.119	-2.996	15.9	0.104
6.0	0.531	116.1	0.046	0.795	116.8	0.046	-0.881	21.9	0.176	-1.015	22.0	0.161	-2.312	16.1	0.122	-2.900	16.0	0.108
6.5	0.530	119.2	0.046	0.779	119.8	0.046	-0.836	23.3	0.183	-0.995	23.3	0.168	-2.210	16.2	0.125	-2.796	16.2	0.112
7.0	0.528	122.0	0.046	0.766	122.8	0.046	-0.789	24.8	0.189	-0.965	24.7	0.175	-2.118	16.4	0.128	-2.682	16.3	0.117
7.5	0.520	124.8	0.046	0.753	125.6	0.046	-0.740	26.4	0.195	-0.927	26.2	0.182	-2.036	16.6	0.132	-2.554	16.5	0.121
8.0	0.503	127.6	0.047	0.739	128.4	0.046	-0.691	28.0	0.200	-0.881	27.8	0.189	-1.957	16.9	0.136	-2.412	16.8	0.127
8.5	0.474	130.3	0.047	0.719	131.1	0.046	-0.644	29.6	0.204	-0.831	29.5	0.195	-1.873	17.1	0.140	-2.257	17.0	0.132
9.0	0.438	133.1	0.047	0.686	133.8	0.046	-0.598	31.4	0.208	-0.778	31.3	0.201	-1.775	17.4	0.144	-2.091	17.3	0.137
9.5	0.406	135.9	0.048	0.630	136.4	0.046	-0.553	33.2	0.211	-0.724	33.2	0.206	-1.653	17.7	0.149	-1.916	17.6	0.143
10.0	0.399	139.0	0.048	0.539	139.0	0.046	-0.503	35.2	0.215	-0.668	35.1	0.210	-1.504	18.1	0.154	-1.736	18.0	0.148
10.5	0.443	142.2	0.049	0.401	141.6	0.046	-0.442	37.5	0.218	-0.612	37.2	0.213	-1.333	18.5	0.158	-1.557	18.3	0.152
11.0	0.551	145.5	0.049	0.220	144.3	0.047	-0.361	40.0	0.220	-0.556	39.4	0.215	-1.151	18.9	0.160	-1.382	18.7	0.155
11.5	0.717	148.8	0.048	0.026	147.1	0.048	-0.260	42.7	0.219	-0.499	41.7	0.217	-0.983	19.4	0.161	-1.217	19.1	0.157
12.0	0.909	151.9	0.047	-0.116	150.2	0.050	-0.153	45.6	0.214	-0.439	44.2	0.217	-0.854	19.8	0.159	-1.069	19.5	0.159
12.5	1.085	154.6	0.045	-0.126	153.5	0.052	-0.070	48.4	0.205	-0.379	46.9	0.216	-0.789	20.1	0.156	-0.943	19.9	0.159
13.0	1.211	156.8	0.044	0.050	157.2	0.053	-0.041	50.7	0.193	-0.317	49.7	0.213	-0.777	20.4	0.152	-0.844	20.2	0.157
13.5	1.274	158.4	0.042	0.401	161.0	0.053	-0.080	52.5	0.181	-0.260	52.7	0.208	-0.874	20.6	0.147	-0.776	20.6	0.155
14.0	1.283	159.7	0.040	0.855	164.6	0.052	-0.172	53.7	0.171	-0.214	55.8	0.202	-0.997	20.8	0.142	-0.740	20.9	0.153
14.5	1.257	160.6	0.039	1.305	167.8	0.049	-0.285	54.6	0.163	-0.189	58.7	0.193	-1.137	20.9	0.137	-0.738	21.1	0.149
15.0	1.215	161.2	0.038	1.649	170.4	0.047	-0.391	55.1	0.157	-0.197	61.3	0.184	-1.270	21.0	0.134	-0.765	21.3	0.146
15.5	1.170	161.7	0.038	1.829	172.3	0.044	-0.475	55.4	0.154	-0.240	63.5	0.174	-1.380	21.0	0.131	-0.818	21.5	0.142
16.0	1.130	162.0	0.037	1.847	173.7	0.041	-0.536	55.6	0.151	-0.314	65.2	0.165	-1.463	21.0	0.129	-0.890	21.7	0.139
16.5	1.098	162.2	0.037	1.754	174.7	0.039	-0.578	55.7	0.150	-0.406	66.6	0.158	-1.520	21.1	0.128	-0.974	21.8	0.136
17.0	1.072	162.3	0.037	1.612	175.3	0.038	-0.605	55.8	0.149	-0.501	67.5	0.152	-1.557	21.1	0.127	-1.065	21.9	0.133
17.5	1.053	162.4	0.037	1.466	175.8	0.037	-0.623	55.8	0.148	-0.588	68.2	0.148	-1.581	21.1	0.127	-1.156	22.0	0.130
18.0	1.039	162.5	0.036	1.341	176.0	0.036	-0.635	55.9	0.148	-0.660	68.7	0.145	-1.594	21.1	0.126	-1.242	22.0	0.128
19.0	1.021	162.6	0.036	1.172	176.4	0.036	-0.647	55.9	0.147	-0.758	69.2	0.141	-1.604	21.1	0.126	-1.391	22.1	0.124
20.0	1.012	162.6	0.036	1.084	176.5	0.035	-0.653	55.9	0.147	-0.811	69.5	0.139	-1.605	21.1	0.126	-1.501	22.2	0.122

SIEDP-2006 Italian growth charts.

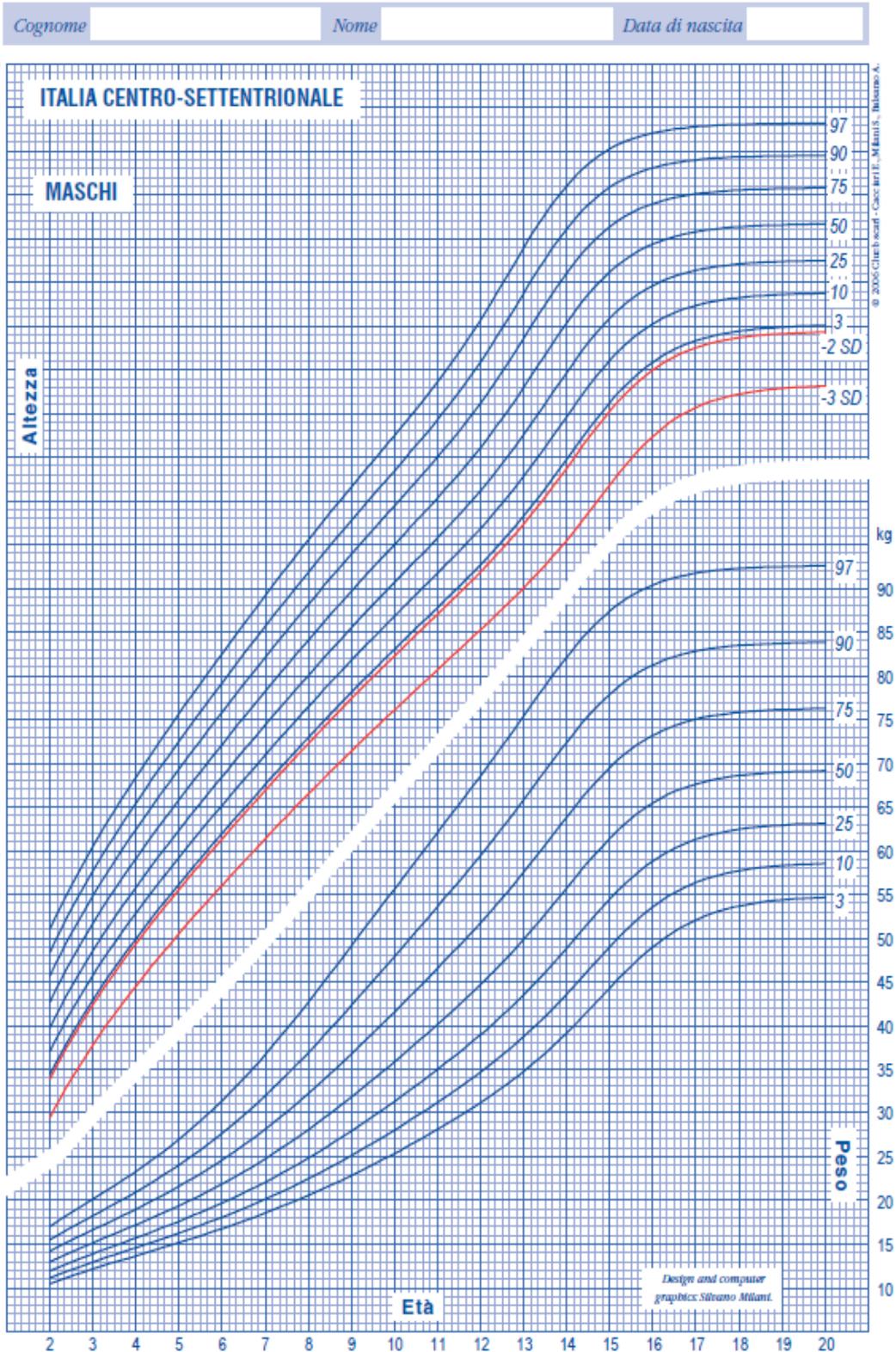
Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



Cacciari E, Milani S, Balsamo A & Directive Councils of SIEDP/ISPED for 1996-97 and 2002-03, J Endocrinol Invest, 29(7):581-593, 2006.



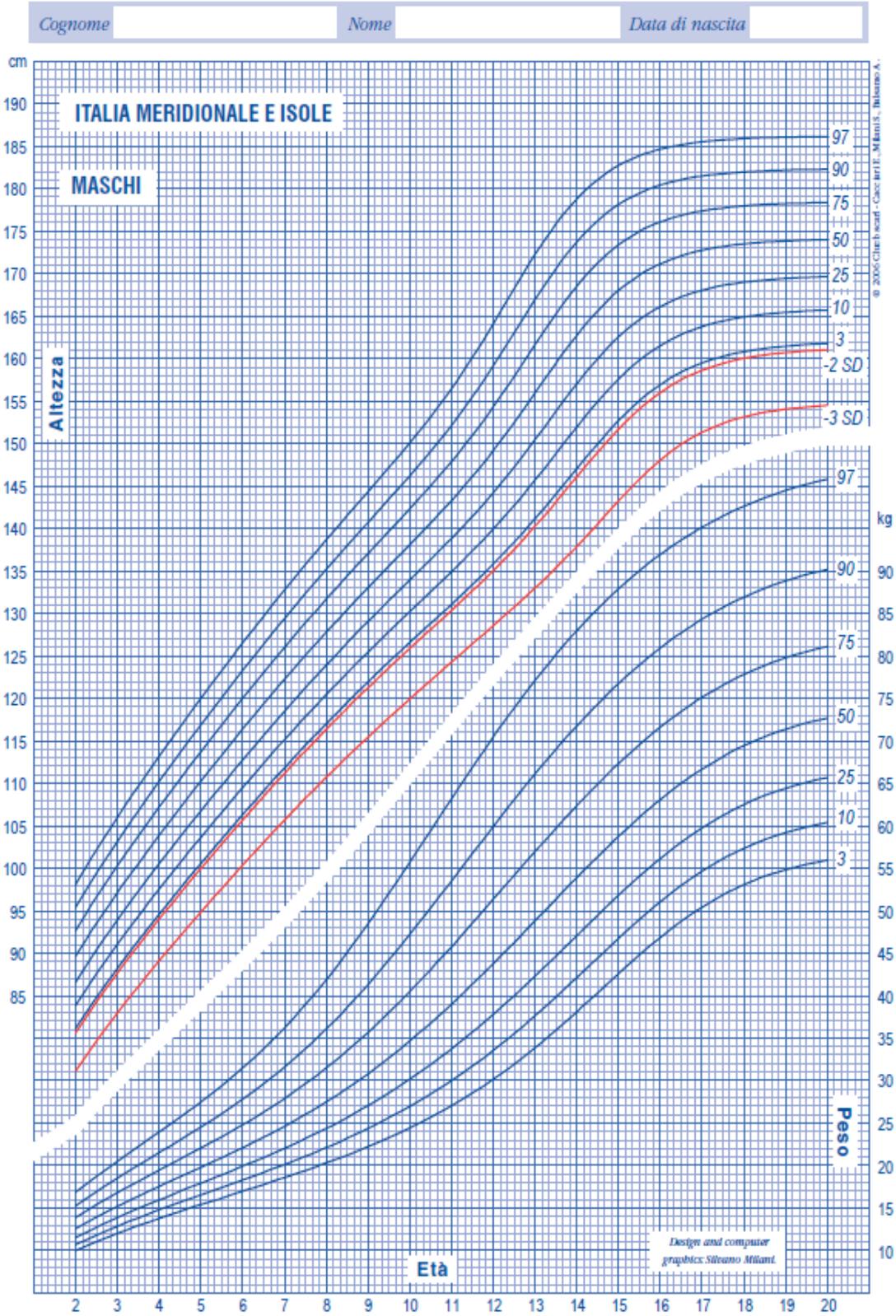
Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



Cacciari E, Milani S, Balsamo A & Directive Councils of SIEDP/ESPED for 1996-97 and 2002-03, J Endocrinol Invest, 29(7):581-593, 2006.



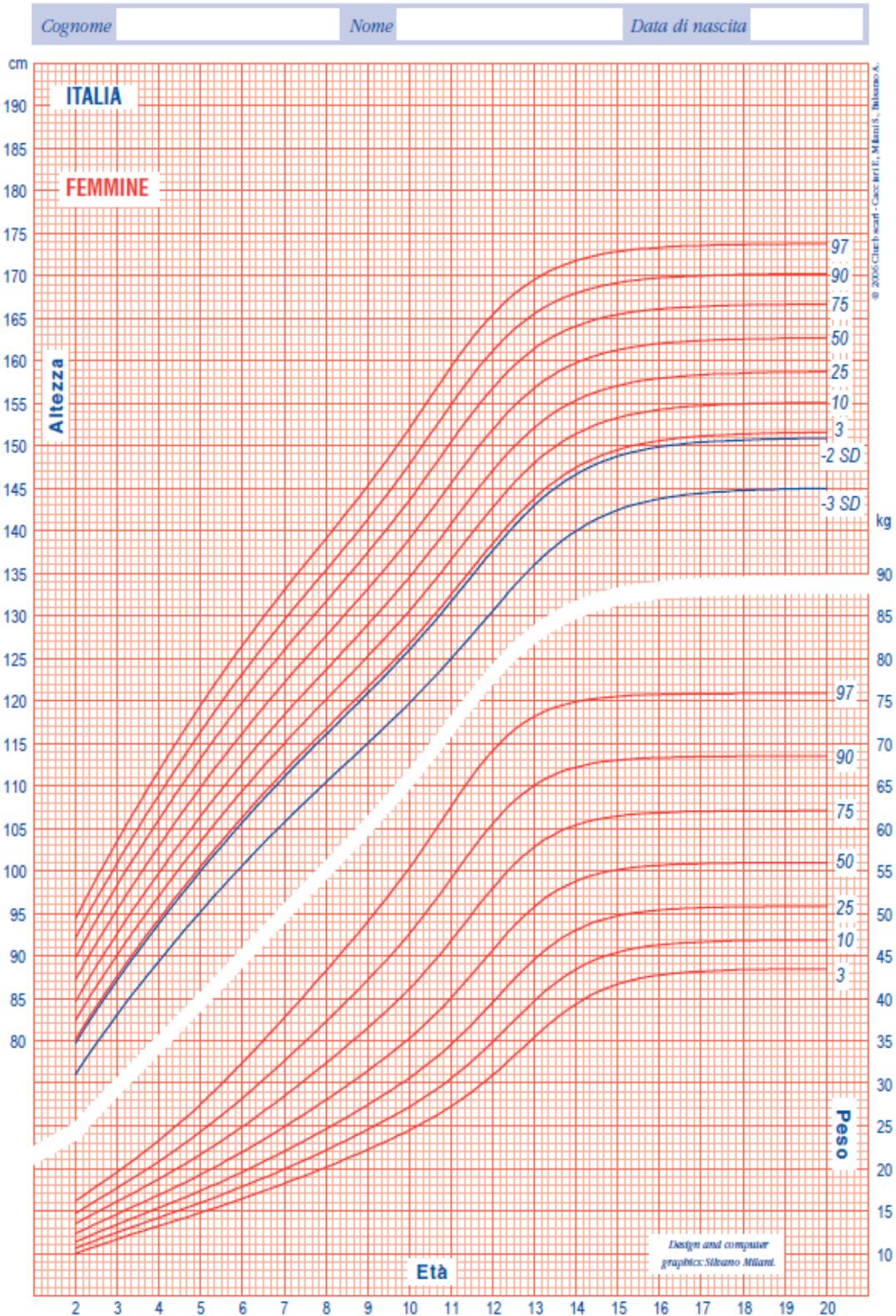
Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI



Cacciari E, Milani S, Balsamo A & Directive Councils of SIEDP/ISPED for 1996-97 and 2002-03, *J Endocrinol Invest*, 29(7):581-593, 2006.



Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI

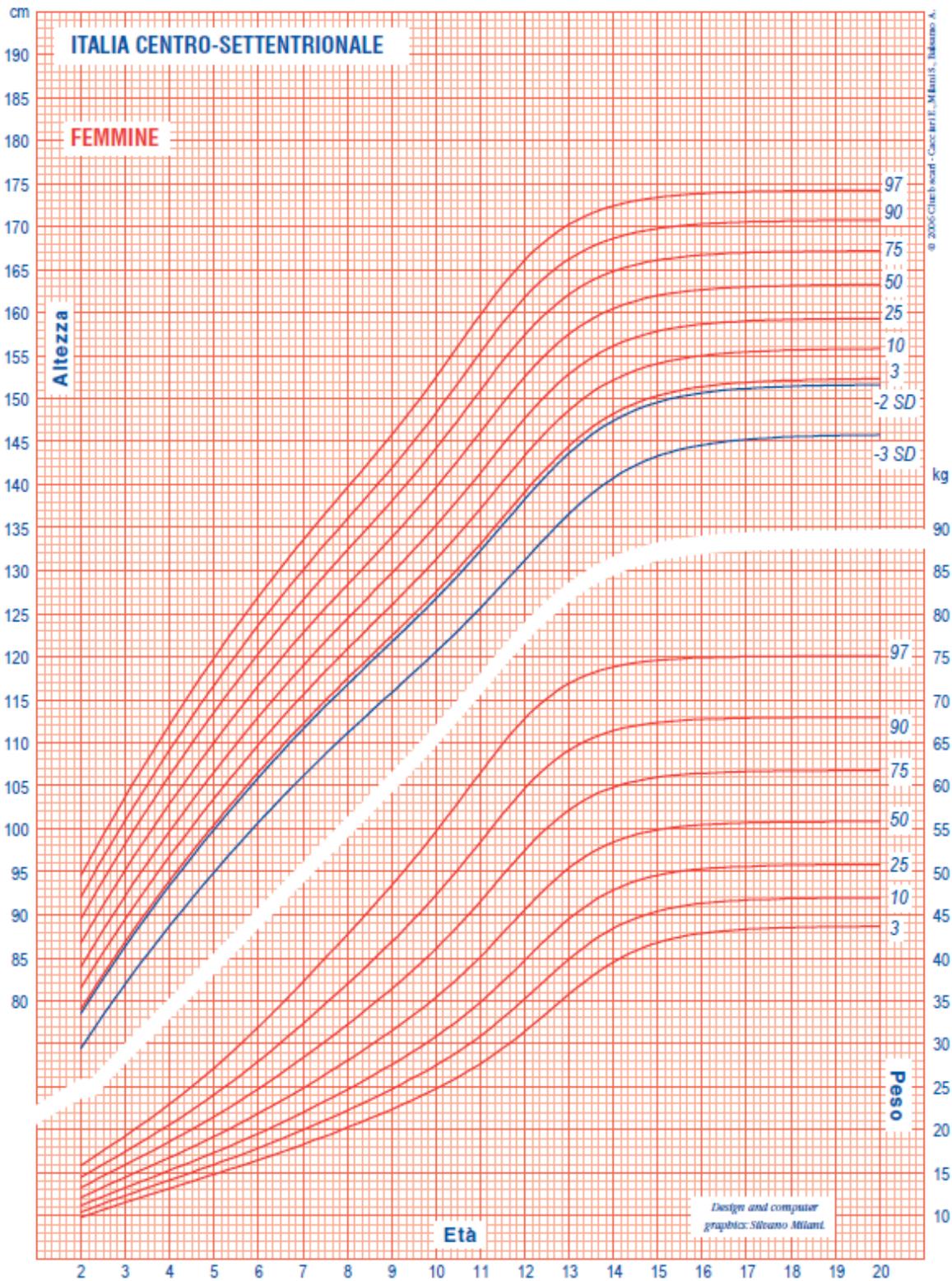


Cacciari E, Milani S, Balsamo A & Directive Councils of SIEDP/ISPED for 1996-97 and 2002-03, *J Endocrinol Invest*, 29(7):581-593, 2006.



Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI

Cognome Nome Data di nascita

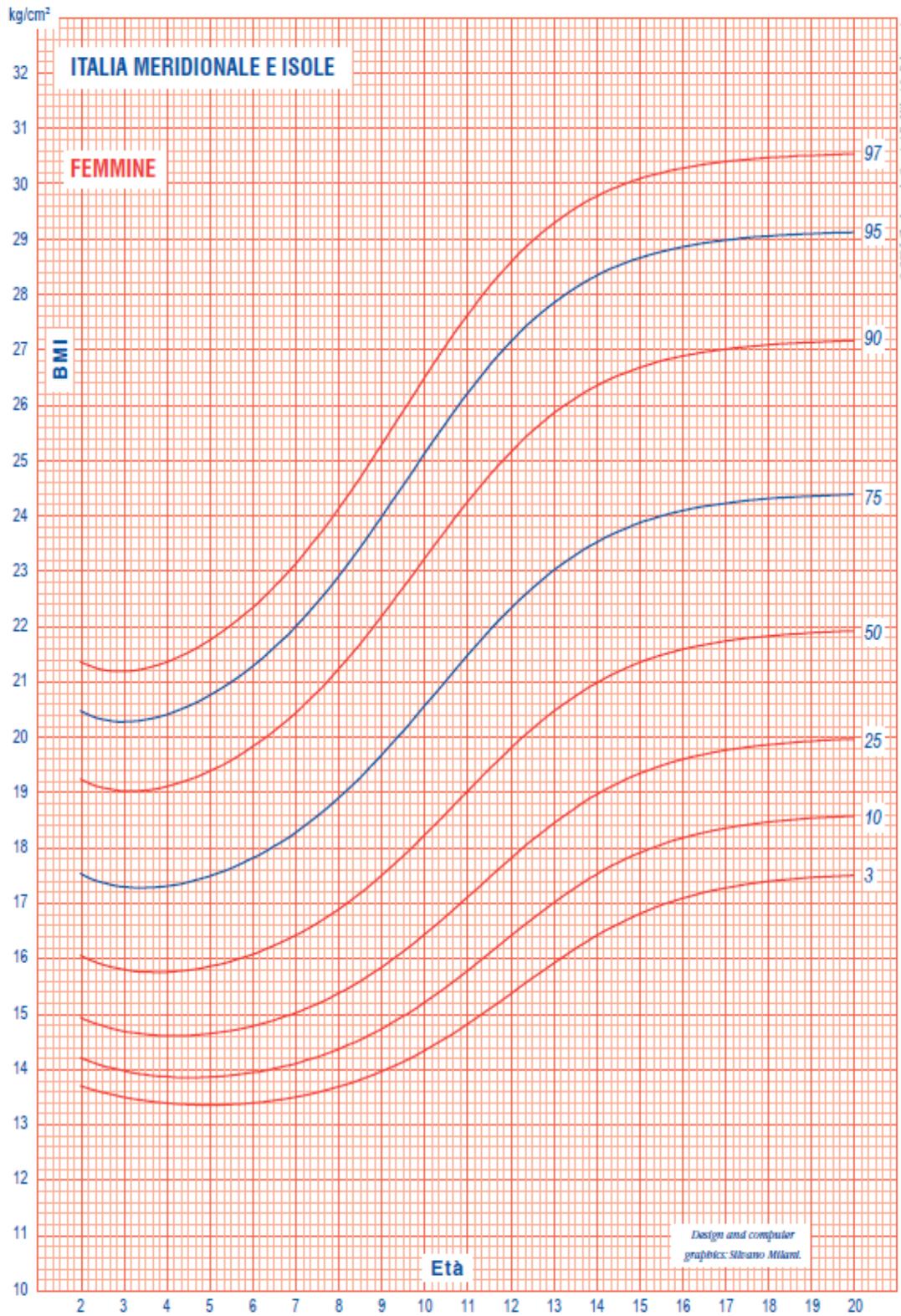


Cacciarri E, Milani S, Balsamo A & Directive Councils of SIEDP/ESPED for 1996-97 and 2002-03, J Endocrinol Invest, 29(7):581-593, 2006.



Centili Italiani di riferimento [2-20 anni] per altezza, peso e BMI

Cognome Nome Data di nascita



Cacciari E, Milani S, Balsamo A & Directive Councils of SIEDP/ISPED for 1996-97 and 2002-03, J Endocrinol Invest, 29(7):581-593, 2006.



TABLE 2. Italian Neonatal Study charts: 3rd, 50th, and 97th centiles and S and L functions of BW, BL, and HC distribution in firstborn neonates

GA wk	Boys																													
	Weight					Head circumference					Length																			
	3rd	50th	97th	S	L	3rd	50th	97th	S	L	3rd	50th	97th	S	L															
23	3.48	5.08	6.66	0.166	1.035	25.2	29.2	33.0	0.0707	1.320	18.3	20.7	23.1	0.0621	1.166	370	531	690	0.160	1.037	25.7	29.7	33.5	0.0695	1.332	18.7	21.1	23.5	0.0610	1.172
24	3.71	5.78	7.83	0.189	1.027	26.3	30.4	34.3	0.0697	1.333	19.0	21.5	24.0	0.0613	1.175	395	603	808	0.182	1.029	26.8	30.9	34.8	0.0685	1.345	19.4	21.9	24.4	0.0603	1.181
25	4.02	6.57	9.09	0.205	1.023	27.4	31.6	35.6	0.0687	1.349	19.8	22.4	24.9	0.0605	1.187	431	686	939	0.197	1.024	27.9	32.1	36.1	0.0675	1.362	20.2	22.8	25.3	0.0595	1.193
26	4.43	7.46	10.47	0.215	1.021	28.5	32.8	36.9	0.0675	1.369	20.7	23.3	25.9	0.0597	1.203	474	779	1081	0.207	1.022	29.1	33.4	37.5	0.0663	1.383	21.1	23.7	26.3	0.0586	1.210
27	4.95	8.48	11.98	0.220	1.020	29.7	34.1	38.3	0.0663	1.396	21.5	24.2	26.8	0.0587	1.226	532	885	1235	0.211	1.022	30.3	34.7	38.8	0.0651	1.411	21.9	24.6	27.2	0.0577	1.234
28	5.61	9.63	13.62	0.221	1.021	31.0	35.5	39.7	0.0650	1.432	22.3	25.1	27.8	0.0576	1.258	603	1006	1406	0.212	1.022	31.6	36.0	40.2	0.0638	1.448	22.8	25.6	28.3	0.0566	1.268
29	6.43	10.94	15.41	0.218	1.022	32.3	36.8	41.1	0.0636	1.482	23.3	26.1	28.8	0.0564	1.305	688	1142	1591	0.210	1.024	32.9	37.4	41.7	0.0624	1.500	23.8	26.6	29.3	0.0554	1.316
30	7.39	12.42	17.40	0.214	1.025	33.6	38.2	42.5	0.0619	1.552	24.1	27.0	29.7	0.0551	1.372	791	1297	1797	0.206	1.027	34.3	38.9	43.2	0.0608	1.573	24.6	27.5	30.2	0.0541	1.386
31	8.54	14.09	19.57	0.208	1.031	35.0	39.7	44.0	0.0601	1.651	25.1	28.0	30.8	0.0535	1.467	914	1472	2023	0.200	1.033	35.6	40.3	44.6	0.0590	1.675	25.6	28.5	31.3	0.0525	1.484
32	9.91	15.97	21.94	0.200	1.040	36.4	41.1	45.4	0.0580	1.789	26.1	29.0	31.7	0.0516	1.595	1060	1668	2266	0.192	1.044	37.1	41.8	46.1	0.0579	1.819	26.6	29.5	32.2	0.0506	1.618
33	11.49	18.06	24.49	0.191	1.057	37.8	42.5	46.7	0.0555	1.978	27.0	29.9	32.6	0.0494	1.762	1225	1886	2532	0.184	1.062	38.5	43.2	47.4	0.0564	2.017	27.6	30.5	33.2	0.0484	1.793
34	13.30	20.35	27.19	0.181	1.087	39.3	43.9	48.0	0.0526	2.229	28.0	30.8	33.4	0.0469	1.962	1417	2125	2811	0.174	1.094	40.1	44.7	48.8	0.0516	2.280	28.6	31.4	34.0	0.0459	2.002
35	15.32	22.79	29.94	0.170	1.135	40.7	45.3	49.2	0.0494	2.539	28.8	31.6	34.1	0.0442	2.174	1631	2380	3095	0.163	1.146	41.5	46.0	49.9	0.0484	2.607	29.4	32.2	34.7	0.0432	2.226
36	17.50	25.29	32.60	0.158	1.207	42.1	46.5	50.2	0.0460	2.889	29.6	32.3	34.7	0.0415	2.359	1864	2642	3371	0.151	1.224	42.8	47.2	50.9	0.0449	2.979	30.2	32.9	35.3	0.0405	2.423
37	19.79	27.70	34.99	0.145	1.294	43.3	47.5	51.0	0.0425	3.228	30.3	32.9	35.2	0.0389	2.467	2099	2893	3621	0.139	1.321	44.1	48.3	51.8	0.0414	3.341	31.0	33.5	35.8	0.0380	2.541
38	21.97	29.84	37.00	0.133	1.371	44.4	48.4	51.7	0.0392	3.475	31.0	33.4	35.6	0.0367	2.458	2329	3116	3829	0.127	1.407	45.3	49.2	52.4	0.0381	3.613	31.6	34.0	36.2	0.0358	2.537
39	23.79	31.55	38.61	0.124	1.396	45.4	49.1	52.2	0.0363	3.551	31.5	33.8	35.9	0.0351	2.328	2522	3295	3995	0.118	1.437	46.2	49.9	53.0	0.0353	3.705	32.1	34.4	36.5	0.0341	2.404
40	25.19	32.79	39.82	0.118	1.350	46.2	49.7	52.7	0.0341	3.413	31.7	34.0	36.1	0.0339	2.111	2670	3425	4120	0.112	1.389	47.1	50.5	53.4	0.0331	3.570	32.5	34.7	36.8	0.0329	2.177
41	26.12	33.62	40.71	0.115	1.259	46.8	50.1	53.0	0.0326	3.091	32.0	34.2	36.3	0.0333	1.862	2768	3512	4213	0.109	1.290	47.7	50.9	53.7	0.0315	3.236	32.7	34.9	37.0	0.0323	1.915
42	26.61	34.14	41.40	0.115	1.166	47.2	50.4	53.3	0.0317	2.669	32.2	34.4	36.5	0.0331	1.629	2819	3566	4284	0.109	1.187	48.1	51.2	54.0	0.0306	2.790	32.8	35.0	37.1	0.0321	1.669

The values of L and S are required to compute standard deviation scores (SDS) with the expression $SDS = [(y/M)^L - 1]/(L \times S)$, y being the value of the anthropometric trait and M the value of the 50th centile. BL = Birth crown-heel length; BW = birth weight; GA = gestational age; HC = head circumference. GA is approximated to the nearest week.

TABLE 3. Italian Neonatal Study charts: 3rd, 50th, and 97th centiles and S and L functions of BW, BL, and HC distribution in later-born neonates

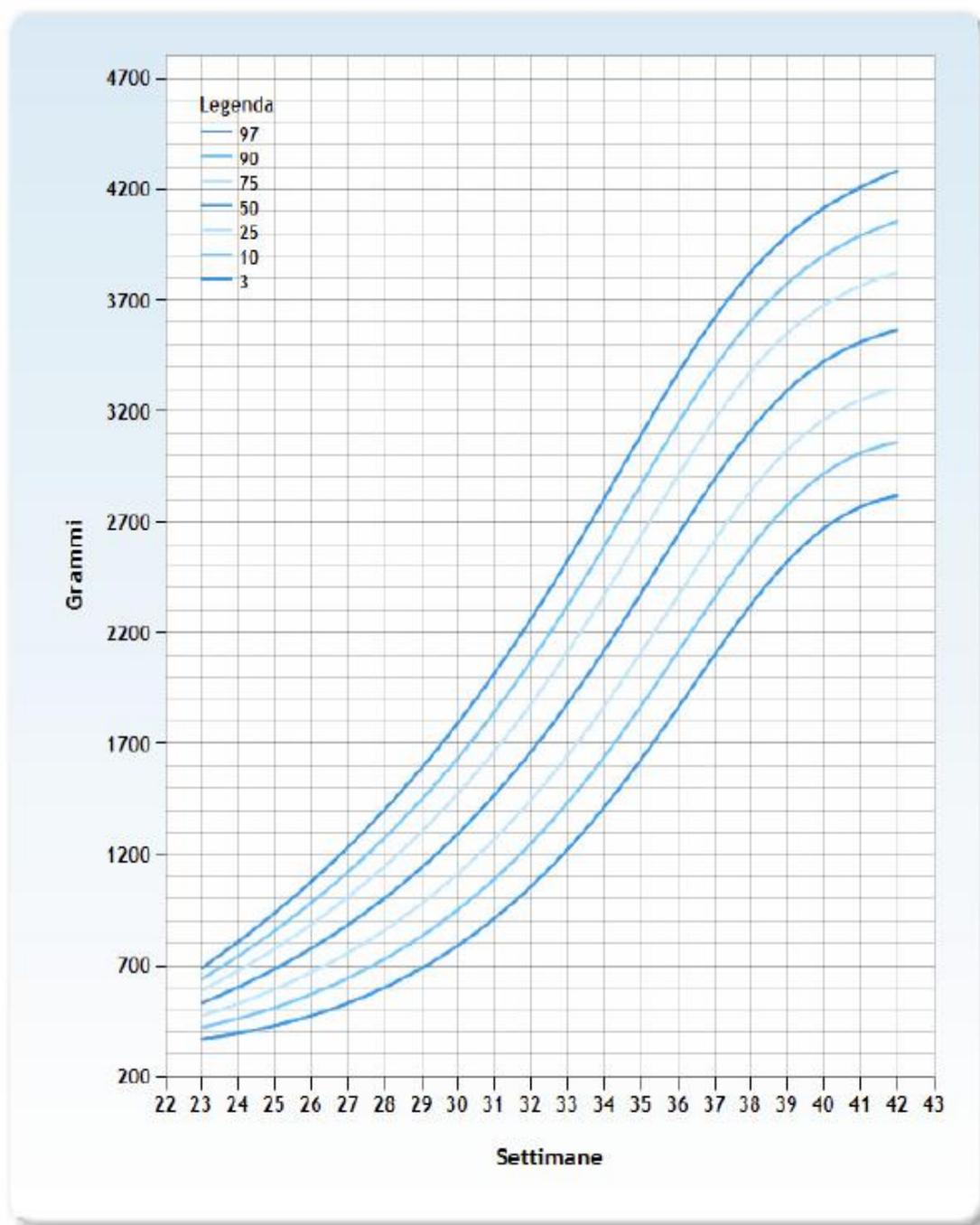
GA wk	Girls												Boys																	
	Weight				Length				Head circumference				Weight				Length				Head circumference									
	3rd	50th	97th	S	L	3rd	50th	97th	S	L	3rd	50th	97th	S	L	3rd	50th	97th	S	L	3rd	50th	97th	S	L					
23	366	526	684	0.161	1.037	25.5	29.5	33.3	0.0701	1.326	18.5	20.9	23.3	0.0616	1.169	386	548	708	0.156	1.039	25.9	29.9	33.7	0.0689	1.338	18.9	21.3	23.7	0.0605	1.175
24	389	597	803	0.184	1.028	26.5	30.6	34.5	0.0691	1.339	19.2	21.7	24.2	0.0608	1.178	414	623	829	0.177	1.030	27.0	31.1	35.0	0.0679	1.351	19.6	22.1	24.6	0.0598	1.184
25	424	679	932	0.199	1.024	27.6	31.8	35.8	0.0680	1.356	20.0	22.6	25.1	0.0601	1.190	451	708	963	0.192	1.026	28.2	32.4	36.4	0.0668	1.368	20.4	23.0	25.5	0.0590	1.196
26	466	771	1073	0.209	1.022	28.8	33.1	37.2	0.0669	1.376	20.9	23.5	26.1	0.0592	1.206	498	804	1107	0.201	1.024	29.3	33.6	37.7	0.0657	1.390	21.3	23.9	26.5	0.0582	1.213
27	523	876	1226	0.213	1.021	30.0	34.4	38.6	0.0657	1.404	21.7	24.4	27.0	0.0582	1.229	558	914	1267	0.206	1.023	30.6	35.0	39.1	0.0645	1.418	22.1	24.8	27.4	0.0572	1.238
28	592	995	1394	0.214	1.022	31.3	35.8	40.0	0.0644	1.440	22.5	25.3	28.0	0.0572	1.263	634	1038	1439	0.206	1.024	31.9	36.3	40.5	0.0633	1.456	23.0	25.8	28.5	0.0562	1.272
29	677	1131	1580	0.212	1.024	32.6	37.1	41.4	0.0630	1.491	23.5	26.3	29.0	0.0560	1.310	724	1179	1629	0.204	1.025	33.2	37.7	42.0	0.0618	1.509	24.0	26.8	29.5	0.0550	1.322
30	779	1284	1784	0.208	1.027	34.0	38.6	42.9	0.0614	1.563	24.4	27.3	30.1	0.0546	1.378	832	1339	1840	0.200	1.029	34.6	39.2	43.5	0.0602	1.583	24.9	27.8	30.6	0.0536	1.392
31	899	1456	2006	0.202	1.033	35.3	40.0	44.3	0.0595	1.663	25.4	28.3	31.1	0.0530	1.475	961	1519	2070	0.194	1.035	36.0	40.7	45.0	0.0584	1.688	25.9	28.8	31.6	0.0520	1.492
32	1042	1650	2248	0.194	1.043	36.8	41.5	45.8	0.0574	1.804	26.3	29.2	31.9	0.0511	1.606	1110	1721	2322	0.187	1.046	37.4	42.1	46.4	0.0563	1.835	26.9	29.8	32.5	0.0502	1.629
33	1209	1866	2509	0.185	1.061	38.2	42.9	47.1	0.0549	1.998	27.3	30.2	32.9	0.0489	1.776	1283	1947	2596	0.179	1.066	38.9	43.6	47.8	0.0539	2.038	27.8	30.7	33.4	0.0480	1.806
34	1395	2103	2790	0.176	1.092	39.7	44.3	48.4	0.0521	2.255	28.3	31.1	33.7	0.0464	1.979	1484	2194	2882	0.169	1.099	40.4	45.0	49.1	0.0510	2.307	28.8	31.6	34.2	0.0455	2.020
35	1606	2356	3073	0.165	1.144	41.1	45.6	49.5	0.0489	2.574	29.1	31.9	34.4	0.0438	2.197	1702	2457	3177	0.159	1.155	41.9	46.4	50.3	0.0478	2.643	29.7	32.5	35.0	0.0428	2.249
36	1835	2615	3346	0.153	1.220	42.5	46.9	50.6	0.0454	2.935	29.9	32.6	35.0	0.0410	2.387	1944	2727	3459	0.147	1.238	43.2	47.6	51.3	0.0444	3.026	30.5	33.2	35.6	0.0401	2.452
37	2073	2864	3591	0.140	1.315	43.7	47.9	51.4	0.0419	3.286	30.7	33.2	35.5	0.0385	2.590	2190	2987	3716	0.135	1.342	44.5	48.7	52.1	0.0409	3.402	31.3	33.8	36.1	0.0375	2.575
38	2293	3084	3801	0.129	1.398	44.9	48.8	52.1	0.0386	3.545	31.3	33.7	35.9	0.0363	2.493	2429	3217	3928	0.123	1.435	45.7	49.6	52.8	0.0376	3.686	31.9	34.3	36.5	0.0354	2.573
39	2490	3261	3960	0.119	1.427	45.8	49.5	52.6	0.0358	3.629	31.7	34.0	36.1	0.0346	2.361	2630	3402	4099	0.114	1.470	46.7	50.3	53.3	0.0347	3.788	32.4	34.7	36.8	0.0337	2.439
40	2636	3390	4085	0.113	1.379	46.6	50.1	53.0	0.0336	3.493	32.1	34.3	36.4	0.0335	2.140	2790	3536	4221	0.107	1.421	47.5	50.9	53.8	0.0325	3.655	32.7	34.9	37.0	0.0325	2.208
41	2733	3476	4176	0.110	1.282	47.2	50.5	53.4	0.0320	3.164	32.3	34.5	36.6	0.0328	1.885	2891	3625	4314	0.104	1.314	48.1	51.3	54.1	0.0310	3.314	32.9	35.1	37.1	0.0319	1.940
42	2777	3529	4253	0.111	1.182	47.7	50.8	53.6	0.0311	2.730	32.4	34.6	36.7	0.0326	1.647	2938	3681	4395	0.105	1.203	48.5	51.6	54.4	0.0300	2.856	33.2	35.3	37.4	0.0316	1.688

The values of L and S are required to compute standard deviation scores (SDS) with the expression $SDS = \frac{(y/M)^L - 1}{(L \times S)}$, y being the value of the anthropometric trait and M the value of the 50th centile. BL = Birth crown-heel length; BW = birth weight; GA = gestational age; HC = head circumference. GA is approximated to the nearest week.

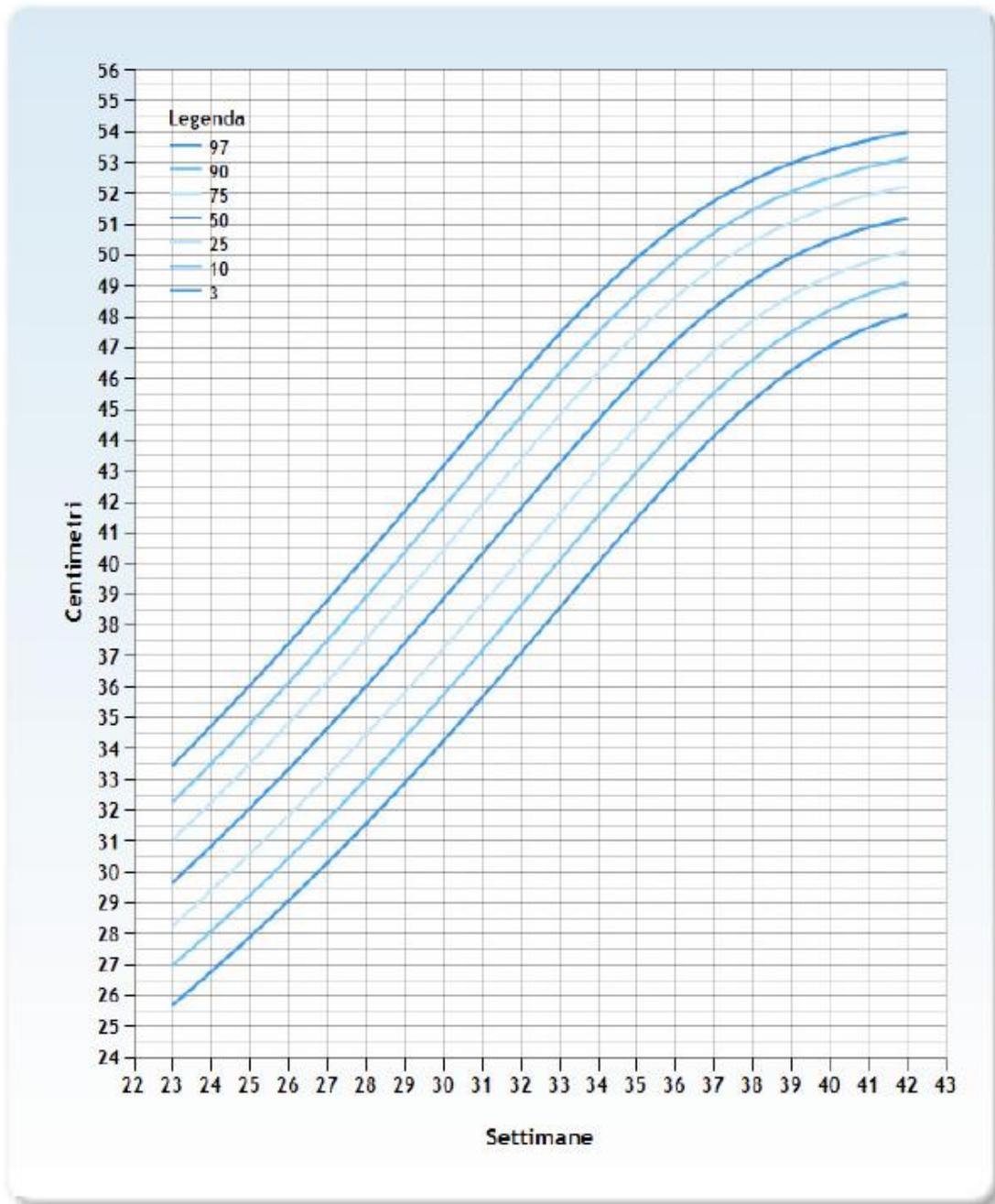
Maschi primogeniti

1 di 3

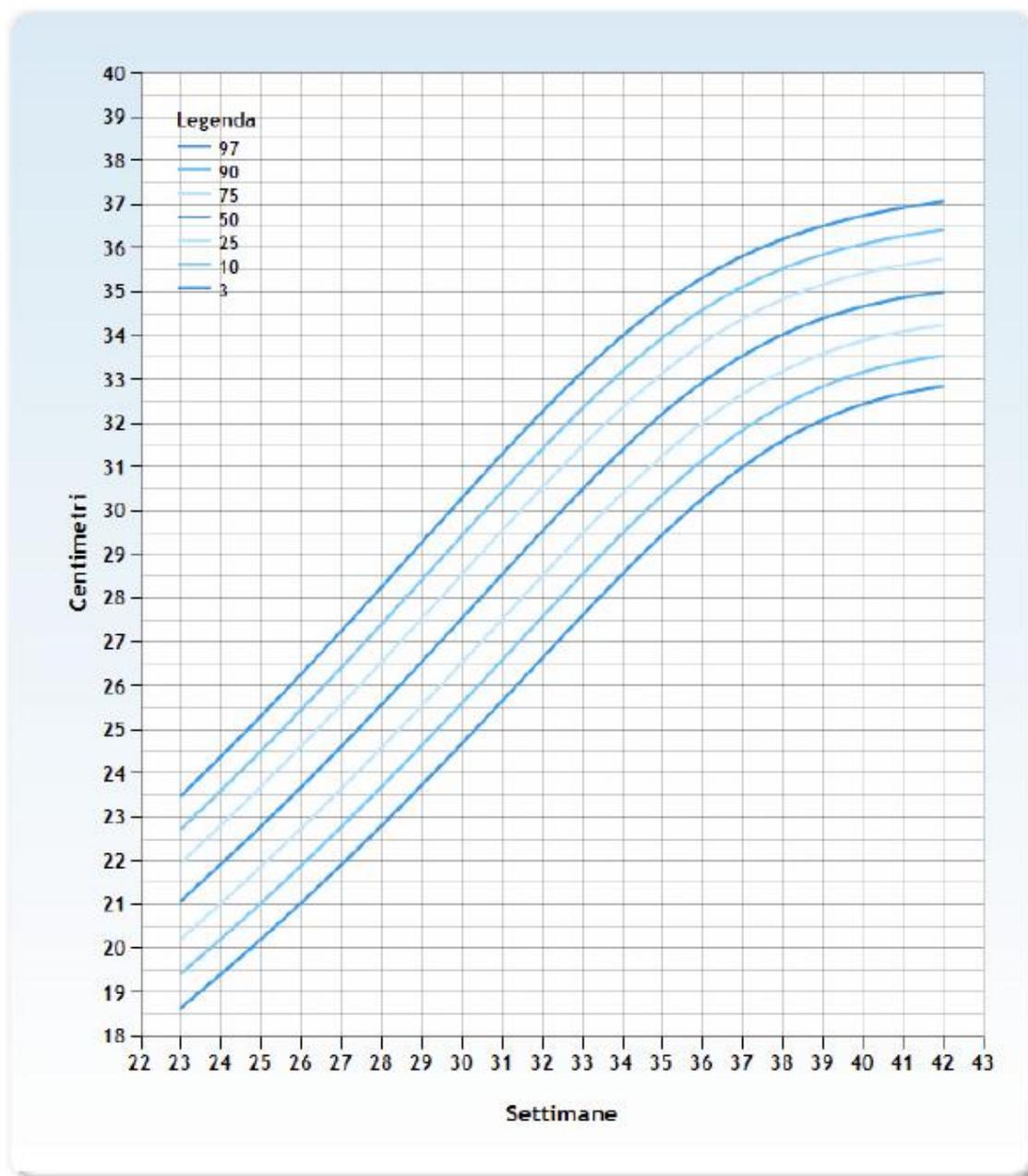
Carte neonatali Italiane di riferimento per peso



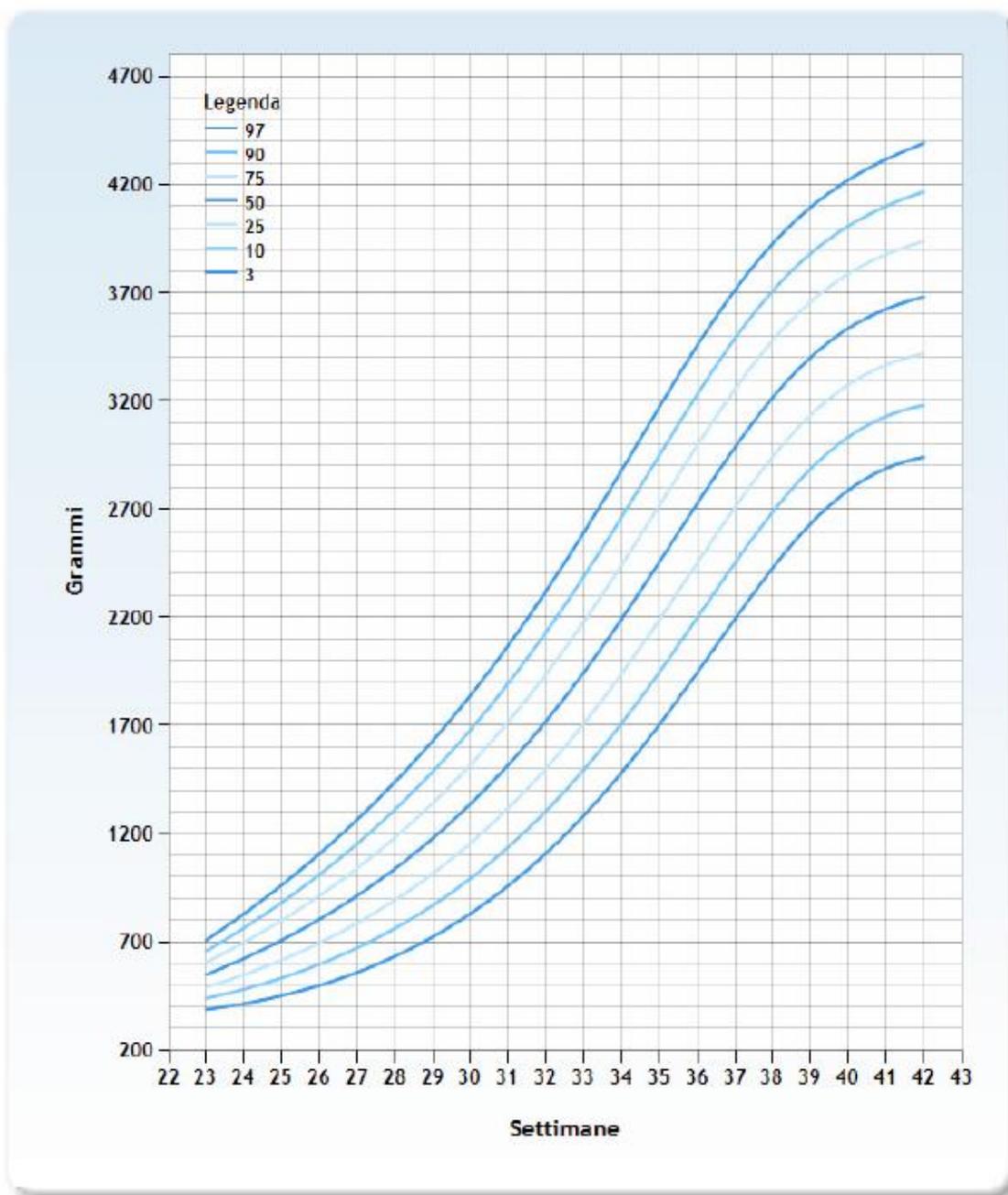
Carte neonatali Italiane di riferimento per lunghezza



Carte neonatali Italiane di riferimento per circonferenza cranica



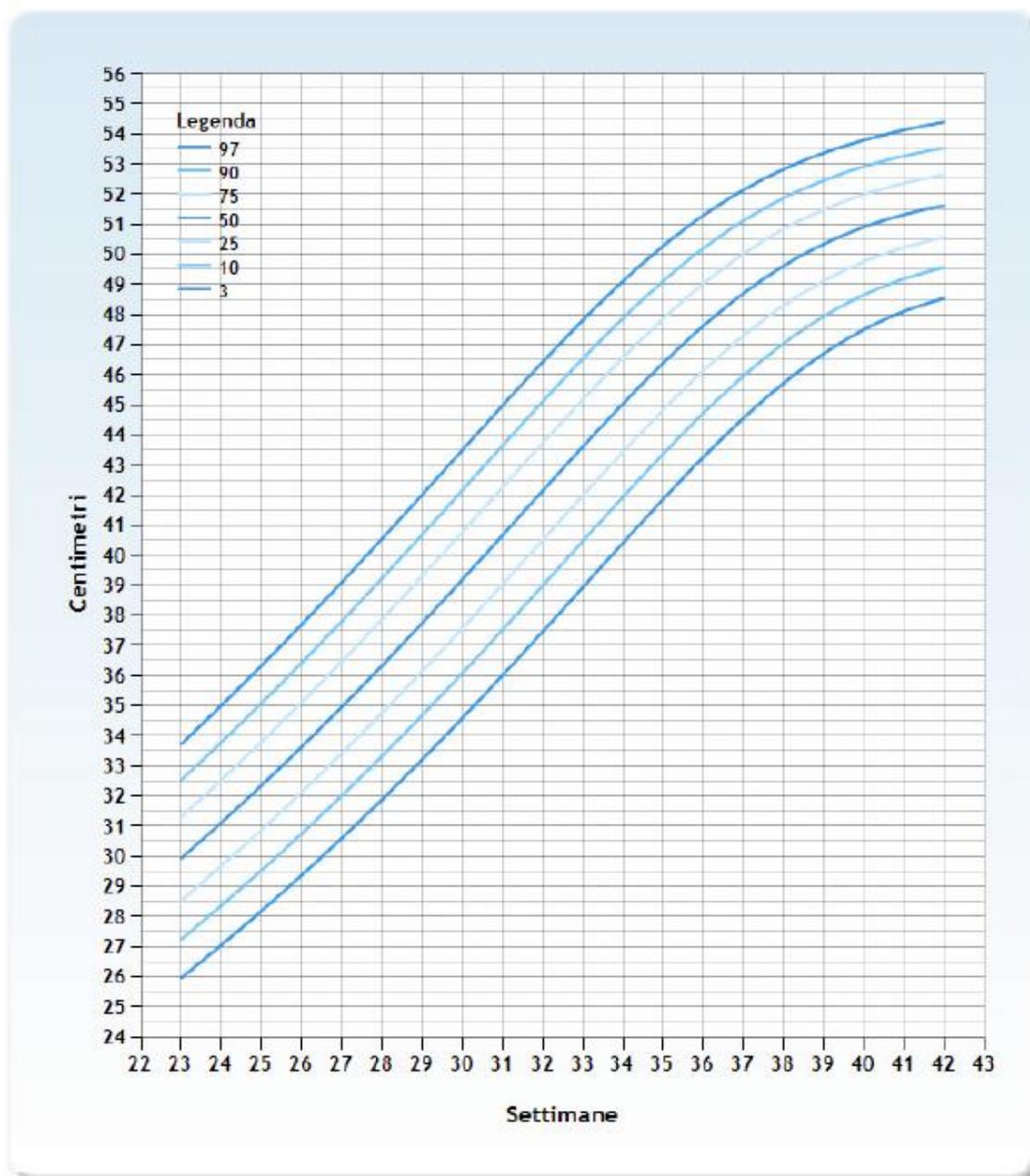
Carte neonatali Italiane di riferimento per peso



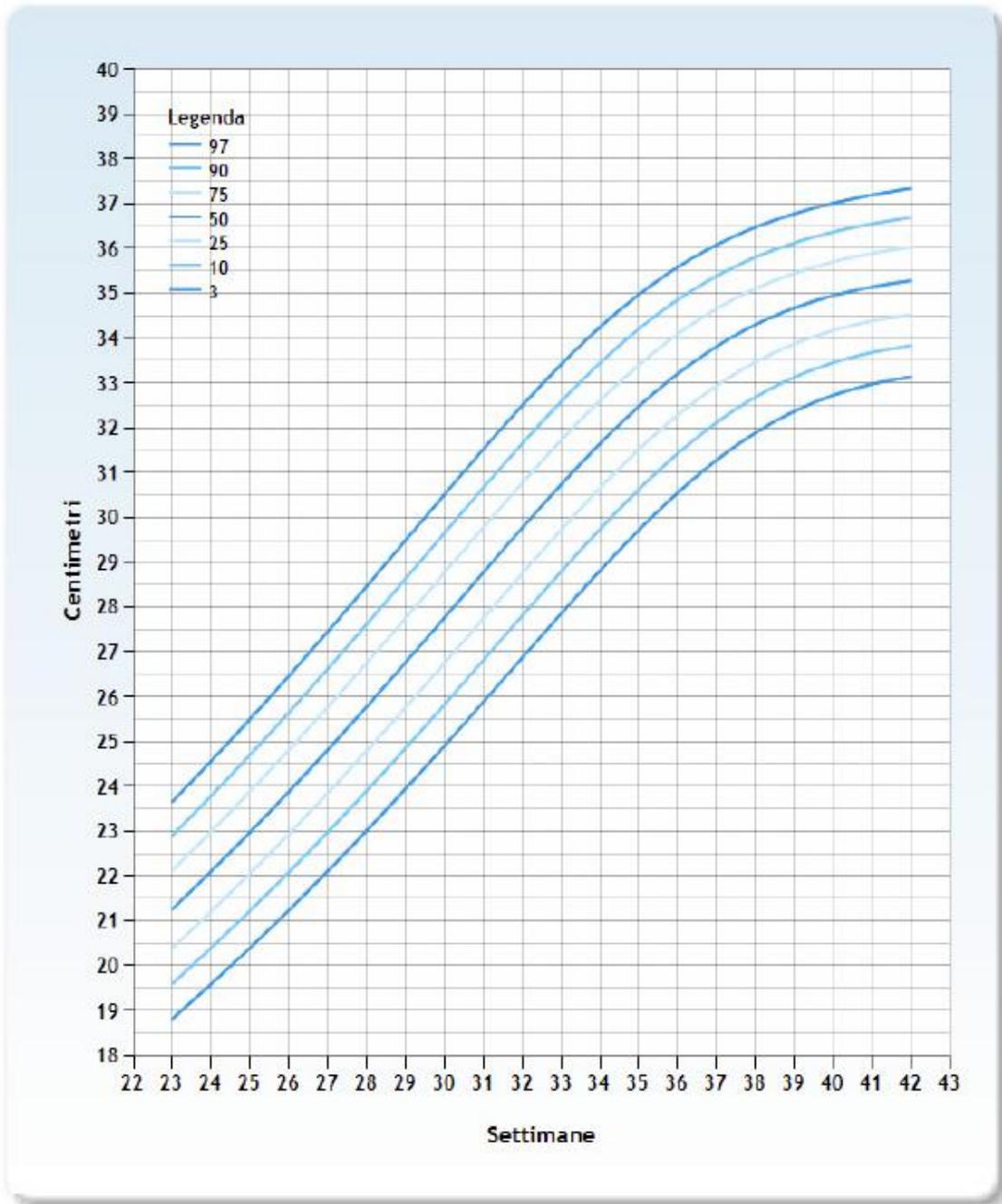
Maschi non primogeniti

2 di 3

Carte neonatali Italiane di riferimento per lunghezza

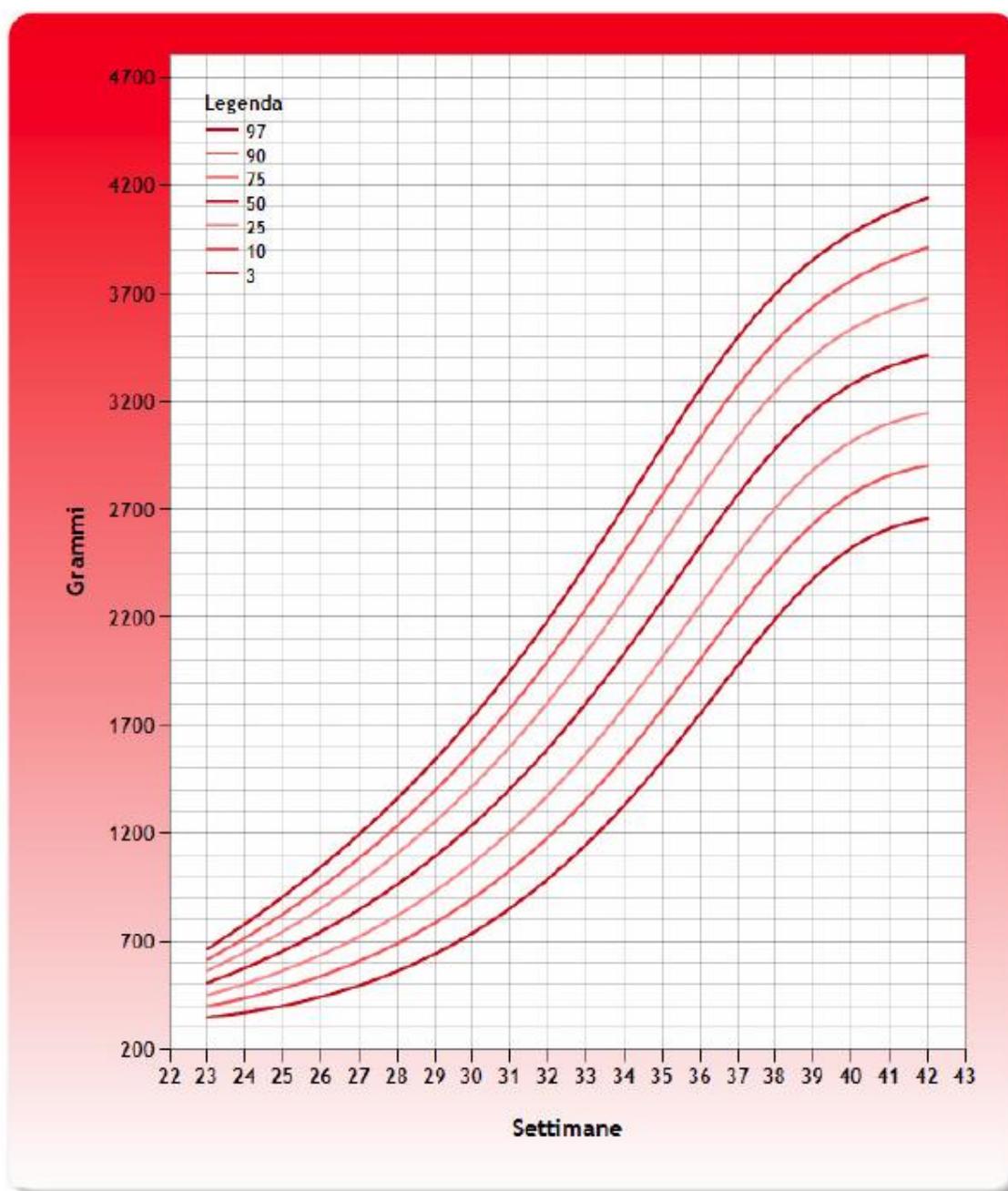


Carte neonatali Italiane di riferimento per circonferenza cranica

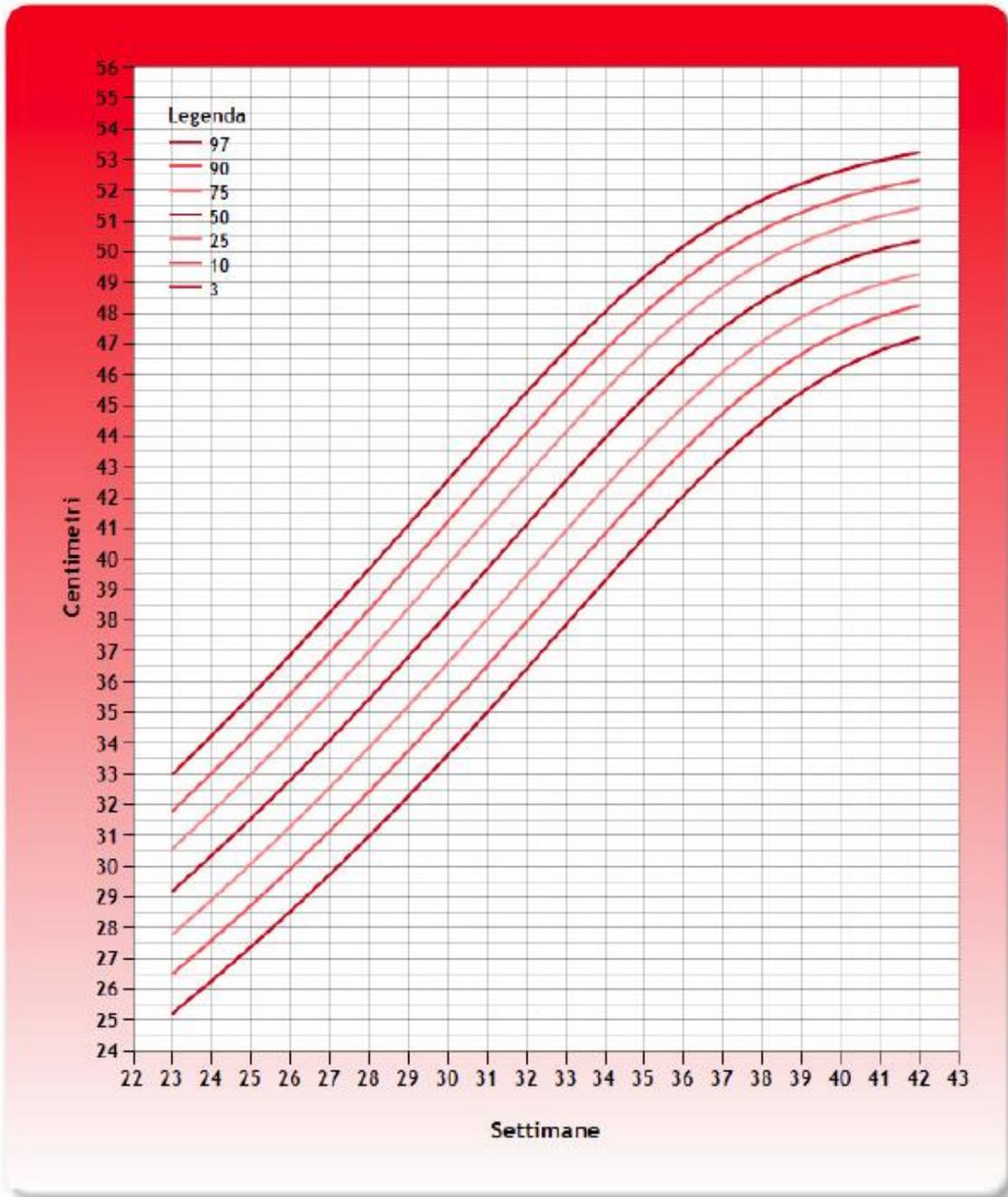


Femmine primogenite
1 di 3

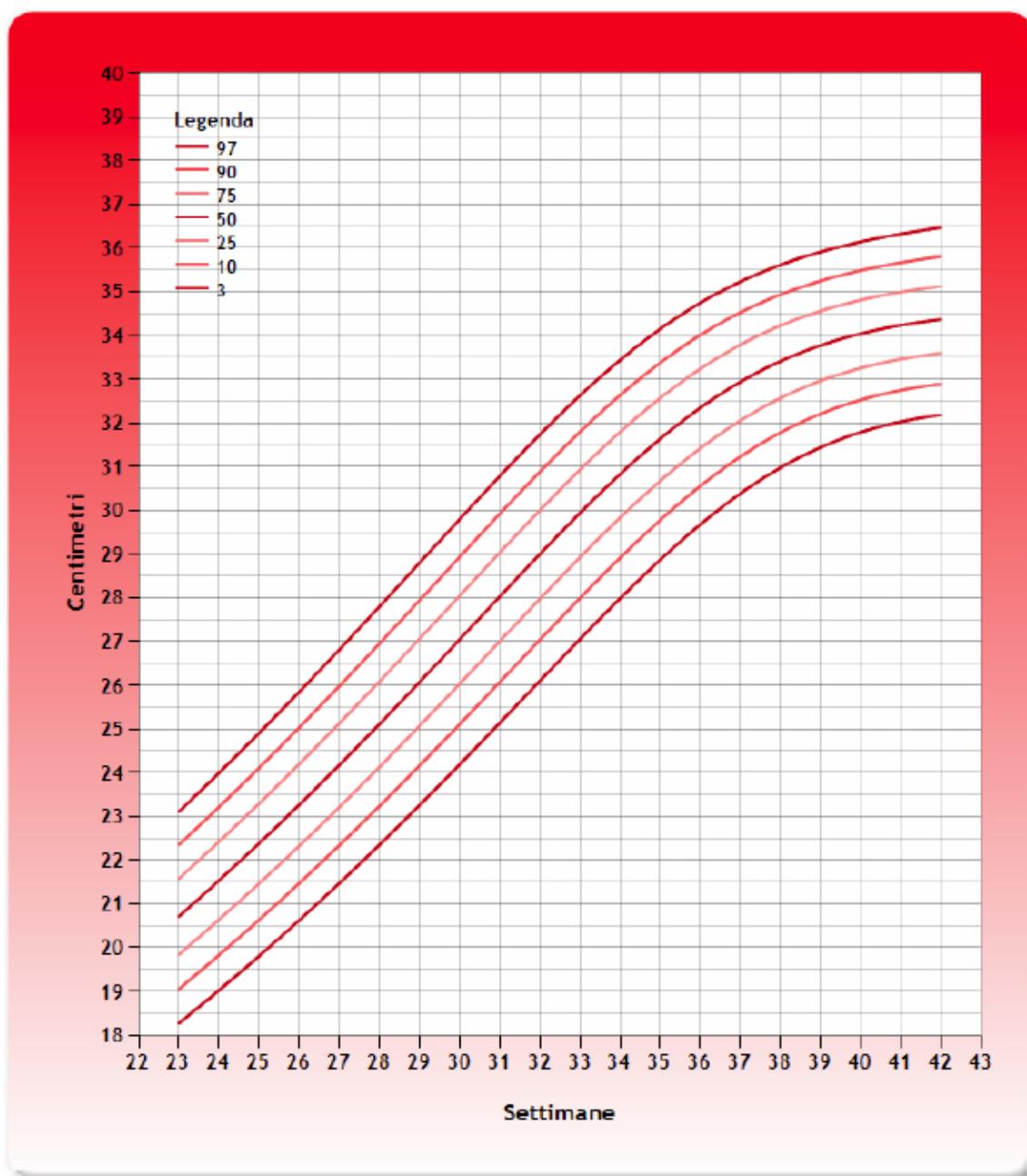
Carte neonatali Italiane di riferimento per peso



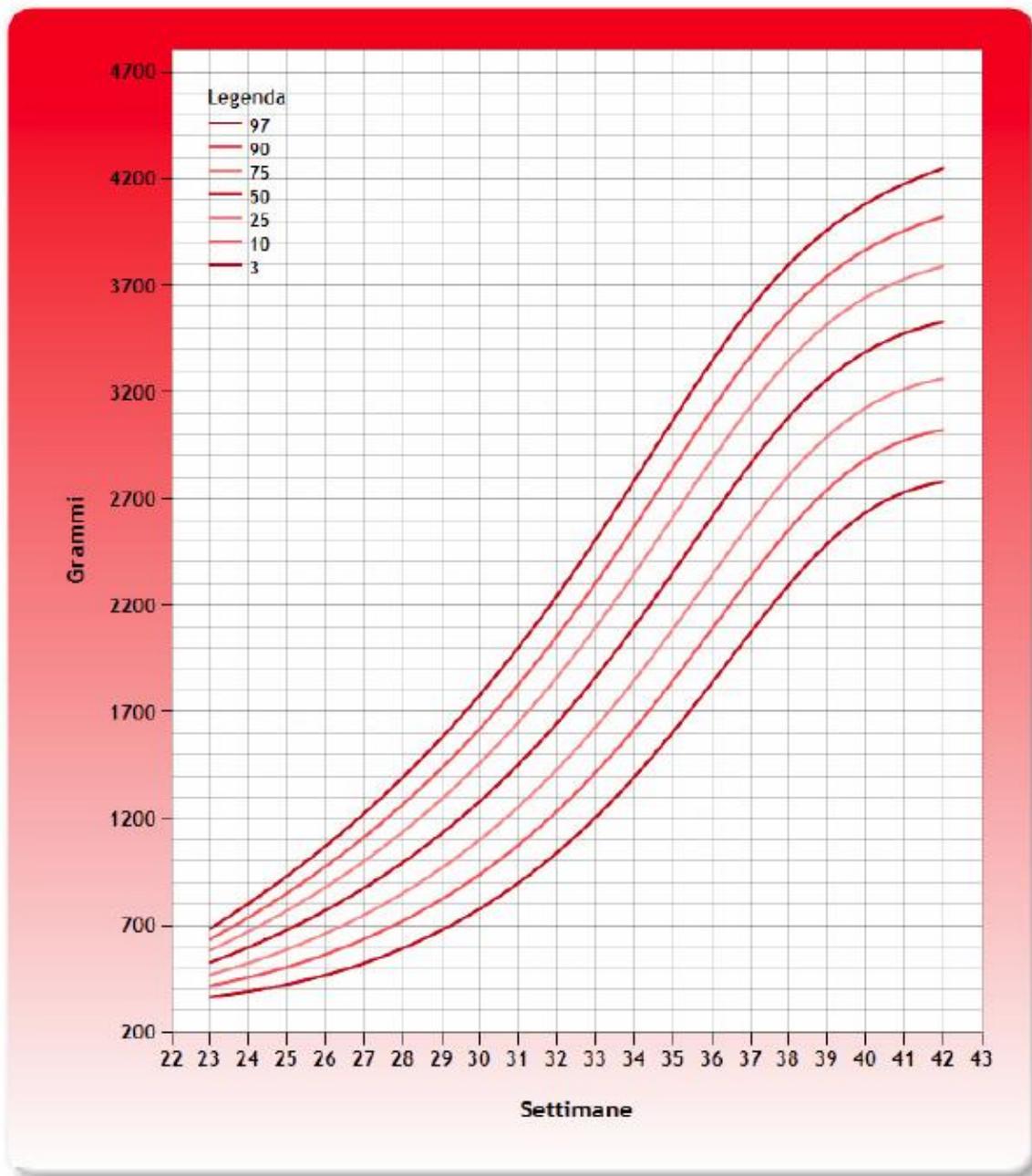
Carte neonatali Italiane di riferimento per lunghezza



Carte neonatali Italiane di riferimento per circonferenza cranica



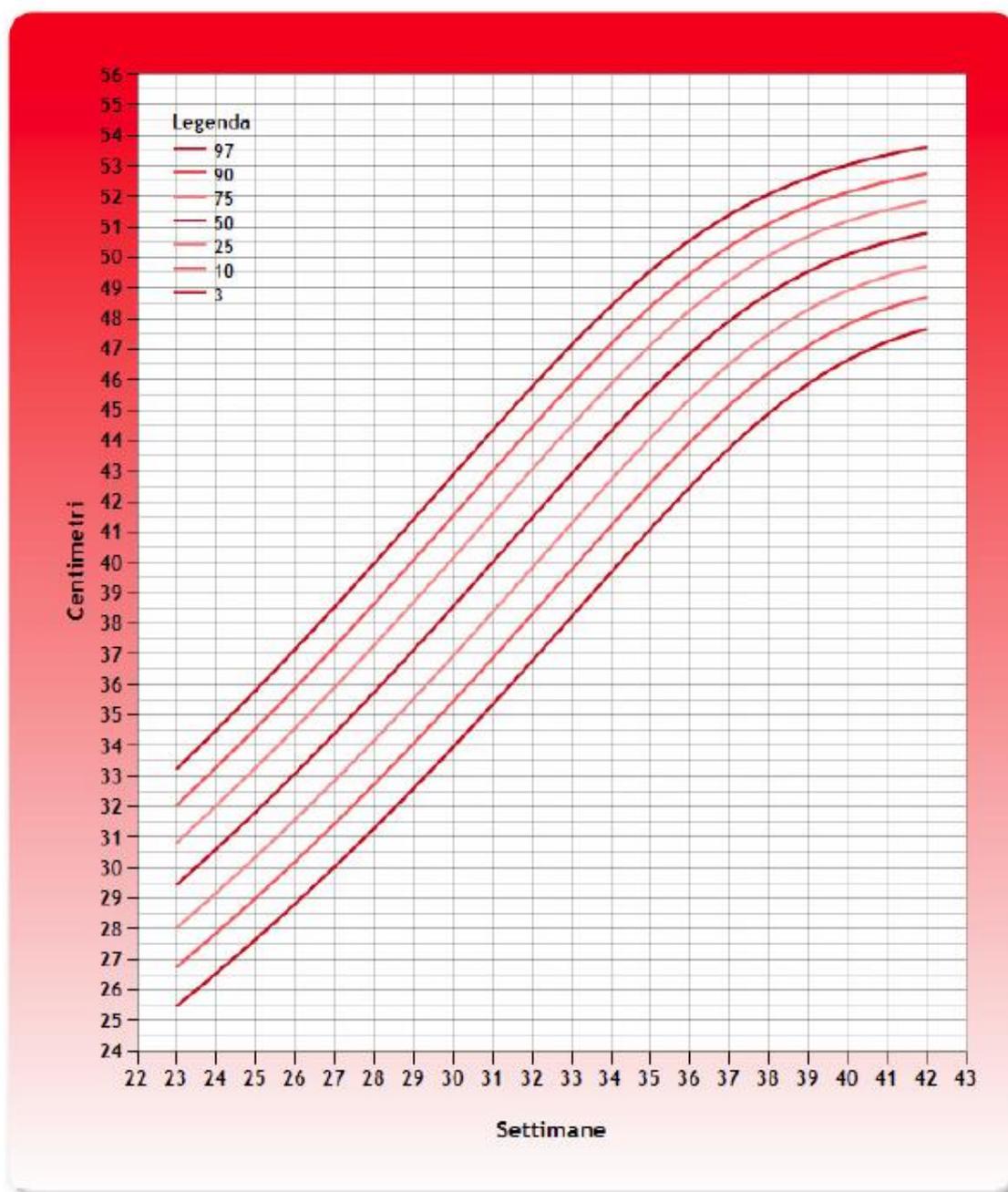
Carte neonatali Italiane di riferimento per peso



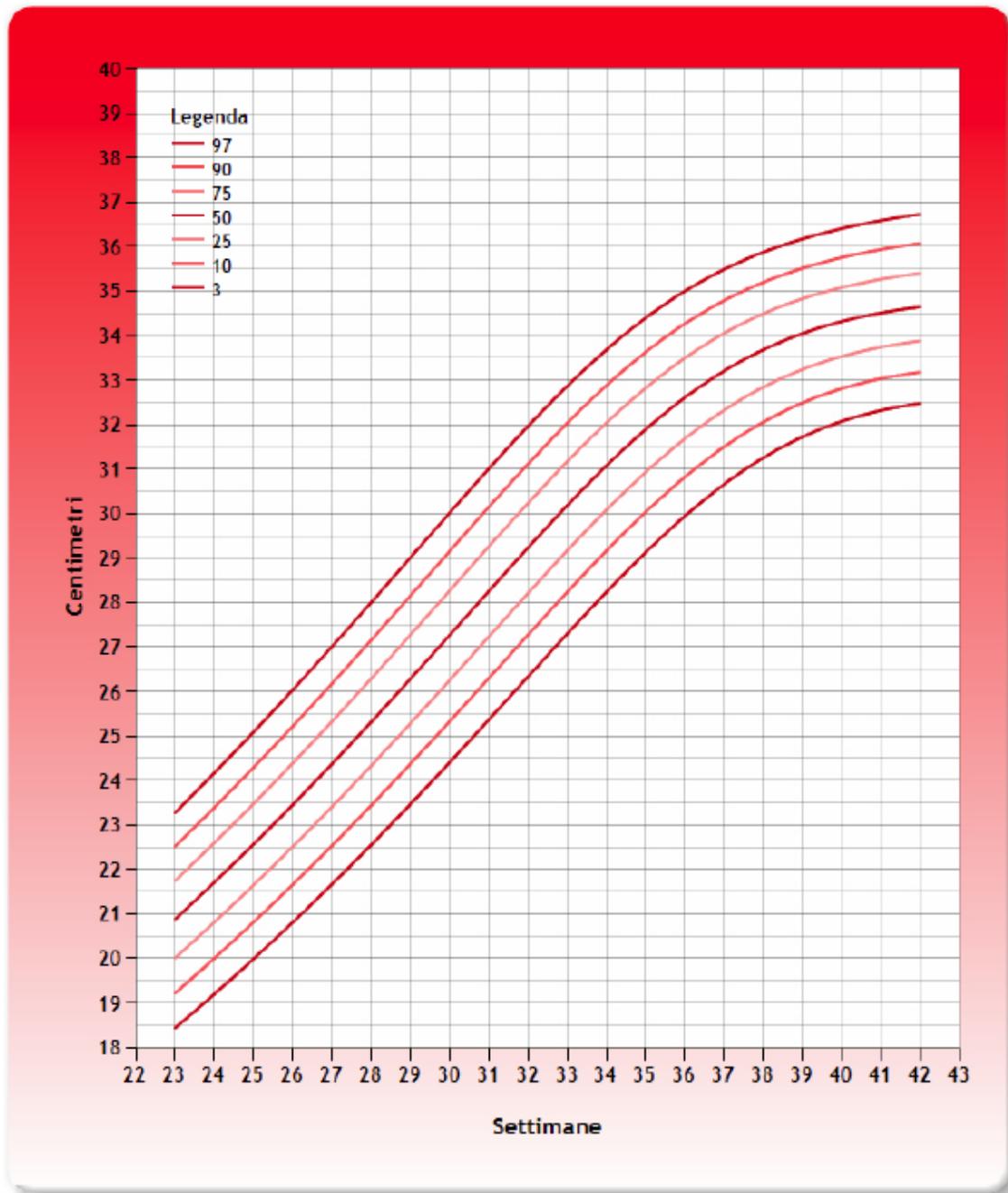
Femmine non primogenite

2 di 3

Carte neonatali Italiane di riferimento per lunghezza



Carte neonatali Italiane di riferimento per circonferenza cranica



(Codice interno: 208576)

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 2170 del 08 agosto 2008

Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita.*[Designazioni, elezioni e nomine]***(La parte di testo racchiusa fra parentesi quadre, che si riporta per completezza di informazione, non compare nel Bur cartaceo, ndr) [L'Assessore alle Politiche Sanitarie Ing. Sandro Sandri riferisce quanto segue:**

Il Decreto del Ministero della Sanità del 29 novembre 1993 (G.U. n. 290 dell'11 dicembre 1993) aveva introdotto disposizioni volte a regolamentare la prescrizione di specialità medicinali a base di ormone della crescita, al fine di evitare che un loro uso incontrollato potesse determinare situazioni di pericolo per la salute pubblica e spreco di risorse.

Il provvedimento stabiliva che l'ormone della crescita (GH) potesse essere somministrato solo ai soggetti con deficit accertato di tale ormone, inclusi i pazienti con sindrome di Turner, e che la prescrizione potesse essere attuata solo da centri regionali abilitati (presidi sanitari delle ASL, centri universitari o ospedalieri di endocrinologia elencati nella GU n.165 del 16/7/1994), nonché da ulteriori presidi individuati dalle Regioni.

Successivamente, a seguito delle modificazioni normative introdotte in materia di prescrizione di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale, la Commissione Unica del Farmaco (CUF, ora Agenzia Italiana del Farmaco) nell'ambito delle competenze riconosciute in tale materia, ha adottato le cosiddette *Note* relative alla prescrizione e al controllo di alcuni medicinali (compreso il GH), collocandoli in classi a totale/parziale rimborsabilità da parte del SSN (classi A e B ex art. 8 della L. 537/1993). Tali disposizioni sono state periodicamente aggiornate e attualmente sono in vigore le note AIFA 2006-2007 che, relativamente alla prescrizione di medicinali a base di ormone della crescita, con la nota 39, stabiliscono i criteri diagnostici per i centri autorizzati e il flusso di informazioni all'Istituto Superiore di Sanità.

In particolare la nota AIFA 39 (2006-2007) recita:

1) ... "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." ...

2) ... "L'Istituto Superiore di Sanità si farà carico della sorveglianza epidemiologica nazionale mediante un Registro informatizzato dell'ormone della crescita (GH). Il registro nazionale dell'ormone della crescita è uno strumento di sanità pubblica, istituito per garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone. I Centri, accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome per la diagnosi del deficit di GH e prescrizione della terapia sostitutiva con ormone della crescita, avranno accesso al Registro via web, mediante Userid e Password, e immetteranno i dati in tempo reale. 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. Il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone sarà effettuato da Commissioni Regionali che avranno accesso ai dati relativi alla propria regione."

I casi clinici relativi al punto I, sebbene numericamente esigui, presentano notevoli problematiche nei rapporti con le Aziende ULSS di appartenenza dei singoli pazienti, sia per le complesse modalità burocratiche di richiesta sia per i tempi di espletamento con insoddisfazione crescente dell'utenza.

Si ritiene pertanto opportuno istituire la Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento dell'ormone della crescita.

Per quanto riguarda la sorveglianza epidemiologica prevista attraverso il Registro Nazionale dell'ormone della crescita suddetto, si propone di avvalersi del sistema informatico del Registro Regionale Malattie Rare, già utilizzato e testato per la gestione di tutti i trattamenti erogati sia in Distribuzione Diretta che Convenzionata a favore dei soggetti affetti da malattie rare. I dati relativi ai pazienti in trattamento con ormone della crescita verranno trasmessi all'Istituto Superiore di Sanità con modalità da concordarsi e nel rispetto del tracciato record previsto.

Detta Commissione sarà istituita in conformità alla nota 39 dell'AIFA, e avrà il compito di:

- promuovere la compilazione del Registro Nazionale previsto ed analizzare attraverso l'implementazione del Registro Regionale, le caratteristiche dei soggetti in trattamento con somatropina ;
- valutare l'appropriatezza prescrittiva nelle indicazioni previste dalla nota ed autorizzare l'uso dell'ormone nell'età evolutiva, nei casi in cui, pur in assenza di deficit ormonali, ricorrano le caratteristiche cliniche auxologiche del punto 1° della nota 39;
- valutare le caratteristiche dei pazienti inseriti nel trattamento, la dose di ormone utilizzata, gli eventi avversi dei trattamenti, le richieste di autorizzazione alla prescrizione, secondo nota 39, attraverso la rete regionale che comprende tutti i Centri Specializzati autorizzati alla prescrizione dell'ormone nel Veneto;
- valutare i contenuti del monitoraggio in modo da adeguarlo alla verifica dell'efficacia e sicurezza del trattamento e dell'attività dei centri prescrittori in relazione ad un'eventuale rivalutazione della rete dei centri stessi;
- analizzare le informazioni attraverso tutti gli strumenti disponibili (dati di prescrizione farmaceutica, registro nazionale, Registro per la farmacovigilanza), secondo una logica di integrazione degli archivi, avvalendosi anche dei dati di prescrizione forniti dai data base della farmaceutica convenzionata, nel rispetto delle norme di tutela della privacy;
- predisporre rapporti periodici riportanti il risultato delle analisi e le informazioni relative a specifiche autorizzazioni di prescrizione, per l'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, i centri specialistici prescrittori del Veneto, i Servizi Farmaceutici Territoriali delle ULSS del Veneto, l'Istituto Superiore di Sanità e il Ministero della Salute, qualora previsto.

La Commissione sarà composta dal Responsabile Regionale del Servizio Farmaceutico, medici esperti presenti nei maggiori centri specialistici autorizzati alla prescrizione, farmacisti dell' SSN ed un epidemiologo, ed in particolare:

- Il Responsabile del Servizio Farmaceutico Regionale (Presidente)
- Un pediatra endocrinologo
- Un endocrinologo dell'adulto
- Un farmacista operante presso i Servizi Farmaceutici Territoriali
- Un esperto in epidemiologia sanitaria

E' facoltà della Commissione avvalersi di altre figure professionali o esperti in materia (senza oneri per la regione) per specifiche esigenze di valutazione ed approfondimento.

La Commissione resterà in carica per tre anni dalla data della sua costituzione.

L'attività di segreteria sarà svolta presso il Servizio Farmaceutico della Regione del Veneto con il supporto tecnico-scientifico dell'Unità di Informazione sul Farmaco del Centro Regionale di Riferimento sul Farmaco.

Si propone infine di autorizzare il Dirigente Regionale della Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari a provvedere con proprio decreto alla costituzione della Commissione sopraccitata.

Il Relatore conclude la propria relazione e propone all'approvazione della Giunta Regionale il seguente provvedimento.

LA GIUNTA REGIONALE

UDITO il relatore, incaricato dell'istruzione dell'argomento in questione ai sensi dell'art. 33, 2° comma, dello Statuto, il quale da atto che la struttura competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale e regionale

- Visto il D.M. 29/11/1993;
- Vista la Circolare Ministeriale n. 14 del 22/06/1994;
- Vista la Legge n. 425 del 08/08/1996;
- Vista la Legge n. 405 del 16/11/2001,;
- Visto il D. L.vo n 219 del 24/04/2006 come modificato dal D. L.vo n. 274 del 29/12/2007;
- Vista la Determinazione AIFA del 04/11/2006;]

delibera

- 1) Di istituire la Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita (altrimenti definito somatropina ricombinante) in età evolutiva e in età adulta.
- 2) La Commissione di cui al punto 1) sarà istituita in conformità alla nota 39 dell'AIFA e avrà il compito di:

- promuovere la compilazione del Registro Nazionale previsto ed analizzare attraverso l'implementazione del Registro Regionale, le caratteristiche dei soggetti in trattamento con somatropina;
- valutare l'appropriatezza prescrittiva nelle indicazioni previste dalla nota ed autorizzare l'uso dell'ormone nell'età evolutiva, nei casi in cui, pur in assenza di deficit ormonali, ricorrano le caratteristiche cliniche auxologiche del punto 1° della nota 39;
- valutare le caratteristiche dei pazienti inseriti nel trattamento, la dose di ormone utilizzata, gli eventi avversi dei trattamenti, le richieste di autorizzazione alla prescrizione, secondo nota 39, attraverso la rete regionale che comprende tutti i Centri Specializzati autorizzati alla prescrizione dell'ormone nel Veneto;
- valutare i contenuti del monitoraggio in modo da adeguarlo alla verifica dell'efficacia e sicurezza del trattamento e dell'attività dei centri prescrittori in relazione ad un'eventuale rivalutazione della rete dei centri stessi;
- analizzare le informazioni attraverso tutti gli strumenti disponibili (dati di prescrizione farmaceutica, registro nazionale, Registro per la farmacovigilanza), secondo una logica di integrazione degli archivi, avvalendosi anche dei dati di prescrizione forniti dai data base della farmaceutica convenzionata, nel rispetto delle norme di tutela della privacy;
- predisporre rapporti periodici riportanti il risultato delle analisi e le informazioni relative a specifiche autorizzazioni di prescrizione, per l'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, i centri specialistici prescrittori del Veneto, i centri specialistici prescrittivi del Veneto, i Servizi Farmaceutici Territoriali delle ULSS del Veneto, l'Istituto Superiore di Sanità e il Ministero della Salute, qualora previsto.

3) La Commissione sarà composta dal Responsabile Regionale per il Servizio Farmaceutico, medici esperti presenti nei maggiori centri specialistici autorizzati alla prescrizione, farmacisti del SSN ed un epidemiologo, ed in particolare:

- Il responsabile del Servizio Farmaceutico Regionale (Presidente)
- Un pediatra endocrinologo
- Un endocrinologo dell'adulto
- Un farmacista operante presso i Servizi farmaceutici Territoriali
- Un esperto in epidemiologia sanitaria

E'facoltà della Commissione nominare altre figure (senza oneri per la Regione) che avranno validità temporanea in base alle esigenze della Commissione stessa.

4) Per la sorveglianza epidemiologica prevista attraverso il Registro Nazionale dell'ormone della crescita ci si avvarrà del Registro Regionale con sede presso l'Azienda Ospedaliera di Padova e già utilizzato e testato per la gestione di tutti i trattamenti erogati sia in distribuzione diretta che convenzionata a favore dei soggetti affetti da malattie rare. I dati rilevati verranno inviati all'Istituto Superiore di Sanità con modalità da concordarsi e nel rispetto del tracciato record previsto.

5) La Commissione resterà in carica per tre anni dalla data sua costituzione e utilizzerà il sistema informativo di rete del Registro Malattie Rare.

6) L'attività di segreteria sarà presso il Servizio Farmaceutico della Regione del Veneto con il supporto tecnico-scientifico dell'Unità di Informazione sul farmaco del Centro Regionale di Riferimento sul Farmaco.

7) di autorizzare il Dirigente Regionale della Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari a provvedere con proprio decreto alla costituzione della Commissione sopraccitata.

(Codice interno: 239687)

DECRETO DEL DIRIGENTE DELLA DIREZIONE ATTUAZIONE PROGRAMMAZIONE SANITARIA n. 45 del 11 aprile 2012

Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita. Nomina componenti.

[Designazioni, elezioni e nomine]

Il Dirigente

Vista la Nota AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) n. 39, che ha regolamentato la prescrizione e l'impiego a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dell'ormone della crescita (GH), prevedendo l'istituzione di un Registro Nazionale dell'ormone della crescita, posto in capo all'Istituto Superiore di Sanità, al fine di garantire la correttezza diagnostica e l'appropriatezza d'uso dell'ormone;

Considerato che nella stessa nota viene stabilito che "la terapia può essere effettuata solo se autorizzata dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica ed al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH." E previsto che l'erogazione dei farmaci avvenga solo su diagnosi e prescrizione di Centri accreditati dalle Regioni e dalle Province autonome;

Preso atto che il monitoraggio dell'appropriatezza dell'uso dell'ormone è effettuato dalle Commissioni Regionali che hanno accesso ai dati relativi alla propria regione attraverso il Registro;

Vista la deliberazione della Giunta Regionale n. 2170 del 04/08/2008 "Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita", con la quale è stata istituita la Commissione Regionale;

Preso atto che, con il provvedimento sopra citato, la Giunta Regionale ha individuato le figure professionali che compongono la Commissione, delegando il Dirigente Regionale della Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari a provvedere, con proprio successivo atto, alla nomina dei componenti con le seguenti qualifiche e funzioni:

- . Responsabile del Servizio Farmaceutico Regionale, con funzioni di Presidente
- . Un pediatra endocrinologo
- . Un endocrinologo dell'adulto
- . Un farmacista operante presso i Servizi farmaceutici Territoriali
- . Un esperto in epidemiologia sanitaria;

Considerato inoltre che le funzioni di Segreteria sono state affidate al Servizio Farmaceutico Regionale, con il supporto tecnico-scientifico dell'Unità di Informazione sul Farmaco del Centro Regionale di Riferimento sul Farmaco (ora Coordinamento Regionale sul Farmaco);

Richiamati i compiti attribuiti dalla Giunta Regionale alla Commissione che di seguito si riportano:

- . promuovere la compilazione del Registro Nazionale previsto ed analizzare, attraverso l'implementazione del Registro Regionale, le caratteristiche dei soggetti in trattamento con ormone della crescita;
- . valutare l'appropriatezza prescrittiva dei trattamenti previsti dalle indicazioni della Nota Aifa 39 ed autorizzare l'uso dell'ormone nell'età evolutiva, nei casi in cui, pur in assenza di deficit ormonali, ricorrano le caratteristiche cliniche auxologiche del punto 1° della Nota stessa ;
- . valutare le caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento, la dose di ormone utilizzata, gli eventuali eventi avversi, le richieste di autorizzazione alla prescrizione, secondo Nota 39, attraverso la rete regionale che comprende tutti i Centri Specializzati autorizzati alla prescrizione dell'ormone nel Veneto;
- . valutare i contenuti del monitoraggio in modo da adeguarlo alla verifica dell'efficacia e sicurezza del trattamento e dell'attività dei centri prescrittori in relazione ad un'eventuale rivalutazione della rete dei centri stessi;
- . analizzare le informazioni attraverso tutti gli strumenti disponibili (dati di prescrizione farmaceutica, Registro Nazionale assuntori ormone della crescita, Rete Nazionale di Farmacovigilanza), secondo una logica di integrazione degli archivi, avvalendosi anche dei dati di prescrizione forniti dai data-base della farmaceutica convenzionata, nel rispetto delle norme di tutela della privacy;
- . predisporre rapporti periodici riportanti il risultato delle analisi e le informazioni relative a specifiche autorizzazioni di prescrizione, per l'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, i centri specialistici prescrittori del Veneto, i Servizi

Farmaceutici Territoriali delle ULSS del Veneto, l'Istituto Superiore di Sanità e il Ministero della Salute, ove richiesto

Preso atto che con proprio provvedimento n. 177 del 23.12.2008 il Dirigente della Direzione Piani e Programmi socio sanitari ha nominato i componenti della sopracitata Commissione che è rimasta in carica fino al 28.12.2011;

Rilevato che, in considerazione delle norme nazionali in materia e per quanto sopra richiamato, vi è la necessità di rinominare la Commissione;

Visto il Decreto del Segretario Regionale per la Sanità n. 44 del 19 maggio 2011 "Autorizzazione alla sottoscrizione degli atti dei Dirigenti delle unità complesse e dei servizi afferenti la Direzione Attuazione Programmazione Sanitaria. Parziale modifica dei decreti n. 110 del 30.09.2010 e n. 18 de 21.03.2011";

Visto il Decreto del Segretario Regionale per la Sanità n. 121 del 12 ottobre 2011 "Conferimento di delega ai responsabili di Unità Complessa e di Servizio, afferenti la Direzione Attuazione Programmazione Sanitaria, per la sottoscrizione di atti e proposte di provvedimenti - riforma del decreto n. 44/2011";

Decreta

1. di nominare la Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita, che risulta così composta:

- . dr.ssa Giovanna Scroccaro - Responsabile del Servizio Farmaceutico della Direzione Regionale Attuazione programmazione sanitaria con funzioni di Presidente
- . dr.ssa Nella Augusta Greggio - Direttore della Struttura Semplice di Endocrinologia Pediatrica e Adolescentologia presso il Dipartimento di Pediatria della Azienda Ospedaliera di Padova (Pediatria endocrinologo)
- . dr. Roberto Castello - Direttore della U.O.C. di Medicina generale ad indirizzo endocrinologico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (Endocrinologo dell'adulto)
- . prof. Paola Facchin - Professore Associato di Pediatria - Università di Padova - Responsabile Unità di Epidemiologia e Medicina di Comunità - Dipartimento di Pediatria - Padova Responsabile del Coordinamento Regionale per le Malattie Rare (esperto in epidemiologia sanitaria)
- . dr.ssa Annamaria Grion - responsabile del Dipartimento farmaceutico dell'Azienda ULSS n. 16 di Padova (Farmacista operante presso i Servizi Farmaceutici Territoriali)

2. le funzioni di Segreteria sono affidate alla dr.ssa Daniela Rodighiero, titolare dell'Ufficio Assistenza Farmaceutica del Servizio Farmaceutico Regionale, che si avvarrà del supporto tecnico-scientifico della dr.ssa Margherita Andretta farmacista dell'Unità di Informazione sul Farmaco del Coordinamento Regionale sul Farmaco;

3. Per quanto concerne la sorveglianza epidemiologica prevista attraverso il Registro Nazionale dell'ormone della crescita posto in capo all'Istituto Superiore di Sanità, la Commissione si avvarrà del sistema informativo di rete del Registro Malattie Rare;

4. la Commissione resterà in carica tre anni dalla data della sua costituzione. E' facoltà della Commissione avvalersi temporaneamente di altre figure professionali o esperti in materia, senza oneri per la Regione, per specifiche esigenze di approfondimento e valutazione.

Giovanna Scroccaro



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

Data 19 DIC 2012 | Protocollo N° 576546 | Class.: C.150.17.1 | Prati. Fasc. | Allegati N° 1

Oggetto: Impiego delle specialità e dei biosimilari contenenti Ormone somatotropo (GH). Indirizzi prescrittivi espressi dalla Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH.

Ai Direttori Generali
Aziende ULSS ed Ospedaliere del Veneto
LORO SEDI

Ai Direttori Sanitari
Aziende ULSS, Ospedaliere e IRCCS del Veneto
LORO SEDI

All' A.I.O.P
Via G. Gozzi, 53/55
30171 Mestre

All' A.N.I.S.A.P.
Via Della Croce Rossa n. 52
35129 Padova

All' A.R.I.S.
Osp. Class. Sacro Cuore
Via Sempreboni, 5
37024 Negrar (VR)

La Commissione Regionale preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone somatotropo (GH) ha approvato un Documento di indirizzo sull'impiego dei farmaci a base di ormone somatotropo con la finalità di migliorare l'appropriatezza prescrittiva, governare la spesa farmaceutica e garantire il rispetto dei nuovi tetti imposti a livello nazionale, come previsto dal DL n.95/2012 convertito, con modificazioni, nella Legge n.135/2012.

La spesa per GH nell'anno 2011 è stata di 6,1 milioni di €, di cui il 61% utilizzato nell'età evolutiva.

Come riportato nel documento predisposto dalla Commissione, i farmaci in commercio a base di ormone somatotropo presentano un costo variabile da € 14,58 a € 26,55 per mg.

A fronte di una sostanziale uniformità nelle indicazioni, almeno per i farmaci più utilizzati, la Commissione raccomanda di privilegiare, laddove possibile, i prodotti che presentano i costi più contenuti.

*Direzione Attuazione Programmazione Sanitaria
Palazzo Molin - S. Polo, 2513 - 30125 Vicenza
Servizio Farmaceutico
Tel. 041 - 2793412/1408 - fax 041 - 2793468*

Cod. Post. 36107000270

P.014/025920/0129



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

Le Direzioni Sanitarie unitamente ai Direttori delle Farmacie ospedaliere e dei Servizi Farmaceutici Territoriali e ai Responsabili dei Centri Autorizzati alla prescrizione sono chiamati a vigilare affinché le raccomandazioni emanate dalla Commissione vengano rispettate.

Distinti saluti

Il Segretario Regionale per la Sanità
Dr Domenico Mantoan

*Direzione Pianificazione Programmazione Sanitaria
Palazzo Motta - N. Polo 7513 - 30135 Venezia
Servizio Farmaceutico
Tel. 041 - 2703412/1408 - fax 041 - 2703408*

041 - 2703408

041 - 2703408


REGIONE DEL VENETO

 giunta regionale
 9^a legislatura

 Struttura amministrativa competente:
 Direzione Attuazione Programmazione
 Sanitaria

			P	A	
Presidente	Luca	Zaia	X		
Vicepresidente	Marino	Zorzato	X		
Assessori	Renato	Chisso	X		
	Roberto	Ciambetti	X		
	Luca	Coletto	X		
	Maurizio	Conte	X		
	Marialuisa	Coppola	X		
	Elena	Donazzan	X		
	Marino	Finozzi	X		
	Massimo	Giorgetti	X		
	Franco	Manzato	X		
	Remo	Sernagiotto	X		
	Daniele	Stival	X		
	Segretario	Mario	Caramel		

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 641 del 7 MAG. 2013

OGGETTO: Elenco dei Centri Prescrittori per l'impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione del Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo.

NOTE PER LA TRASPARENZA: Con il presente Provvedimento si censiscono i Centri Prescrittori in possesso dei requisiti necessari per la formulazione della diagnosi e dei piani terapeutici per l'impiego dei farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale e se ne autorizzano di nuovi; si autorizzano, inoltre, i Centri per l'impiego di farmaci a prescrizione specialistica che necessitano di monitoraggio intensivo, e si forniscono gli indirizzi prescrittivi stilati dalla Commissione Tecnica Regionale per alcune aree terapeutiche.

L'Assessore Luca Coletto riferisce quanto segue:

Con legge 24 dicembre 1993, n. 537 il Ministero della Sanità, per mezzo dell'allora vigente Commissione Unica sul Farmaco (CUF – oggi Agenzia Italiana del Farmaco AIFA), ha provveduto per la prima volta alla classificazione dei medicinali, autorizzati all'immissione in commercio, erogati a totale o parziale carico del Servizio Sanitario Nazionale (provvedimento 30 dicembre 1993), e alla redazione per alcuni di essi di "Note relative alla Prescrizione e modalità di controllo delle confezioni riclassificate".

Dette "Note", originariamente concepite come strumento di governo della spesa farmaceutica volto a definire gli ambiti di rimborsabilità di alcuni medicinali, sono progressivamente diventate un mezzo per assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci, orientando, in alcuni casi, le scelte terapeutiche a favore di molecole più efficaci e sicure. Le Note sono state oggetto di revisione periodica, compiuta in passato dalla CUF e oggi da AIFA per rispondere all'esigenza di aggiornare le limitazioni alle nuove evidenze disponibili nella letteratura scientifica.

I provvedimenti CUF di revisione (7 agosto 1998 - 10 novembre 1998 - 31 dicembre 1998), in particolare, hanno previsto che la prescrizione dei farmaci con Nota generabile solo dal medico specialista, venisse rinnovata - per assicurare la continuità assistenziale ospedale-territorio e ridurre il ricorso del paziente alla struttura specialistica - dai medici di medicina generale e dai pediatri di libera scelta, nel rispetto delle indicazioni posologiche riportate nel Piano Terapeutico.

Con Decreto del Ministero della Salute del 22 dicembre 2000 e, successivamente, con le determinazioni AIFA del 29 ottobre 2004 e 4 gennaio 2007, sono state, inoltre, riviste le condizioni alle quali alcuni medicinali possono essere erogati con onere a carico del S.S.N..

Un'importante modifica, infine, è avvenuta in occasione delle nuove note limitative AIFA 2007, e della determina AIFA dell'11 febbraio 2008.

Detta novità è consistita nel ritiro da parte di AIFA delle Note limitative all'utilizzo di talune specialità e nell'inserimento per le stesse di un Piano Terapeutico AIFA (PT-Template), che ha definito con precisione le condizioni cliniche per le quali i farmaci di riferimento sono a carico del SSN.

Il PT si è rivelato utile strumento di comunicazione tra specialista e medico di medicina generale nell'ambito della continuità assistenziale e terapeutica.

Ad oggi i PT-Template AIFA sono 10 e identificano farmaci impiegati in aree terapeutiche estremamente specialistiche quali la cardiovascolare (dronedarone, ivabradina, prasugrel, ranolazina, ticagrelor), il sangue ed organi ematopoietici (eritropoietine), il sistema immunitario (fattori di crescita granulocitari, interferoni), l'apparato gastrointestinale e metabolico (farmaci ipoglicemizzanti) e antiinfettivi ad uso sistemico (lamivudina).

L'ultimo aggiornamento delle note AIFA 2006-2007 è avvenuto nel 2009.

La Regione del Veneto ha proceduto a recepire ed attuare l'evoluzione appena descritta dapprima con DGR del 13.04.1999, n.1166, individuando, a livello di Aziende ULSS ed Ospedaliere, le Unità Operative autorizzate alla diagnosi e alla stesura dei piani terapeutici previsti dalle predette Note e, successivamente, con DGR 27 luglio 1999, n. 2640, aggiornando i Centri autorizzati, estendendo altresì l'autorizzazione alla prescrizione anche a quelli privati accreditati alla stesura dei piani terapeutici.

Con le delibere 3 dicembre 2004, n. 3841 e 29 dicembre 2004, n. 4283 attuative della determina AIFA 29 ottobre 2004 sopra citata, inoltre, la Regione del Veneto ha identificato i Centri specializzati autorizzati alla formulazione della diagnosi e alla stesura del piano terapeutico per i farmaci Teriparatide e quelli delle Note 8 (Levocarnitina), 13 (Atorvastatina e Rosuvastatina 40 Mg), 15 (Albumina umana) e 78 (Colliri antiglaucoma) delegando il Dirigente della Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari all'adozione dei successivi provvedimenti integrativi e modificativi della delibera stessa.

Atteso che i provvedimenti così emanati hanno riguardato nel tempo parziali modifiche o specifici farmaci e che nel frattempo sono sopravvenuti anche cambiamenti di carattere organizzativo nelle ASL/Aziende Ospedaliere e IRCSS, appare opportuno procedere ad un censimento generale dei Centri regionali veneti autorizzati alla prescrizione di farmaci a carico del SSN al fine di conoscere l'esatta ed aggiornata situazione vigente in Veneto e perseguire nel modo più corretto gli indirizzi di programmazione regionale indicati nella stessa L.R. 29.6.2012, n. 23 recante "*Norme in materia di Programmazione Sanitaria e approvazione del Piano Socio Sanitario regionale 2012-2016*".

L'attività di revisione è stata compiuta con la collaborazione della Commissione Tecnica Regionale (CTR) - che annovera tra i propri compiti, così come definiti con DGR n.2517 del 4.08.2009, anche quello di supportare la Regione nella definizione dei Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci soggetti a limitazioni - e della Commissione preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (ormone somatotropo) per quanto attiene all'individuazione dei centri prescrittori dei farmaci inseriti nella Nota 39.

La CTR, anche tramite la collaborazione di Gruppi di lavoro costituiti da medici e altri professionisti sanitari esperti nelle specifiche aree di riferimento, ha altresì effettuato ulteriori approfondimenti relativamente ad alcuni farmaci ad elevato impatto di spesa e che necessitano di un attento monitoraggio per specifico ambito di impiego.

Da tali approfondimenti è emersa in alcuni casi la necessità di individuare condizioni prescrittive più limitate rispetto a quelle già previste da AIFA e sono stati prodotti, unitamente alle indicazioni sui Centri da autorizzare, anche Documenti di indirizzo prescrittivo, nell'intento di uniformare anche in questi ambiti terapeutici i comportamenti prescrittivi all'interno della Regione assicurando la massima tutela della salute del paziente coinvolto nelle terapie.

Tutte le valutazioni e le proposte elaborate dalla CTR (con la collaborazione dei Gruppi di lavoro) e dalla Commissione GH, i cui verbali e relativa documentazione sono agli atti del Servizio Farmaceutico Regionale.

Si ritiene importante precisare che tutti gli indirizzi regionali vanno inseriti in un contesto prescrittivo che deve sempre avvenire nel rispetto delle indicazioni terapeutiche registrate e delle limitazioni alla rimborsabilità definite nelle note AIFA.

Riassumendo, la revisione effettuata dei predetti Centri ha riguardato i farmaci soggetti a Nota AIFA e Piano Terapeutico e alcuni farmaci ad elevato impatto di spesa - secondo le modalità e i criteri esposti nell'**Allegato A** al presente provvedimento - nonché le aree specialistiche per la prescrizione dei farmaci di classe A con ricetta limitativa, tenendo conto degli specialisti definiti dall'AIFA e delle indicazioni di

registrazione dei farmaci secondo le tabelle di cui agli **Allegati A1 - A1.1- A1.1.a - A2- A1.2 - A1.2.a - A1.3 - A3- A3.1 - A3.1a - A3.1.b - A3.1.c - A4 - A4.1 - A4.1.a**.

Tra queste va ricordata l'integrazione apportata alle "Linee di indirizzo per la gestione dei soggetti con disturbo grave ADHD", già approvate con DGR n. 3364 del 23 ottobre 2007, dove la qualifica di Centro di riferimento autorizzato al trattamento dei pazienti affetti da ADHD è stato riconosciuto solo in presenza del numero minimo di 10 pazienti arruolati nel Registro nazionale di monitoraggio dell'ADHD;

Ritenuto, comunque, che potrà presentarsi la necessità di aggiornare l'elenco dei centri prescrittori in seguito all'immissione in commercio di nuovi farmaci e/o nuove indicazioni terapeutiche da parte di AIFA che richiedono l'individuazione dei relativi centri prescrittori e alla conseguente necessità di garantire in tempi celeri la terapia ai pazienti, si propone di incaricare il Segretario Regionale per la Sanità dell'adozione dei relativi provvedimenti.

Si propone, altresì, di rivedere l'elenco dei centri prescrittori con cadenza biennale, salvo esigenze diverse, al fine di valutarne la corrispondenza alle eventuali nuove esigenze che dovessero manifestarsi nel territorio regionale.

Il Relatore conclude la propria relazione sottoponendo all'approvazione della Giunta Regionale il seguente provvedimento.

LA GIUNTA REGIONALE

- UDITO il Relatore, incaricato dell'istruzione dell'argomento in questione ai sensi dell'art. 53, 4° comma dello Statuto, il quale dà atto che la struttura competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione regionale e statale;
- VISTA la Legge n. 537 del 24 dicembre 1993 "Interventi correttivi di finanza pubblica";
- VISTA la L.R. 29.6.2012, n. 23 "Norme in materia di Programmazione Sanitaria e approvazione del Piano Socio Sanitario regionale 2012-2016";
- VISTO il D.M. Salute del 22 dicembre 2000 "Revisione delle note riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni";
- VISTO il provvedimento CUF 30 dicembre 1993 "Riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537";
- VISTO il provvedimento CUF 7 agosto 1998 "Revisione delle note riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni";
- VISTO il provvedimento CUF 10 novembre 1998 "Modificazioni ed integrazioni al provvedimento CUF 7 agosto 1998";
- VISTO il provvedimento CUF 31 dicembre 1998 "Rettificazione del provvedimento 10 novembre 1998, recante modificazioni ed integrazioni al provvedimento 7 agosto 1998 di revisione delle note riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni";
- VISTA la determina AIFA 29 ottobre 2004 "Note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF);
- VISTA la determina AIFA 4 gennaio 2007 "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci";
- VISTA la determina AIFA 11 febbraio 2008 "Approvazione dei piani terapeutici AIFA (template) relativi alle ex Note AIFA 12, 32, 32-bis";
- VISTA la propria deliberazione 13 aprile 1999, n. 1166, di individuazione, per ciascuna Azienda ULSS ed Ospedaliera, delle Unità Operative autorizzate alla diagnosi e alla stesura del piano terapeutico per i farmaci soggetti alle note AIFA;
- VISTA la propria deliberazione 27 luglio 1999, n. 2640, autorizzativa dei Centri che erogano prestazioni di Procreazione Medico Assistita;
- VISTA la propria deliberazione 3 dicembre 2004, n. 3841, "Determinazione AIFA 29 ottobre 2004 (Identificazione dei Centri specializzati autorizzati alla formulazione della diagnosi e alla stesura del piano terapeutico per il farmaco teriparotide - Nota 79 bis";


ALLEGATO A Dgr n. 641 del 7 MAG. 2013 pag. 1/4

MODALITA' E CRITERI DI ANALISI DEI CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DEI FARMACI SOGGETTI A NOTA AIFA E PIANO TERAPEUTICO E FARMACI AD ELEVATO IMPATTO DI SPESA
FARMACI SOGGETTI A NOTA AIFA E PIANO TERAPEUTICO

L'attività di revisione dei Centri autorizzati alla diagnosi e prescrizione di farmaci soggetti a Piano Terapeutico (PT) (con o senza Nota AIFA) ha tenuto conto della verifica effettuata dalle AULSS/AO/IRCCS su specifica richiesta del Servizio Farmaceutico Regionale (nota prot. n. 336954 del 14/07/2011), nonché dei pareri forniti dalle Commissioni Terapeutiche di Area Vasta allo scopo interpellate (nota prot. n. 216216 del 10/05/2012).

Farmaci della Nota 39 (Somatropina)

La revisione dei Centri autorizzati alla prescrizione di somatropina per i disturbi della crescita è stata effettuata dalla Commissione preposta alla sorveglianza epidemiologica e al monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH (ormone somatotropo), prevista dalla Nota AIFA 39 ed istituita con DGR n. 2170/2008.

I criteri per l'individuazione dei Centri prescrittori sono stati i seguenti.

Nel caso di Centri prescrittori di terapia per un paziente adulto:

- non è stato autorizzato nessun nuovo Centro;
- relativamente ai Centri già autorizzati, sono stati confermati solo quelli che hanno dimostrato di possedere una casistica di almeno 10 pazienti con piano terapeutico attivo dichiarato al momento dell'indagine - indagine conoscitiva che la Regione ha avviato con nota prot. n° 302391/64.00.03.01.00 del 29/06/2012 - e di avere all'interno del proprio organico almeno uno specialista endocrinologo.

Nel caso di Centri prescrittori di terapia per un paziente pediatrico:

- non è stato autorizzato nessun nuovo Centro;
- non sono stati confermati i Centri già autorizzati che al momento dell'indagine hanno dichiarato di non avere pazienti con piano terapeutico attivo.

Le Aziende che presentano al proprio interno più Centri prescrittori sono invitate a riorganizzare l'attività in un unico Centro prescrittore o quantomeno a ridurre il numero dei Centri entro 12 mesi dall'entrata in vigore della presente Delibera. Infine, la Regione procederà ad una nuova revisione dei Centri ad un anno dall'attivazione del registro informatizzato di monitoraggio, prevista per giugno 2013.

Farmaci della Nota 74

La Regione Veneto con DGR n. 3064 del 7 settembre 1999 ha provveduto ad identificare i Centri privati autorizzati alla diagnosi e piano terapeutico ai fini della prescrizione dei farmaci soggetti alla nota 74, specificando che tali centri privati venivano autorizzati in via temporanea nelle more della verifica del possesso dei requisiti strutturali, organizzativi e tecnologici previsti dal DPR 14 gennaio 1997 (recepito con la DGR n. 2829 del 3 agosto 1999) nonché della predisposizione del modello di rilevamento dei dati ai fini del monitoraggio dei trattamenti effettuati e della spesa farmaceutica.

La Legge n. 40 del 19 febbraio 2004 ha dettato norme in materia di Procreazione Medicalmente Assistita chiamando il Ministero della Salute e le Regioni ad alcuni adempimenti necessari alla sua applicazione. In particolare le Regioni e le Province autonome sono state chiamate a definire, con proprio atto, i requisiti tecnico scientifici e organizzativi delle strutture, le caratteristiche del personale, i criteri per la determinazione della durata delle autorizzazioni e dei casi di revoca delle stesse, nonché i criteri per lo svolgimento dei controlli sul rispetto delle disposizioni della presente legge e sul permanere dei requisiti tecnico scientifici ed organizzativi delle strutture. Pertanto nel documento Allegato 1 alla DGR n. 658 del 4

ALLEGATO A Dgr n. 641 del 7 MAG. 2013

pag. 2/4



marzo 2005, prodotto da un gruppo tecnico allo scopo istituito, si è proceduto a ridefinire i requisiti minimi specifici di autorizzazione all'esercizio delle strutture che erogano prestazioni di Procreazione Medicalmente Assistita.

Con DGR n. 822 del 14 giugno 2011 veniva normata l'erogazione nella Regione del Veneto delle prestazioni di Procreazione medicalmente assistita con oneri a carico del Servizio Sanitario regionale. In particolare il punto 4. della delibera specificava che, fermo restando quanto previsto dalla nota AIFA n.74, per i farmaci che inducono la crescita follicolare multipla, la prescrivibilità degli stessi, con oneri a carico del Servizio Sanitario Regionale, qualora siano previsti nel percorso per l'attuazione delle tecniche di fecondazione assistita, è limitata al numero di cicli secondo quanto disposto nella medesima delibera.

Tenuto conto di quanto fino ad ora specificato e delle richieste pervenute, si ritiene di dover autorizzare i Centri privati, indicati in **Allegato A1**.

La durata dell'autorizzazione alla prescrizione dei farmaci della nota 74 è coincidente con la durata rilasciata dall'autorizzazione comunale all'apertura e al funzionamento delle strutture ambulatoriali private, la quale, secondo L.R. 22/2002, viene concessa dopo verifica di adeguamento degli ambienti all'attività medica. Poiché i farmaci prescritti con Piano terapeutico sono a carico del SSN, si stabilisce che le disposizioni indicate al punto 4 della DGR n. 822 del 14 giugno 2011, in merito al numero massimo di cicli prescrivibili, si applicano anche alle strutture private.

Al fine di consentire il monitoraggio delle presenti disposizioni si dispone altresì per le strutture pubbliche, private accreditate e non accreditate, l'adozione del Piano Terapeutico secondo il *template* indicato in **Allegato A1.3**.

Farmaci per il trattamento dei soggetti con disturbo grave ADHD

Il Disturbo da deficit d'attenzione ed iperattività (ADHD) è un disturbo neuropsichiatrico caratterizzato da inattenzione, impulsività e iperattività motoria che rende difficoltoso e in taluni casi impedisce il normale sviluppo e integrazione sociale dei bambini. Si tratta di un disturbo eterogeneo e complesso, multifattoriale che nel 70-80% dei casi coesiste con un altro o altri disturbi.

La maggioranza dei soggetti affetti da tale patologia migliora significativamente con il trattamento psicoeducativo, composto da training cognitivo-comportamentale, parent training e intervento con gli insegnanti, mentre una quota pari al 10-15%, che presenta un quadro di maggior gravità e pervasività del disturbo, necessita di terapia farmacologica, all'interno di un trattamento combinato, ossia un approccio multimodale che combina interventi psicosociali con terapie mediche.

Con DGR n. 3364 del 23.10.2007 sono state emanate le Linee di indirizzo per la gestione dei soggetti con disturbo grave ADHD, che includevano i requisiti che i Centri di riferimento dovevano possedere per essere autorizzati per il trattamento dei casi ADHD con Ritalin® e Strattera®, recependo integralmente le procedure diagnostico-terapeutiche indicate nei provvedimenti autorizzativi dell'Agenzia Italiana del Farmaco, mentre con decreto Dirigenziale n. 100 del 11 dicembre 2007 sono stati individuati i Centri di riferimento per il trattamento dell'ADHD, nonché il Centro Coordinatore, individuato nell'U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile dell'Azienda ULSS 10 di San Donà di Piave (VE), quale struttura di riferimento per il Registro Nazionale di monitoraggio dell'ADHD con compiti di raccordo e coordinamento.

Dopo 5 anni dall'individuazione dei Centri di riferimento autorizzati si è ritenuto opportuno effettuare nel corso dell'anno 2012 una verifica del mantenimento dei requisiti definiti con DGR n. 3364/07 sia tramite autocertificazione sottoscritta dal responsabile del Centro e dal direttore generale dell'ente di appartenenza, sia verificando con il Registro nazionale dei casi di ADHD istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità la gestione del Registro stesso da parte dei singoli Centri, con la compilazione dei Case Report Form previsti, condizione essenziale ai fini del riconoscimento regionale in qualità di Centro di riferimento.

Tutti i Centri interessati, con l'esclusione di quelli dell'Azienda ULSS 12 e dell'Azienda Ospedaliera di Padova che nel frattempo hanno cessato le loro attività, hanno trasmesso l'autocertificazione richiesta per il riconoscimento regionale.

Dalle verifiche effettuate con il Registro nazionale dei casi di ADHD istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità con riferimento al dicembre 2011 e al novembre 2012 è emerso che i Centri di riferimento delle Aziende ULSS n. 1, 2 e 9 non avevano compilato alcun Case Report Form previsto dal Registro, mentre i Centri di riferimento delle Aziende ULSS n. 3, 8 e 15 avevano compilato un numero esiguo di Case Report

ALLEGATO A Dgr n. 641 —del 7 MAG. 2013

pag. 3/4



Form previsto dal Registro, condizione essenziale ai fini del riconoscimento regionale di Centro di riferimento.

Considerato anche che il responsabile scientifico del Registro Nazionale ADHD con nota del 17 dicembre 2012 ha sottolineato che "taluni Centri, dal 2008 ad oggi, hanno arruolato soltanto uno o due bambini ... numeri assolutamente inadeguati a garantire quegli standard di competenza ed esperienza nella gestione clinica di qualsivoglia patologia", si ritiene opportuno fissare con il presente provvedimento in 10 il numero minimo di casi arruolati nel Registro nazionale ai fini del riconoscimento regionale in qualità di Centro di riferimento autorizzato al trattamento dei pazienti affetti da ADHD con Ritalin® e Strattera®.

Si ritiene inoltre opportuno confermare, con il presente provvedimento, il Centro Coordinatore, individuato nell'UO di Neuropsichiatria Infantile/Età Evolutiva dell'Azienda ULSS 10 di San Donà di Piave (VE), quale struttura di riferimento per il Registro Nazionale di monitoraggio dell'ADHD con compiti di raccordo e coordinamento.

FARMACIA RILEVANTE IMPATTO DI SPESA

Farmaci Biologici (Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Tocilizumab, Rituximab, Ustekinumab)

Il Decreto del Ministero della Sanità del 24 maggio 2001 disciplinava lo "Studio Osservazionale Antares", demandando alle Regioni e alle Province autonome l'individuazione, secondo i criteri pubblicati, dei centri specialistici idonei alla diagnosi e al trattamento dell'artrite reumatoide. Con successive DGR n. 1682 del 22 giugno 2001 e DGR n. 2414 del 13 settembre 2002, la Regione Veneto ha recepito il protocollo dello studio Antares relativo al trattamento dell'artrite reumatoide con Etanercept e Infliximab, individuato i centri specializzati per la prescrizione e la distribuzione ed utilizzo di tali farmaci per i pazienti affetti da artrite reumatoide in possesso dei requisiti previsti dallo studio.

In continuità con lo "Studio Osservazionale Antares", la CTR nella revisione dei Centri da autorizzare alla prescrizione dei farmaci biologici in ambito reumatologico ha confermato i requisiti dei centri di trattamento di cui allo Studio Antares, che prevede che i farmaci in questione debbano essere dispensati da centri qualificati e classificabili come strutture complesse di reumatologia. Qualora il numero di tali strutture risulti insufficiente in ambito regionale, secondo il Decreto Ministeriale del 24 maggio 2001 possono essere identificati ulteriori centri di trattamento, come strutture complesse comunque denominate, che contengano al loro interno strutture semplici di reumatologia formalmente riconosciute dall'azienda sanitaria o ospedaliera, con disponibilità di ambulatorio, day-hospital e degenza. Limitatamente ai pazienti con artrite reumatoide giovanile poliarticolare (età ≥ 4 anni e < 16 anni) devono essere strutture complesse di pediatria aventi preferibilmente nel loro ambito unità semplici o equivalenti di reumatologia.

I criteri sopra elencati potranno, comunque, essere derogati laddove venissero rappresentati fabbisogni di cura non soddisfabili per insufficienza di strutture nel territorio.

La Determina AIFA 13 giugno 2005 "Protocollo di studio Psocare: trattamento della psoriasi con farmaci sistemici in Italia" ha normato l'impiego a carico del Servizio sanitario nazionale dei medicinali autorizzati per la psoriasi a placche da moderata a severa negli adulti che non hanno risposto o che presentano una controindicazione o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina e metotressato o PUVA, ammettendolo all'interno del protocollo di studio «Psocare: Trattamento della psoriasi con farmaci sistemici in Italia», e demandando alle Regioni e alle Province autonome l'identificazione dei centri di riferimento per la diagnosi, la prescrizione, la dispensazione ed il monitoraggio della psoriasi moderata-severa, in accordo con il protocollo di studio Psocare, e tenendo conto delle seguenti caratteristiche organizzative-strutturali: unità operative di dermatologia, ambulatorio dedicato alla psoriasi, servizio di fototerapia ed aderenza alle modalità operative previste dal protocollo di studio Psocare. Con DGR n. 3376 del 8 novembre 2005 la Regione Veneto ha quindi proceduto ad individuare ed autorizzare i centri specializzati operanti nella Regione in accordo con il protocollo di studio Psocare.

ALLEGATO A Dgr n. 641 del 7 MAG. 2013 pag. 4/4



In continuità con lo "Studio Psocare", la CTR nella revisione dei Centri da autorizzare alla prescrizione dei farmaci biologici in ambito dermatologico ha pertanto confermato le caratteristiche organizzative-strutturali già individuate per lo Studio.

Infine, in ambito gastroenterologico, per cui finora erano stati identificati solo i centri prescrittori dell'infliximab, la Regione Veneto ha ritenuto opportuno autorizzare le U.O. di gastroenterologia ed endoscopia digestiva con ambulatorio dedicato e possibilità di monitoraggio prolungato del trattamento e delle sue complicanze.

La CTR, avvalendosi di un Gruppo di Lavoro allo scopo individuato, ha altresì prodotto un documento di indirizzo per l'impiego dei farmaci biologici nelle tre aree cliniche - area reumatologica, dermatologica e gastroenterologica - che uniformerà i comportamenti d'impiego nella Regione del Veneto nei rispettivi ambiti.

Inoltre, al fine di verificare l'appropriatezza prescrittiva e poter analizzare comparativamente le modalità prescrittive dei diversi centri, la prescrizione dei farmaci biologici viene condizionata alla compilazione di una scheda di terapia regionale, che verrà informatizzata, diversificata per le tre aree cliniche di reumatologia, dermatologia e gastroenterologia, secondo l'identificazione della patologia prevalente.

Si segnala che, in attesa dell'implementazione informatizzata della scheda di terapia, la prescrizione avverrà su modello cartaceo.

Farmaci per l'Ipertensione Arteriosa Polmonare

La CTR che si è avvalsa di un Gruppo di Lavoro di esperti per l'approfondimento in tema di Ipertensione Arteriosa Polmonare ha selezionato i Centri Autorizzati alla prescrizione, facendo presente che i Centri di Riferimento Regionali per la prescrizione sono da autorizzarsi in via provvisoria, per cui i centri Hub individuati avranno tempo 6 mesi a far data dall'entrata in vigore della presente Delibera per adeguarsi ai requisiti previsti dal Documento regionale e formalizzare l'istituzione del gruppo di lavoro multidisciplinare. Al termine dei 6 mesi la Regione Veneto procederà a verificare la sussistenza dei requisiti richiesti e rilasciare le autorizzazioni definitive. Dalle valutazioni emerse dal gruppo di lavoro si è resa necessaria anche la creazione di un registro prospettico regionale della casistica trattata mediante la compilazione della scheda di prescrizione, in cui saranno registrati i trattamenti farmacologici e i dati di follow up di tutti i pazienti gestiti.

ALTRE PRECISAZIONI

Farmaci in classe A con ricetta limitativa

La CTR ha individuato le aree specialistiche per la prescrizione dei farmaci di classe A con ricetta limitativa tenendo conto degli specialisti definiti dall'AIFA e delle indicazioni di registrazione dei farmaci.

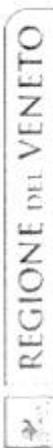
Centri di Riferimento per le Malattie Rare

I centri di riferimento per le Malattie Rare autorizzati a definire diagnosi e prescrivere terapie per i pazienti affetti da tali patologie, sono stati accreditati e identificati con la DGR n. 2046/2007. Pertanto, con il presente provvedimento, si intende confermare i Centri già identificati con la sopracitata delibera.

Si precisa che la prescrizione di farmaci per pazienti che possiedono una diagnosi di patologia rara deve essere effettuata esclusivamente dagli specialisti operanti all'interno dei Centri Autorizzati in tale delibera e attraverso il sistema informatico del Registro delle Malattie Rare.

Centri autorizzati alla prescrizione dei farmaci per l'epatite C Boceprevir e Telaprevir

Con la presente DGR si prende atto dei centri già individuati dalla Regione Veneto e autorizzati con Decreto n. 261 del 27.12.2012 alla prescrizione dei farmaci per l'epatite C.



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale – 9ª legislatura



ALLEGATO AI Dgr n. **641** del **7 MAG 2012**
CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE DI FARMACI CON PIANO TERAPEUTICO (PT)

NOTA		Principio attivo	
39		Somatropina (G.U. n.270 del 18.11.2010)	
AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede	
Adulti			
3 Bassano del Grappa	Medicina interna (Dh e Day Service Endocrinologico)	Bassano del Grappa	
8 Asolo	Medicina interna (specialista endocrinologo)	Castelfranco Veneto, Montebelluna	
9 Treviso	Medicina (specialista endocrinologo)	Treviso, Oderzo	
15 Alta Padovana	Medicina interna (specialista endocrinologo)	Citadella	
	Area omogenea di medicina interna (specialista endocrinologo)	Padova	
ACOPD	Clinica medica III (specialista endocrinologo)	Padova	
	Endocrinologia	Padova	
	Endocrinologia e malattie metaboliche	OCM	
ACOUVR	Medicina generale ad indirizzo endocrinologico	OCM	
	Medicina interna D (specialista endocrinologo)	Policlinico	
Età evolutiva			
12 Venezia	Pediatria (specialista endocrinologo)	Mestre	
ACOPD	Endocrinologia pediatrica	Padova	
ACOUVR	Pediatria (specialista endocrinologo)	Policlinico	

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 248 del 11 marzo 2014

Attivazione dell'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, la dispensazione e il monitoraggio dell'ormone della crescita (GH).

[Sanità e igiene pubblica]

Nota per la trasparenza:
il presente provvedimento dispone l'attivazione dell'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, dispensazione, monitoraggio ed eventuale autorizzazione dell'ormone della crescita, affidandone la gestione e la manutenzione al Coordinamento Regionale per le Malattie Rare.

L'Assessore Luca Coletto riferisce quanto segue.

La Nota AIFA n. 39, che regola la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dell'ormone della crescita (GH), ha limitato la prescrizione del GH stesso a condizioni specifiche in funzione dell'età neonatale, evolutiva, di transizione e adulta, e ha previsto l'istituzione di un Registro nazionale informatizzato posto in capo all'Istituto Superiore di Sanità, al fine di garantire, in collaborazione con le Commissioni Regionali preposte identificate dalle singole Regioni, la sorveglianza epidemiologica, la correttezza diagnostica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento.

La stessa Nota AIFA stabilisce che la terapia con GH può essere erogata sulla base di una diagnosi e Piano Terapeutico da parte di Centri specializzati e individuati dalle Regioni e dalle Province autonome.

In adempimento a quanto previsto dalla Nota AIFA, la Giunta regionale del Veneto con propria deliberazione n. 2170 del 8 agosto 2008, istituiva la Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH demandandone la definizione della composizione alla competente Direzione regionale e attribuendo alla stessa le seguenti funzioni:

- promuovere la compilazione del Registro Nazionale previsto ed analizzare, attraverso l'implementazione del Registro Regionale, le caratteristiche dei soggetti in trattamento con GH;
- valutare l'appropriatezza prescrittiva nelle indicazioni previste dalla Nota AIFA n. 39 ed autorizzare l'uso di GH nell'età evolutiva nei casi in cui, pur in assenza di deficit ormonali, ricorrano le caratteristiche cliniche-auxologiche del punto 1 della Nota stessa;
- valutare le caratteristiche dei pazienti sottoposti al trattamento, la dose di ormone utilizzata, gli eventuali eventi avversi, le richieste di autorizzazione alla prescrizione, secondo Nota AIFA n. 39, attraverso la rete regionale che comprende tutti i Centri regionali specializzati e autorizzati alla prescrizione di GH;
- valutare i contenuti del monitoraggio in modo da adeguarlo alla verifica dell'efficacia e sicurezza del trattamento e dell'attività dei Centri prescrittori in relazione ad un'eventuale rivalutazione della rete dei Centri stessi;
- analizzare le informazioni attraverso tutti gli strumenti disponibili, secondo una logica di integrazione degli archivi, avvalendosi anche dei dati di prescrizione forniti dai database della farmaceutica convenzionata, nel rispetto delle norme di tutela della privacy;
- predisporre rapporti periodici riportanti il risultato delle analisi e le informazioni relative a specifiche autorizzazioni di prescrizione, per l'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, i Centri specialistici prescrittori del Veneto, i Servizi Farmaceutici Territoriali delle Aziende ULSS del Veneto, l'Istituto Superiore di Sanità e il Ministero della Salute, qualora previsto.

Tale provvedimento stabiliva inoltre che la sorveglianza epidemiologica prevista attraverso il Registro nazionale del GH dovesse essere effettuata avvalendosi del sistema informatico del Registro regionale malattie rare istituito con DGR n. 741 del

10 marzo 2000 e già utilizzato per la prescrizione di tutti i trattamenti erogati sia in distribuzione diretta che in convenzionata a favore dei soggetti affetti da tali patologie rare.

Con DGR n. 2169 del 8 agosto 2008 di riordino della materia relativa ai Centri regionali di riferimento per le malattie rare e di istituzione del Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, l'amministrazione regionale attribuiva a tale Coordinamento un ruolo di supporto alla programmazione in tema di malattie rare e individuava, tra i vari suoi compiti, anche quello della gestione del Registro regionale per le malattie rare. Tale Registro è costituito dalla cartella clinica informatizzata del paziente che viene redatta, consultata e aggiornata dai clinici operanti nei Centri di riferimento, dai farmacisti dei Servizi Farmaceutici Ospedalieri e Territoriali, dagli operatori distrettuali e da altri specialisti eventualmente coinvolti nelle varie fasi del percorso assistenziale ed abilitati all'accesso.

Considerato quanto finora riportato e alla luce della revisione di tutti i Centri prescrittori autorizzati alla diagnosi, alla redazione del piano terapeutico per i farmaci con Nota AIFA o alla prescrizione specialistica avviata dalla Regione del Veneto nel febbraio 2012, l'Amministrazione regionale con il supporto della Commissione regionale per il GH, provvedeva ad avviare un'indagine per la riorganizzazione della rete dei Centri prescrittori del GH, dalla quale emergeva che nella Regione del Veneto i soggetti in trattamento con piano terapeutico attivo nel 2012 erano 887, di cui 577 pediatrici, determinando una spesa regionale pari a Euro 5,7 milioni di cui il 68% a fronte dell'erogato attraverso le Strutture sanitarie in distribuzione diretta, il 26% attraverso le farmacie pubbliche e private in distribuzione per conto, il 5% in regime convenzionato e il restante 1% in ambito ospedaliero.

A seguito di tale indagine la Giunta regionale con deliberazione n. 641 del 7 maggio 2013, provvedeva a riorganizzare i Centri per la prescrizione del GH; a fronte di una riduzione dei Centri, si evidenziava la necessità di migliorare e semplificare il percorso diagnostico, terapeutico, assistenziale del paziente in trattamento con GH con la messa in rete di tutti gli specialisti e delle altre figure coinvolte. A tal fine, veniva data successivamente la possibilità ai Responsabili dei Centri autorizzati di identificare dei Centri c.d. "periferici" ai quali affidare le sole attività di monitoraggio.

In ragione di cui sopra e in considerazione dell'elevata frequenza di soggetti affetti da malattia rara tra coloro che possono avvalersi del trattamento con GH e che risultano essere pertanto già censiti nel Registro Regionale per le Malattie Rare (ad oggi 309 pazienti residenti in Veneto), si propone l'attivazione dell'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, eventuale autorizzazione e distribuzione del GH sul modello del percorso già consolidato per i pazienti affetti da malattia rara. Tale applicativo avrà l'obiettivo di soddisfare le esigenze di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento a livello regionale e permetterà la condivisione della cartella clinica del paziente tra il Centro prescrittore e il Centro periferico, la Farmacia ospedaliera e/o territoriale, il distretto dell'Azienda Ulss di residenza e altri specialisti eventualmente coinvolti nelle varie fasi del percorso assistenziale. A tal fine, si propone di affidare la gestione, la manutenzione e l'implementazione dell'applicativo al Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, che avrà altresì il compito di coordinare tutte le attività di formazione all'uso dello stesso rivolte al personale sanitario coinvolto nelle varie fasi di prescrizione e dispensazione del GH.

Per far sì che ciascuna Azienda Ulss possa adempiere a quanto previsto dal Decreto del Ministero della Salute del 31 luglio 2007 e s.m.i. in materia di raccolta di informazioni relative alle prestazioni farmaceutiche erogate in alternativa alla distribuzione convenzionata, si propone che lo stesso Coordinamento predisponga attraverso l'applicativo, l'estrazione da parte di ciascuna Azienda Ulss e Ospedaliera, del tracciato mensile relativo al flusso delle prescrizioni di GH erogato ai pazienti per il consumo al proprio domicilio.

Allo scopo di attuare una corretta sorveglianza epidemiologica dei pazienti in trattamento con GH secondo quanto previsto dalla citata Nota Aifa 39, si propone che la prescrizione a carico del SSN del medicinale in oggetto avvenga esclusivamente attraverso l'applicativo. Nei casi in cui vi fosse la necessità di ricorrere all'autorizzazione da parte della Commissione regionale preposta secondo quanto stabilito dalla Nota AIFA 39, sia la richiesta da parte dei Centri autorizzati che l'autorizzazione stessa della Commissione dovranno seguire il medesimo percorso informatizzato.

Ai fini del monitoraggio dei pazienti in trattamento con GH, i Centri autorizzati alla prescrizione e/o i Centri periferici dovranno inserire i dati raccolti nell'applicativo informatizzato.

Si propone inoltre di incaricare le Aziende Ulss dell'inserimento dei dati di dispensazione e spesa del trattamento erogato; l'Azienda ULSS avrà altresì il compito, nel caso in cui un paziente residente o domiciliato in Regione del Veneto si presenti con Piano Terapeutico cartaceo redatto in un Centro autorizzato extra-regione, di inserire parimenti i dati necessari nell'applicativo informatizzato.

L'applicativo di cui trattasi sarà disponibile attraverso la rete intranet regionale cui potranno accedere, in una prima fase, le sole Strutture sanitarie alla stessa collegate; ne consegue che, al fine di assicurare la raccolta di tutti i dati clinici e di dispensazione del trattamento in oggetto, l'erogazione a carico del SSN del GH potrà avvenire esclusivamente attraverso la distribuzione diretta che peraltro è risultata essere finora la via di distribuzione prevalente; ciò è stato avanzato dalla stessa Commissione

regionale per il GH sopra citata e successivamente condiviso anche dal Tavolo di lavoro multidisciplinare per la DPC -istituito con DGR n. 4253/2009- nella seduta del 23.9.2013. E' stato inoltre convenuto di mantenere comunque attiva per un periodo di 6 mesi, a decorrere dall'approvazione della presente deliberazione, anche la distribuzione per conto per i soli pazienti già in trattamento per i quali la scadenza del proprio Piano Terapeutico non intervenga nell'arco di detto periodo per permettere l'inserimento dei relativi dati; le nuove modalità di prescrizione attraverso l'applicativo e dispensazione in diretta del GH troveranno invece immediata applicazione in caso di pazienti di nuova diagnosi e di pazienti il cui Piano Terapeutico è oggetto di rinnovo.

Da ultimo, è stato condiviso di proporre in via sperimentale, non appena l'applicativo informatizzato

sarà entrato a regime in tutto il territorio regionale, il collegamento alla rete intranet regionale delle farmacie pubbliche e private convenzionate che intenderanno aderire alla sperimentazione stessa, al fine di permettere l'erogazione del GH in distribuzione per conto.

Il relatore conclude la propria relazione e propone all'approvazione della Giunta regionale il seguente provvedimento.

LA GIUNTA REGIONALE

UDITO il relatore, il quale dà atto che la struttura proponente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale e regionale;

VISTO il decreto legge 1 ottobre 2007, n. 159 recante interventi urgenti in materia economico-finanziaria, per lo sviluppo e l'equità sociale, convertito con modificazioni dalla legge n. 222 del 29 novembre 2007;

VISTO l'art.2, co 2, lett. o) della legge regionale n. 54 del 31 dicembre 2012;

VISTA la Nota AIFA n. 39 (GU n. 270 del 18 novembre 2010);

VISTA la propria deliberazione n. 2170 del 8 agosto 2008 ad oggetto "*Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita*";

VISTA la propria deliberazione n. 641 del 7 maggio 2013 ad oggetto "Elenco dei Centri Prescrittori per l'impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo";

VISTA la propria deliberazione n. 741 del 10 marzo 2000 ad oggetto "Attivazione della Rete Regionale per l'Assistenza alle Malattie Rare e istituzione del Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Rare, con annessi Registro Regionale delle Malattie Rare e del Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Metaboliche Ereditarie";

VISTA la propria deliberazione n. 2169 del 8 agosto 2008 ad oggetto "D.G.R. n. 4532 del 28/12/2007 Direttive per la razionalizzazione dei Centri regionali di Riferimento e dei Centri regionali Specializzati. Coordinamento Regionale per le malattie rare";

VISTO il decreto del Ministro della Salute 31 luglio 2007 ad oggetto "*Istituzione del flusso informativo delle prestazioni farmaceutiche effettuate in distribuzione diretta o per conto*" come modificato dai successivi decreti ministeriali 13 novembre 2008 e 6 agosto 2012;

delibera

1. di considerare le premesse parte integrante del presente provvedimento;
2. di attivare l'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, eventuale autorizzazione, distribuzione e monitoraggio del GH sul modello del percorso già consolidato per i pazienti affetti da malattia rara e di incaricare il Coordinamento Regionale per le Malattie Rare della relativa gestione, manutenzione e implementazione nonché della formazione all'uso dell'applicativo rivolta al personale sanitario interessato;
3. di incaricare, altresì, il Coordinamento Regionale per le Malattie Rare della predisposizione del tracciato mensile relativo al flusso delle prescrizioni di GH erogato ai pazienti per il consumo al proprio domicilio, estraibile da parte delle Aziende ULSS che erogano il GH per le finalità previste dal DM 31.7.2007 e s.m.i.;
4. di affidare al Coordinamento Regionale per le Malattie Rare l'invio al Ministero della Salute, Registro Nazionale Assuntori Ormone della Crescita (RNAOC), dei dati necessari e raccolti attraverso l'applicativo di cui al punto 2;

5. di incaricare le Aziende Ulss dell'inserimento nell'applicativo di cui al punto 2 dei dati di dispensazione e spesa del trattamento erogato nonché dei dati necessari presenti nei Piani Terapeutici cartacei rilasciati da Centri autorizzati extra-regione;
6. di stabilire che le nuove modalità di prescrizione attraverso l'applicativo e dispensazione in diretta del GH troveranno immediata applicazione in caso di pazienti di nuova diagnosi e di pazienti il cui Piano Terapeutico è oggetto di rinnovo;
7. di stabilire che nei sei mesi successivi all'adozione del presente provvedimento, l'erogazione del GH a carico del SSN potrà avvenire sia tramite la distribuzione diretta che tramite la distribuzione per conto per i soli pazienti già in trattamento per i quali la scadenza del proprio Piano Terapeutico non intervenga nell'arco di detto periodo, decorso il quale l'applicativo si riterrà attivo su tutto il territorio regionale con conseguente erogazione del GH tramite la sola distribuzione diretta;
8. di incaricare i Centri autorizzati alla prescrizione del GH e i Centri periferici di inserire i parametri clinici utili al monitoraggio nell'applicativo di cui al punto 2;
9. di consentire in via sperimentale, non appena l'applicativo di cui al punto 2 sarà entrato a regime in tutto il territorio regionale, il collegamento alla rete intranet regionale delle farmacie pubbliche e private convenzionate che intenderanno aderire alla sperimentazione stessa per l'erogazione del GH in distribuzione per conto;
10. di dare atto che la presente deliberazione non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
11. di incaricare l'Area Sanità e Sociale dell'esecuzione del presente atto inclusa l'avvio della sperimentazione di cui al punto 9;
12. di pubblicare il presente atto nel Bollettino ufficiale della Regione del Veneto.



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. 8 DEL 10 MAR. 2015

OGGETTO: Rinnovo della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento si stabilisce la composizione che avrà la Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita istituita con DGR n. 2170/2008 in seguito alla scadenza della nomina degli attuali componenti.

**IL DIRIGENTE
SETTORE FARMACEUTICO-PROTESICA-DISPOSITIVI MEDICI**

VISTA la Nota AIFA n. 39 (G.U. n. 154 del 5 luglio 2014) che regola la prescrizione e l'impiego a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dell'ormone della crescita (GH), prevedendo che l'Istituto Superiore di Sanità garantisca la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con GH mediante un Registro informatizzato in collaborazione con le Commissioni Regionali identificate dalle singole Regioni;

VISTA la deliberazione della Giunta Regionale 8 agosto 2008, n. 2170 "Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita", che nell'istituire la Commissione regionale in oggetto -in carica per tre anni dalla data della sua costituzione-, ne definisce, tra l'altro, i compiti, ovvero :

- promuovere la compilazione del Registro Nazionale previsto ed analizzare attraverso l'implementazione del Registro Regionale, le caratteristiche dei soggetti in trattamento con GH;
- valutare l'appropriatezza prescrittiva nelle indicazioni previste dalla nota ed autorizzare l'uso del GH nell'età evolutiva, nei casi in cui, pur in assenza di deficit ormonali, ricorrano le caratteristiche cliniche auxologiche del punto 1° della nota 39;
- valutare le caratteristiche dei pazienti inseriti nel trattamento, la dose di ormone utilizzata, gli eventi avversi dei trattamenti, le richieste di autorizzazione alla prescrizione, secondo nota 39, attraverso la rete regionale che comprende tutti i Centri Specializzati autorizzati alla prescrizione dell'ormone nel Veneto;
- valutare i contenuti del monitoraggio in modo da adeguarlo alla verifica dell'efficacia e sicurezza del trattamento e dell'attività dei centri prescrittori in relazione ad un'eventuale rivalutazione della rete dei centri stessi;
- analizzare le informazioni attraverso tutti gli strumenti disponibili (dati di prescrizione farmaceutica, registro nazionale, Registro per la farmacovigilanza), secondo una logica di integrazione degli archivi, avvalendosi anche dei dati di prescrizione forniti dai data base della farmaceutica convenzionata, nel rispetto delle norme di tutela della privacy;

- predisporre rapporti periodici riportanti il risultato delle analisi e le informazioni relative a specifiche autorizzazioni di prescrizione, per l'Assessorato Regionale alle Politiche Sanitarie, i centri specialistici prescrittori del Veneto, i Servizi Farmaceutici Territoriali delle ULSS del Veneto, l'Istituto Superiore di Sanità e il Ministero della Salute, qualora previsto;

DATO ATTO che con la richiamata DGR n. 2170/2008 sono state altresì individuate le seguenti figure professionali da collocare in seno alla Commissione in argomento, fatta salva la possibilità, da parte quest'ultima, di nominare, senza oneri per la Regione, altre figure in caso di contingenti esigenze:

- il Responsabile del Servizio Farmaceutico regionale con funzione di Presidente;
- un pediatra endocrinologo;
- un endocrinologo dell'adulto;
- un farmacista operante presso i Servizi Farmaceutici Territoriali;
- un esperto di epidemiologia sanitaria;

VISTO il decreto del Dirigente della Direzione Piani e Programmi Socio Sanitari 23 dicembre 2008, n. 177 di nomina dei componenti della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita;

VISTO il decreto del Dirigente della Direzione Attuazione Programmazione Sanitaria 11 aprile 2012, n. 45 di rinnovo della Commissione;

VISTA la deliberazione della Giunta regionale 25 novembre 2013, n. 2140 ad oggetto: "*Organizzazione amministrativa della Giunta regionale: istituzione delle strutture organizzative in attuazione della legge regionale n. 54 del 31.12.2012. Deliberazione della Giunta regionale n. 67/CR del 18 giugno 2013*";

VISTA la deliberazione della Giunta regionale 3 novembre 2014, n. 2050 di istituzione dei Settori nell'ambito delle strutture regionali ai sensi degli artt. 9 e 17 della L.R. n. 54/2012, che nel rinominare il Settore Farmaceutico in "Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici", incardina lo stesso nell'Area Sanità e Sociale;

VISTO il decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale 1 dicembre 2014, n. 206 di individuazione, applicazione dell'art. 6, comma 1 del regolamento regionale n. 4/2013, degli atti e provvedimenti amministrativi di competenza del Dirigente del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici ai sensi dell'art. 18 della L.R. n. 54/2012;

RITENUTO di dovere rideterminare la composizione della Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita di cui al richiamato DDR n. 45/2012, alla luce dell'approssimarsi del termine di validità (10 aprile 2015) della stessa e della necessità di assicurare continuità alle attività in essere;

DECRETA

1. di stabilire che allo scadere della nomina dei componenti dell'attuale Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza dei trattamenti con ormone della crescita, la stessa risulterà così composta:
 - dott.ssa Giovanna Scroccaro - Dirigente del Settore regionale Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici - presidente - (responsabile del Servizio Farmaceutico regionale con funzione di Presidente);
 - dott.ssa Nella Augusta Greggio - Dirigente Medico presso il D.A.I. per la salute della donna e del bambino dell'Azienda Ospedaliera-Università di Padova - (pediatra endocrinologo);
 - dott. Roberto Castello - Direttore dell'U.O.C. di Medicina generale e sezione di decisione clinica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona - (endocrinologo dell'adulto);
 - prof.ssa Paola Facchin - Responsabile del Coordinamento Regionale per le Malattie Rare - (esperto di epidemiologia sanitaria);
 - dott.ssa Susanna Zardo - Direttore dell'U.O.C. Farmacia Territoriale dell'Azienda ULSS 12 "Veneziana" - (farmacista operante presso i Servizi Farmaceutici Territoriali);

2. di confermare in capo al Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici, che si avvarrà del supporto tecnico-scientifico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, le funzioni di Segreteria;
3. di dare atto che la Commissione di cui al punto 1 resterà in carica per la durata di anni tre a decorrere dalla data di adozione del presente provvedimento;
4. di pubblicare il presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione.

F.to Dott.ssa Giovanna Scroccaro

(Codice interno: 298742)

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 754 del 14 maggio 2015

Elenco dei Centri prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico ed approvazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci con PT.*[Sanità e igiene pubblica]***Note per la trasparenza:**

Con il presente provvedimento si aggiorna l'elenco dei Centri Prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico (già Allegato A1 alla DGR n. 641/2013) e si approvano le "Linee d'indirizzo regionali per la prescrizione di farmaci con PT" con la relativa modulistica, il nuovo "PT per la prescrizione a carico SSN dei farmaci con Nota 74" e si abroga l'Allegato A2 della DGR n. 641 del 7 maggio 2013.

L'Assessore Luca Coletto riferisce quanto segue.

Al fine di perseguire nel modo più corretto gli indirizzi di programmazione regionale indicati nella L.R. 29.6.2012, n. 23 recante "Norme in materia di Programmazione Sanitaria e approvazione del Piano Socio Sanitario regionale 2012-2016" con DGR n. 641 del 7 maggio 2013 la Regione del Veneto aveva proceduto con la ricognizione dell'elenco dei Centri Prescrittori di farmaci soggetti a Note AIFA e/o Piani Terapeutici (PT) e dei Centri Prescrittori di farmaci ad elevato impatto di spesa.

In particolare, l'Allegato A1 alla DGR n. 641/2013 riassumeva l'Elenco dei Centri Prescrittori dei farmaci con Nota AIFA e Piano Terapeutico mentre l'Allegato A2 definiva le "Aree specialistiche individuate alla prescrizione di farmaci di classe A con ricetta limitativa".

La Giunta stabiliva di aggiornare con cadenza biennale detto "Elenco" e di incaricare, *medio tempore*, il Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale (già Segretario Regionale per la Sanità) di recepire con proprio provvedimento le determinazioni di AIFA relative all'individuazione di Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci - soggetti a PT e/o Nota AIFA - di nuova immissione in commercio, o di quelli per i quali venivano autorizzate nuove indicazioni terapeutiche.

Veniva pertanto adottato - previa valutazione della Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF) ai sensi della DGR n. 952 del 18 giugno 2013 - il seguente provvedimento:

- Decreto n.75 del 25 luglio 2013 ad oggetto "Approvazione del documento avente ad oggetto "Linee di indirizzo per l'impiego dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione Veneto" e individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco Pradaxa; (dabigatran)".

L'Allegato A1 alla DGR n. 641/2013, subiva poi parziale modifica anche per mezzo della DGR n.771 del 27 maggio 2014 "Individuazione delle nuove modalità organizzative regionali per la gestione della Sclerosi Multipla. Aggiornamento della DGR n. 641 del 7 maggio 2013", oltre che della DGR n. 2122 del 19 novembre 2013 "Adeguamento delle schede di dotazione ospedaliera delle strutture pubbliche e private accreditate, di cui alla l.r. 39/1993, e definizione delle schede di dotazione territoriale delle unità organizzative dei servizi e delle strutture di ricovero intermedie. PSSR 2012-2016. Deliberazione n. 68/CR del 18 giugno 2013".

Tale ultimo provvedimento, infatti, imponendo a ciascuna Azienda sanitaria e struttura privata-accreditata di predisporre un Piano Aziendale di adeguamento delle dotazioni assistenziali finalizzato al raggiungimento degli obiettivi di programmazione sanitaria sanciti dalla L.R. n.23/2012, e riconoscendo la qualifica di "Presidio Ospedaliero" agli ospedali privati accreditati Casa di Cura "Abano Terme polispecialistica e termale" (affidente all'Azienda Ulss n.16), Casa di Cura polispecialistica "dott. Pederzoli" e all'Ospedale Classificato "Sacro Cuore Don Calabria" (entrambi afferenti all'Azienda Ulss n.22), ridisegnava l'organizzazione e la rete assistenziale ospedaliera regionale.

Quanto sopra al fine di un adeguamento agli standard di legge e, soprattutto, di rendere il sistema più coerente ai cambiamenti socio-epidemiologici, di innovare i modelli organizzativi sulla scorta delle migliori pratiche realizzate in questi anni, di garantire una più equa distribuzione delle risorse e di adottare più efficienti modelli gestionali.

Per tale ragione, il Settore Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici (già Servizio Farmaceutico) avviava una ricognizione delle richieste di revisione dell'Allegato A1 alla DGR n. 641/2013 originate dalle esigenze dettate dalla DGR n. 2122/2013 e predisponva altresì l'istruttoria per la valutazione delle istanze che nel frattempo erano già pervenute a seguito dell'adozione della medesima DGR n. 641/2013.

Appare corretto precisare che la ricognizione non ha avuto ad oggetto:

- i farmaci per i quali era stato emanato apposito provvedimento di definizione di un percorso diagnostico-assistenziale (Nuovi Anticoagulanti Orali e Farmaci per la Sclerosi Multipla rientranti nella Nota 65);
- i farmaci della Nota 79, della Nota 39, per il trattamento della sindrome da iperattività con deficit di attenzione - ADHD, sirolimus, everolimus, tacrolimus, valganciclovir e omalizumab per i quali erano stati definiti dalla CTRF, o erano in fase di proposta e definizione, nuove modalità organizzative per la prescrizione e/o monitoraggio dei pazienti in trattamento.

L'Allegato A1 alla DGR n. 641/2013 veniva inoltre ulteriormente rivisto a fronte dei pareri espressi dalla CTRF in merito ai farmaci:

- omalizumab, a seguito della sua riclassificazione da classe H (con registro di monitoraggio AIFA) a classe A-PT-PHT (sedute CTRF del 6 febbraio, 6 marzo 2014 e 23 novembre 2014);
- sirolimus, tacrolimus, everolimus e valganciclovir impiegati nel trapianto d'organo (sedute CTRF del 6 febbraio, 3 aprile 2014 e 24 luglio 2014);
- del complesso antiemofilico protrombinico umano attivato, C1-inibitore, fattore VII di coagulazione naturale, Fattore VIII e IX di coagulazione naturale e ricombinante, Morocotocog alfa, Nonacog alfa, Octocog alfa, Turocotocog alfa, modafinil (seduta del 20 novembre 2014 avvenuta successivamente all'acquisizione del parere del Coordinamento Regionale per le Malattie Rare);
- denosumab (seduta CTRF del 20 novembre 2014);
- con Nota 51 e degarelix (sedute CTRF del 20 novembre 2014 e 19 marzo 2015);
- antipsicotici impiegati off-label nella demenza e rientranti nel programma di farmacovigilanza attiva dell'Agenzia Italiana del Farmaco (seduta del 26 febbraio 2015);
- atomoxetina per la sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) in età adulta (seduta del 19 marzo 2015);
- della Nota 74 a seguito del recepimento a livello regionale del "*Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte Costituzionale n.162/2014*" (seduta del 16 aprile 2015);
- antidiabetici (seduta del 16 aprile 2015);
- perampanel (seduta del 16 aprile 2015).

Nel corso della descritta revisione, inoltre, la CTRF evidenziava la necessità di eliminare l'Allegato A2 alla DGR n. 641/2013 "*Aree specialistiche individuate alla prescrizione di farmaci di classe A con ricetta limitativa*" atteso il contrasto tra quanto in esso previsto e le indicazioni fornite da Agenzia Italiana del Farmaco in merito all'elenco degli specialisti autorizzati alla prescrizione (seduta CTRF del 3 aprile 2014).

Alla luce di quanto sin qui esposto, appare quindi opportuno procedere all'approvazione del nuovo "*Elenco dei Centri prescrittori dei farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico*" oltre che la relativa modulistica necessaria per le istanze di aggiornamento/integrazione.

Ritenuto, inoltre, necessario uniformare a livello regionale le modalità di diagnosi/rilascio del PT/prescrizione di farmaci con Nota AIFA a carico SSN appare altresì opportuno approvare il documento "*Linee d'indirizzo regionale per la prescrizione di farmaci con Piano Terapeutico*" oltre che il nuovo "*Piano Terapeutico per la prescrizione a carico SSN dei farmaci con Nota 74*".

Ritenuto che potrà presentarsi la necessità di rivedere il suddetto elenco dei Centri Prescrittori in ragione dell'immissione in commercio di nuovi farmaci, dell'allargamento delle indicazioni terapeutiche, della riclassificazione di farmaci già in commercio, ovvero di aggiornamenti ulteriori della normativa nazionale, si propone di incaricare il Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale dell'adozione dei conseguenti necessari provvedimenti utili a garantire in modo ottimale l'accesso alle terapie.

Peraltro, appare opportuno incaricare il Dirigente del Settore Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici dell'aggiornamento del documento d'indirizzo regionale sulla prescrizione e la relativa modulistica oltre che del Piano Terapeutico per la prescrizione dei farmaci con Nota 74.

Il relatore conclude la propria relazione e propone all'approvazione della Giunta regionale il seguente provvedimento.

LA GIUNTA REGIONALE

UDITO il relatore, il quale dà atto che la struttura competente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica, anche in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione regionale e statale;

VISTA la L.R. n. 23 del 29 giugno 2012 "Norme in materia di Programmazione Sanitaria e approvazione del Piano Socio Sanitario regionale 2012-2016";

VISTA la DGR n. 641 del 7 maggio 2013 "Elenco dei Centri Prescrittori per l'impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione del Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo";

VISTA la DGR n. 952 del 18 giugno 2013 "Nuova disciplina di riordino della rete regionale delle Commissioni Terapeutiche preposte al controllo dell'appropriatezza prescrittiva, al governo della spesa farmaceutica e alla definizione dei Prontuari Terapeutici Aziendali (PTA). Abrogazione DGR n. 1024/1976 e s.m.i.";

VISTA la DGR n. 2122 del 19 novembre 2013 "Adeguamento delle schede di dotazione ospedaliera delle strutture pubbliche e private accreditate, di cui alla l.r. 39/1993, e definizione delle schede di dotazione territoriale delle unità organizzative dei servizi e delle strutture di ricovero intermedie. P.S.S.R. 2012-2016. Deliberazione n. 68/CR del 18 giugno 2013";

VISTA la DGR n. 1654 del 09 settembre 2014 "Recepimento del "Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte Costituzionale n.162/2014" della Conferenza delle Regioni e delle Provincie autonome;

VISTA la DGR n. 771 del 27 maggio 2014 "Individuazione delle nuove modalità organizzative regionali per la gestione della Sclerosi Multipla. Aggiornamento della DGR n. 641 del 7 maggio 2013";

VISTO il Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n.75 del 25 luglio 2013 "Approvazione del documento avente ad oggetto "Linee di indirizzo per l'impiego dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO) nella Regione Veneto" e individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del farmaco Pradaxa_z (dabigatran)" e s.m.i.;

VISTO il Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 213 del 10 dicembre 2014 ad oggetto "Individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del medicinale Signifor_z (pasireotide), indicato per il trattamento di pazienti adulti con malattia di Cushing per i quali l'intervento chirurgico non è indicato o si è rivelato inefficace";

VISTO il Decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 224 del 30 dicembre 2014 ad oggetto "Individuazione dei Centri Regionali autorizzati alla prescrizione del medicinale Sovaldi_z (sofosbuvir) indicato, in associazione ad altri medicinali, per il trattamento dell'epatite C cronica negli adulti";

VISTO l'art. 2 co. 2 della legge regionale n. 54 del 31 dicembre 2012;

delibera

1. di approvare l'"Elenco dei Centri Prescrittori di farmaci con Nota AIFA e/o Piano Terapeutico", nei termini di cui all'Allegato A al presente provvedimento, da considerarsi sostitutivo dell'Allegato A1 alla DGR n.641/2013;
2. di approvare il documento "Linee d'indirizzo regionale per la prescrizione di farmaci con Piano Terapeutico", nei termini di cui all'Allegato B al presente provvedimento;
3. di approvare il "Modello per la richiesta di aggiornamento/integrazione Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci soggetti a limitazione o Piano Terapeutico o Note AIFA", nei termini di cui all'Allegato C al presente provvedimento;
4. di approvare il nuovo "Piano Terapeutico per la prescrizione a carico del SSN/SSR dei farmaci per la Nota 74", nei termini di cui all'Allegato D al presente provvedimento, da considerarsi sostitutivo dell'Allegato A1.3 alla DGR n. 641/2013;
5. di abrogare l'Allegato A2 alla DGR n. 641/2013 relativo alle "Aree specialistiche individuate alla prescrizione di farmaci di classe A con ricetta limitativa" e di stabilire che la prescrizione di medicinali di classe A soggetti a prescrizione medica limitativa avverrà solamente da parte degli specialisti indicati da AIFA, nel rispetto delle indicazioni terapeutiche registrate e di altre eventuali limitazioni alla rimborsabilità definite da AIFA, ritenendo esclusi i farmaci per i quali è stato emanato apposito provvedimento normativo regionale;
6. di incaricare il Direttore Generale dell'Area Sanità e Sociale dell'aggiornamento dell'elenco dei Centri prescrittori nell'eventualità di cui in premessa e per la finalità di garantire in modo ottimale l'accesso alle terapie oggetto del presente provvedimento;

7. di incaricare il Dirigente del Settore Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici di provvedere all'aggiornamento degli Allegati B, C e D al presente provvedimento;
8. di dare atto che la presente deliberazione non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
9. di comunicare il presente provvedimento alle Aziende ULSS, Ospedaliere, IRCCS e Ospedali privati accreditati del Veneto;
10. di pubblicare la presente deliberazione nel Bollettino ufficiale della Regione del Veneto.

9/125
NOTA 39

Allegato A Dgr n. del



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale - 9^a legislatura

Principio attivo Somatropina		
NOTA 39		
ADULTI		
AULSS/AO/IRCCS	Struttura autorizzata	Sede
3 Bassano del Grappa	Medicina interna (DH e Day Service Endocrinologico)	Bassano del Grappa
8 Asolo	Medicina interna (specialista endocrinologo)	Castelfranco Veneto, Montebelluna
9 Treviso	Medicina (specialista endocrinologo)	Treviso, Oderzo
15 Alta Padovana	Medicina interna (specialista endocrinologo)	Cittadella
AOPD	UOC Medicina dello sport (specialista endocrinologo)	Padova
	Clinica medica 3 (specialista endocrinologo)	Padova
	Endocrinologia	Padova
	U.O.C. Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metabolismo	Verona
AOUIVR	U.O.C. Medicina generale e Sezione Decisione Clinica	Verona
	U.O.C. Medicina Generale e Malattie Aterotrombotiche e Degenerative (specialista endocrinologo)	Verona
ETA' EVOLUTIVA		
12 Venezia	Pediatria (specialista endocrinologo)	Mestre
AOPD	Endocrinologia pediatrica	Padova
AOUIVR	Pediatria (specialista endocrinologo)	Policlinico Verona

ALLEGATO B alla Dgr n. 754 del 14 maggio 2015

pag. 1/2

**LINEE DI INDIRIZZO PER LA PRESCRIZIONE DI FARMACI
 CON PIANO TERAPEUTICO**

Il Piano Terapeutico (PT) consente la prescrizione da parte del Medico di Medicina Generale (MMG) o del Pediatra di Libera Scelta (PLS) di farmaci utilizzati in patologie particolarmente gravi e/o necessitanti di percorsi diagnostico-terapeutici altamente specialistici.

A seconda della tipologia di farmaco, il PT deve essere redatto da medici specialisti operanti in centri specializzati individuati dalla Regione. Esso si configura come strumento efficace per assicurare la continuità assistenziale ospedale-territorio e riduce il ricorso del paziente alla struttura specialistica per l'ottenimento della sola prescrizione, che può pertanto essere proseguita dal MMG/PLS nei limiti temporali e posologici del PT stesso.

Principali adempimenti a carico dei medici operanti nei Centri autorizzati al rilascio del PT

Ad eccezione di alcuni farmaci per i quali l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha previsto uno specifico modello di PT cartaceo o web-based, per tutti gli altri farmaci la normativa nazionale non contempla alcuna modulistica specifica per la formulazione della diagnosi e del PT. In questi casi il medico del Centro autorizzato, all'atto della compilazione del PT, dovrà obbligatoriamente indicare:

- a. Generalità del paziente (nome/cognome, codice fiscale, sesso, indirizzo, Azienda ULSS di residenza)
- b. Nome del MMG/PLS
- c. Diagnosi/patologia
- d. Specialità medicinale/principio attivo
- e. Posologia
- f. Durata della terapia e periodo di validità del PT (n. di mesi dalla data di compilazione)
- g. Indicazione esatta del Centro autorizzato
- h. Data, Timbro e Firma dello specialista che ha redatto il PT

Il PT ha una validità massima di 12 mesi dalla data di compilazione, salvo diversa disposizione, ed ha validità su tutto il territorio nazionale.

I medici prescrittori dei Centri autorizzati sono tenuti a compilare il PT (standard, su modello AIFA o web-based) in 4 copie:

1. 1 copia deve essere conservata dal medico specialista prescrittore nel Centro autorizzato
2. 1 copia deve essere consegnata al paziente come promemoria
3. 1 copia deve essere inviata al MMG/PLS che ha in carico il paziente per il tramite dello stesso
4. 1 copia deve essere inviata al Servizio Farmaceutico Territoriale dell'Azienda ULSS di residenza del paziente.

Nelle more di un eventuale informatizzazione dei PT, l'invio al punto 4 è da effettuarsi con cadenza mensile entro il giorno 10 del mese successivo per il tramite della Farmacia ospedaliera.

Il PT redatto per un paziente residente fuori regione deve essere inoltrato alla rispettiva Azienda ULSS di residenza; alla stessa è demandata l'erogazione del farmaco oggetto del PT.

In caso di prescrizione di farmaci distribuiti esclusivamente mediante la modalità della distribuzione diretta, i medici prescrittori, contestualmente alla redazione del PT e in occasione delle visite di follow-up, nelle more dell'adozione della ricetta dematerializzata, effettueranno la prescrizione compilando la ricetta rossa SSN o, in alternativa, qualsiasi modulo di prescrizione in dotazione presso la struttura, purché contenga tutti i formalismi contenuti nella ricetta SSN. Per i farmaci soggetti a registro AIFA, i medici compileranno direttamente il modulo AIFA in sostituzione alla ricetta rossa SSN.

ALLEGATO B alla Dgr n. 754 del 14 maggio 2015

pag. 2/2

Nel caso in cui la dispensazione del farmaco non possa coincidere con la visita di follow-up, la prescrizione può essere fatta da parte del MMG/PLS sulla base del PT.

La prescrizione di farmaci per pazienti affetti da malattie rare esula dal percorso sinora indicato e può essere effettuata esclusivamente dai medici accreditati dei Centri di Riferimento della Rete per le Malattie Rare – mediante il Piano Terapeutico Personalizzato redatto attraverso il Registro Malattie Rare – secondo i percorsi definiti dalla normativa vigente in materia.

Nel caso in cui un farmaco abbia un uso promiscuo ovvero sia autorizzato per due o più indicazioni terapeutiche (per patologie rare e non), la prescrizione per l'indicazione relativa alla patologia rara dovrà essere effettuata attraverso il Registro Malattie Rare secondo il percorso sopra indicato.

Principali adempimenti a carico delle Farmacie ospedaliere e dei Servizi Farmaceutici Territoriali

Allo scopo di aumentare l'appropriatezza prescrittiva e il controllo sulle prescrizioni di farmaci con PT, le Farmacie ospedaliere ed i Servizi Farmaceutici Territoriali sono tenuti:

1. ad informare i medici prescrittori di tutte le strutture autorizzate afferenti – incluse le private accreditate e gli IRCCS – circa gli obblighi posti a loro carico ad opera dei provvedimenti AIFA emanati e alla normativa regionale vigente in materia;
2. ad informare i medici prescrittori circa le modalità di distribuzione dei farmaci soggetti a PT e altri eventuali provvedimenti che includono percorsi finalizzati all'aumento dell'appropriatezza prescrittiva e al contenimento dei costi;
3. ad attivare verifiche sui Piani Terapeutici mettendo in atto opportune iniziative in caso di prescrizioni inappropriate;
4. per il tramite della Direzione aziendale competente, a coinvolgere tutti i medici specialisti ospedalieri, territoriali ed ambulatoriali autorizzati alla prescrizione di farmaci con PT – inclusi tutti gli specialisti convenzionati SSN che svolgono la loro attività all'interno delle strutture di afferenza – alla verifica e al raggiungimento degli obiettivi assegnati dalla Regione alle strutture pubbliche e private-accreditate in materia farmaceutica;
5. in caso di farmaci erogati esclusivamente tramite la distribuzione diretta, ad assicurare l'erogazione di farmaci da parte della Farmacia ospedaliera del Centro prescrittore. La consegna del farmaco verrà effettuata, se possibile, in occasione delle visite di controllo ma non può superare in ogni caso i 3 mesi di terapia.

In casi eccezionali e in presenza di oggettive e rilevanti problematiche di natura logistica, il paziente può fare richiesta documentata di ritirare il farmaco presso l'Azienda ULSS di residenza; in tal caso, la Farmacia Ospedaliera del Centro prescrittore prende accordi scritti con la Farmacia competente della Azienda ULSS di residenza per soddisfare le esigenze del paziente.

Principali adempimenti a carico dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS)

I MMG e i PLS possono effettuare la prescrizione di farmaci soggetti a PT su ricetta SSN nel rispetto delle seguenti condizioni:

1. che il PT sia stato regolarmente e correttamente redatto da parte del medico specialista di un Centro autorizzato.
2. apponendo sulla ricetta il numero della Nota AIFA nel caso in cui il farmaco riportato nel PT sia soggetto a Nota.

**MODELLO PER LA RICHIESTA DI AUTORIZZAZIONE/INTEGRAZIONE
DI CENTRI SPECIALISTICI AUTORIZZATI ALLA DIAGNOSI E PRESCRIZIONE DI
FARMACI SOGGETTI A LIMITAZIONE O PIANO TERAPEUTICO O NOTE AIFA**

PREMESSA

Si precisa che le richieste di autorizzazione/integrazione di Centri specialistici autorizzati alla prescrizione di farmaci soggetti a limitazione, devono rispettare le condizioni di seguito riportate:

1. pervenire secondo la modulistica predefinita al presente allegato, compilata accuratamente in ogni sua parte salvo i casi in cui sussistano, per taluni medicinali, specifici provvedimenti regionali che prevedano percorsi aggiuntivi o alternativi per l'invio di tali richieste;
2. *a.* nel caso di autorizzazione/integrazione di Unità Operative di strutture pubbliche, le richieste dovranno pervenire a firma del Legale rappresentante dell'Azienda ULSS/AO proponente; in tale fattispecie rientrano le richieste inviate dall'Istituto Oncologico Veneto le quali dovranno pertanto pervenire a firma Legale rappresentante;
b. nel caso di autorizzazione/integrazione di Unità Operative di strutture private-accreditate, le richieste dovranno pervenire a firma del Legale rappresentante della Azienda ULSS territorialmente competente;
c. nel caso di autorizzazione/integrazione di Unità Operative di strutture private accreditate a cui è stata riconosciuta la funzione di "presidio ospedaliero" – secondo quanto previsto dalla DGR n. 2122/2013 – le richieste dovranno pervenire esclusivamente a firma del Legale rappresentante della struttura;
3. indicare, come previsto dalla modulistica, il parere della Commissione Terapeutica Aziendale (CTA) competente istituita ai sensi della DGR n. 952/2013 sia esso di esito positivo che negativo; il parere costituirà uno degli elementi di valutazione della Commissione Tecnica Regionale Farmaci.
Anche le richieste inviate da parte delle strutture con funzione di "presidio ospedaliero" dovranno pervenire previa apposizione del parere da parte della CTA competente.

A precisazione di quanto già indicato nell'Allegato B alla presente deliberazione, la modulistica di seguito riportata non contempla le richieste di autorizzazione/integrazione Centri autorizzati alla prescrizione di farmaci per malattie rare per le quali devono essere seguiti i percorsi definiti dalla normativa vigente in materia.

ALLEGATOC alla Dgr n. 754 del 14 maggio 2015

pag. 2/4

**MODELLO ISTANZA PER LA RICHIESTA DI AUTORIZZAZIONE/INTEGRAZIONE
DI CENTRI AUTORIZZATI ALLA DIAGNOSI E PRESCRIZIONE DI FARMACI SOGGETTI A
LIMITAZIONE**

Da inoltrare a
SETTORE FARMACEUTICO – PROTESICA – DISPOSITIVI MEDICI REGIONALE
AREA SANITA' E SOCIALE
Dorsoduro, 3493 - Rio Novo
30123 Venezia
PEC: area.sanitasociale@pec.regione.veneto.it

Oggetto: richiesta di autorizzazione/integrazione/modifica dell'U.O. _____ Azienda
Ulss/AO/IRCSS _____ nell'elenco dei Centri autorizzati alla prescrizione
di _____ per l'indicazione _____
(se applicabile, come da vostra richiesta prot. n. _____ del _____ o riferimento al
vostro Decreto/DGR di identificazione Centri autorizzati n. _____ del _____)

In merito alla richiesta in oggetto, si richiede una (indicare):

PRIMA AUTORIZZAZIONE

INTEGRAZIONE

della seguente struttura:

<p>STRUTTURA (specificare se pubblica o privata accreditata e l'esatta denominazione dell'unità operativa o servizio o reparto o altro)</p> <hr/> <p>Unità Operativa _____</p> <p>Servizio _____</p> <p>Ambulatorio _____</p> <p>Altro _____</p> <hr/> <p>Ubicata c/o _____</p> <p>(indicare se Presidio Ospedaliero, Azienda Ospedaliera, IRCSS, Casa di Cura o altro)</p>
--

ALLEGATOC alla Dgr n. 754 del 14 maggio 2015

pag. 3/4

alla prescrizione del farmaco come di seguito esplicitato:

- Principio attivo, Farmaco _____

- Indicazione _____

- Specifica degli specialisti per i quali si richiede l'autorizzazione *(se previsto da normativa AIFA)* _____

- Motivazioni a supporto della richiesta _____

- Elenco dei Centri già autorizzati alla prescrizione presenti all'interno della Azienda ULSS proponente *(se applicabile)* _____

- Indicazione del/dei Centro/i autorizzato/i più vicino/i alla struttura richiedente *(se applicabile)* _____

- Stima del numero di pazienti affetti dalla patologia in esame e afferenti al Centro di cui si richiede l'autorizzazione _____

- Stima del numero di pazienti affetti dalla patologia in esame e residenti nella intera Azienda Ulss *(da compilare per le sole Aziende Ulss, non per le Aziende Ospedaliere e gli IRCSS)* _____

- Stima del numero di pazienti affetti dalla patologia in esame e residenti nella intera Azienda Ulss già in trattamento presso altri Centri della Regione Veneto già autorizzati (specificare) o presso Centri extra Regione che verranno presi in carico dal centro di cui si richiede l'autorizzazione _____

- Descrizione delle risorse umane, strumentali e laboratoristiche disponibili _____

ALLEGATOC alla Dgr n. 754 del 14 maggio 2015

pag. 4/4

- Descrizione delle specifiche competenze, consolidata esperienza ed elevata qualificazione del personale della U.O. proposta _____

- Parere espresso dalla CTA in merito alla richiesta in oggetto _____

- Descrizione della rispondenza agli specifici criteri individuati dalla Regione con la nota o il Decreto/DGR di identificazione Centri autorizzati di cui all'oggetto (*se applicabile*) _____

- Altro (*campo note libero*) _____

Data _____

IL LEGALE RAPPRESENTANTE

ALLEGATOD alla Dgr n. 754 del 14 maggio 2015

pag. 1/2

PIANO TERAPEUTICO PER LA PRESCRIZIONE A CARICO DEL SSN/SSR DI FARMACI DELLA NOTA AIFA 74	
Azienda Sanitaria _____	
Centro prescrittore _____	
<input type="checkbox"/> Pubblico <input type="checkbox"/> Privato convenzionato/accreditato <input type="checkbox"/> Privato riconosciuto dalla Regione	
Medico prescrittore (nome e cognome) _____	
Tel _____ e-mail _____	
Paziente (nome e cognome) _____	
Data di nascita _____ sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Codice fiscale _____	
Residente a _____ Tel. _____	
Regione _____	
Azienda ULSS di residenza _____ Prov _____	
Medico di Medicina Generale _____	
<p><u>Donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mIU/ml</u></p> <p><input type="checkbox"/> trattamento dell'infertilità (induzione ovulazione)</p> <p><input type="checkbox"/> PMA omologa* (IUI/FIVET)</p> <p><input type="checkbox"/> PMA eterologa (IUI/FIVET)</p>	<p><u>Uomini con ipogonadismo-ipogonadotropo con livelli di gonadotropine bassi o normali e comunque con FSH non superiore a 8 mIU/ml</u></p> <p><input type="checkbox"/> trattamento dell'infertilità</p> <p><input type="checkbox"/> PMA omologa (IUI/FIVET)</p> <p><input type="checkbox"/> PMA eterologa (IUI/FIVET)</p>
<p>* Ai sensi della DGR n.822 del 14.06.2011, per le pazienti residenti nella Regione Veneto che effettuano la PMA omologa, i farmaci della Nota AIFA 74 sono prescrivibili fino al compimento dei 50 anni, con il rispetto delle seguenti limitazioni:</p> <p>Numero di cicli I livello (max 4 cicli) Ciclo n. _____</p> <p style="padding-left: 150px;">II livello (max 3 cicli) Ciclo n. _____</p> <p>Il numero massimo di cicli effettuabili per paziente è 7. Il limite dei cicli è considerato in senso assoluto. Un ciclo di inseminazione (I livello) si considera avvenuto se c'è stato il trasferimento in utero degli spermatozoi; un ciclo FIVET/ICSI (II livello) si considera avvenuto se è arrivato al prelievo ovocitario. Al contrario, se per un qualsiasi motivo il trattamento dovesse interrompersi prima, il ciclo non viene considerato.</p>	

ALLEGATOD alla Dgr n. 754 del 14 maggio 2015

pag. 2/2

Si ricorda che nelle pazienti residenti nella Regione Veneto che soddisfino i criteri della nota AIFA 74 ma con età ricompresa tra 46 e 50 anni, all'atto della prescrizione il Medico di Medicina Generale dovrà riportare in ricetta SSN cartacea (non dematerializzata) la dicitura "Classe A", trattandosi di extra-LEA a carico del SSR.

Ai sensi della DGR n. 822 del 14.06.2011, la paziente dichiara sotto la propria responsabilità, consapevole delle sanzioni previste dal D.P.R. 445/2000 in caso di dichiarazioni mendaci, nel caso in cui sia già stata sottoposta a cicli di PMA omologa presso altre strutture, pubbliche e accreditate, venete o italiane con oneri a carico del SSN, di non avere esaurito i cicli a disposizione previsti dalla DGR n. 822/2011.

Firma dell'assistita

Prescrizione

Prodotto: _____

Posologia _____

Prodotto: _____

Posologia _____

Prodotto: _____

Posologia _____

Durata prevista del trattamento _____

Data _____

Timbro e firma del medico prescrittore

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 756 del 14 maggio 2015

Modalità di prescrizione, autorizzazione e dispensazione dell'ormone della crescita (GH) in caso di uso off-label.
[Sanità e igiene pubblica]

Note per la trasparenza:

il presente provvedimento stabilisce le modalità con cui prescrivere il GH attraverso l'applicativo informatizzato regionale per indicazioni o dosaggi diversi da quelli autorizzati, la procedura di valutazione ed eventuale autorizzazione da parte della Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH e la successiva erogazione da parte dei distretti e/o delle farmacie ospedaliere/territoriali dell'Azienda ULSS di residenza del paziente.

L'Assessore Luca Coletto riferisce quanto segue.

La Nota AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) n. 39, che regola la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dell'ormone della crescita (GH), ha limitato la prescrizione del GH stesso a condizioni specifiche in funzione dell'età neonatale, evolutiva, di transizione e adulta, e ha previsto l'istituzione di un Registro nazionale informatizzato posto in capo all'Istituto Superiore di Sanità, al fine di garantire, in collaborazione con le Commissioni Regionali preposte identificate dalle singole Regioni, la sorveglianza epidemiologica, la correttezza diagnostica ed il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento.

La Giunta Regionale del Veneto, con propria deliberazione n. 2170 del 8 agosto 2008, in adempimento a quanto previsto dalla predetta Nota AIFA, costituiva la Commissione regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con GH, definendone compiti e funzioni.

La Giunta Regionale, con deliberazione n. 641 del 7 maggio 2013, provvedeva a riorganizzare i Centri autorizzati alla prescrizione di GH. A fronte di una riduzione dei Centri, si evidenziava la necessità di migliorare e semplificare il percorso diagnostico, terapeutico, assistenziale del paziente in trattamento con GH con la messa a rete di tutti gli specialisti e delle altre figure coinvolte. A tale fine, veniva data la possibilità ai Responsabili dei Centri autorizzati di identificare dei Centri "periferici" ai quali affidare le sole attività di monitoraggio.

La Giunta Regionale, con deliberazione n. 248 dell'11 marzo 2014, disponeva l'attivazione dell'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, distribuzione, monitoraggio ed eventuale autorizzazione del GH sul modello del percorso già consolidato per i pazienti affetti da malattia rara, al fine di

soddisfare le esigenze di sorveglianza epidemiologica e di monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento a livello regionale e consentire la condivisione della cartella clinica del paziente tra Centro prescrittore, Centro periferico, Farmacia ospedaliera e/o territoriale, distretto dall'Azienda ULSS di residenza e altri specialisti coinvolti nelle varie fasi del percorso assistenziale. La gestione e l'implementazione di detto applicativo è affidata al Coordinamento Regionale per le Malattie Rare.

Con deliberazione n. 685 del 13 maggio 2014, la Giunta Regionale ridefiniva i percorsi autorizzati per quanto concerne l'impiego di medicinali per indicazioni diverse da quelle autorizzate *c.d. off-label*.

Tale deliberazione prevede, in particolare (Allegato A, punto 2.2 "Legge 94/98 c.d. "Di Bella"), che gli usi *off-label* per singolo paziente di medicinali utilizzabili esclusivamente in ambiente ospedaliero o struttura ad esso assimilabile, nell'ambito dei quali ricade anche il GH, siano autorizzati dalla Direzione Sanitaria del Centro prescrittore; nel contempo stabilisce che la spesa del farmaco sia a carico dell'Azienda ULSS, Azienda Ospedaliera, IRCSS o Struttura privata accreditata che genera la prescrizione.

Tuttavia, per quanto riguarda l'ormone della crescita, la citata Commissione regionale GH, nell'ambito delle proprie funzioni, valutava il percorso di prescrizione-autorizzazione-erogazione delineato con la sopra richiamata DGR n. 685/2014 non adeguato rispetto alle peculiarità proprie del medicinale in esame, non conforme alla previsione della stessa nota AIFA 39 che pone in capo alla Commissione la facoltà di autorizzare il trattamento con il GH quando non compreso nelle indicazioni ivi

riportate (ossia quando impiegato *off-label*), e non rispondente al percorso delineato con la DGR n. 248/2014.

In considerazione di ciò e nel rispetto degli adempimenti previsti dalle norme di riferimento in materia di prescrizione *off-label* (DL n. 23/1998 convertito con modificazioni dalla L. n. 94/1998; L. n. 296/2006), si propone, diversamente da quanto previsto dalla richiamata DGR n. 685/2014, di mantenere in capo alla sola Commissione regionale GH la facoltà di autorizzare la prescrizione *off-label* del GH redatta su Piano Terapeutico informatizzato da parte dello specialista e di mantenere in capo all'Azienda ULSS di residenza del paziente l'onere di erogare il medicinale e procedere alla registrazione della relativa avvenuta dispensazione, una volta accertata la presenza, all'interno dell'applicativo, dell'autorizzazione della Commissione.

Il relatore conclude la propria relazione e propone all'approvazione della Giunta regionale il seguente provvedimento.

LA GIUNTA REGIONALE

Udito il relatore, il quale dà atto che la struttura proponente ha attestato l'avvenuta regolare istruttoria della pratica anche in ordine alla compatibilità con la vigente legislazione statale e regionale;

VISTO l'art. 2, co. 2, lettera o) della legge regionale 31 dicembre 2012, n. 54;

VISTA la Nota AIFA n. 39;

VISTA la propria deliberazione n. 2170 del 8 agosto 2008 ad oggetto "Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita";

VISTA la propria deliberazione n. 641 del 7 maggio 2013 ad oggetto "Elenco dei Centri Prescrittori per l'impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo";

VISTA la propria deliberazione n. 248 dell'11 marzo 2014 ad oggetto "Attivazione dell'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, la dispensazione e il monitoraggio dell'ormone della crescita (GH)";

VISTA la propria deliberazione n. 685 del 13 maggio 2014 ad oggetto "Impiego di medicinali, nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, per indicazioni diverse da quelle autorizzate; revoca delle deliberazioni della Giunta regionale n. 449/2007 e n. 4284/2004";

VISTO il verbale della Commissione regionale GH del 27.11.2014;

delibera

1. di considerare le premesse parte integrante del presente provvedimento;
2. di dare atto che le disposizioni di cui alla DGR n. 685/2014, Allegato A, punto 2.2 non si applicano alle prescrizioni *off-label* di GH;
3. di disporre, pertanto, che le prescrizioni *off-label* di GH siano autorizzate esclusivamente dalla preposta Commissione Regionale, sulla base del Piano Terapeutico informatizzato inserito nell'applicativo regionale così come previsto dalla DGR n. 248/2014 e che l'erogazione del GH prescritto *off-label* sia a carico dell'Azienda ULSS di residenza del paziente;
4. di dare atto che la presente deliberazione non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
5. di incaricare il Dirigente del Settore Farmaceutico-Protesica-Dispositivi medici -Area Sanità e Sociale- dell'esecuzione del presente atto;
6. di pubblicare il presente atto nel Bollettino ufficiale della Regione del Veneto.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Jamison DT, Jha P, Malhotra V, Verguet S. Human health: the twentieth century transformation of human health—its magnitude and value. In: *How much have global problems cost the world*. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. 207–46.
- 2 Editorial. Expectation of life. *JAMA*. 2013;310(1):101.
- 3 National Bureau of Economic Research bulletin on aging and health. Technology growth and expenditure growth in health care. *Natl Bur Econ Res Bull Aging Health*. 2011;(2):1-2.
- 4 Maresso A, Mladovsky P, Thomson S, Sagan A, Karanikolos M, Richardson E, Cylus J, Evetovits T, Jowett M, Figueras J, Kluge H. *Economic crisis, health systems and health in Europe Country experience*. World Health Organization, Geneva, 2015.
- 5 World Health Organization. *Global Health Estimates: Proposals on the way forward*. Summary of a Technical Meeting WHO, Geneva, 13-14 February 2013.
- 6 World Health Organization. *The world health report: health systems, improving performance*. 2000.
- 7 Stammen LA, Stalmeijer RE, Paternotte E, Oudkerk Pool A, Driessen EW, Scheele F, Stassen LP. Training Physicians to Provide High-Value, Cost-Conscious Care: A Systematic Review. *JAMA*. 2015;314(22):2384-400.
- 8 World Health Organization. *The utility of estimates for health monitoring and decision-making: global, regional and country perspectives: report of a technical meeting*. WHO, Glion sur Montreux, 24-25 June 2015; WHO/HIS/HIS/2015.7.
- 9 Walshe K, Smith J. Comprehensive spending review and the NHS. *BMJ*. 2015; 351:h6477.
- 10 Rebba V. *Evoluzione dei sistemi sanitari tra sostenibilità e promozione della qualità: alcune esperienze internazionali*. Il Pensiero Scientifico Editore, Vol. 13 n. 3, Luglio-Settembre 2012.
- 11 European commission staff working document social investment package. *Investing in health*. 2013.
- 12 Rabarison KM, Bish CL, Massoudi MS, Giles WH. Economic Evaluation Enhances Public Health Decision Making. *Front Public Health*. 2015;3:164.

-
- ¹³ data.worldbank.org/indicator/SP.POP.GROW
- ¹⁴ World Health Organization. World health statistics. 2014.
- ¹⁵ Census.gov
- ¹⁶ United Nations, World Population Prospects The 2006 Revision.
- ¹⁷ Oeppen J, Vaupel JW. Demography. Broken limits to life expectancy. *Science*. 2002;296(5570):1029-31.
- ¹⁸ Vaupel JW. Biodemography of human ageing. *Nature*. 2010;464(7288):536-42.
- ¹⁹ Marmot M. The health gap: the challenge of an unequal world. *Lancet*. 2015;386(10011):2442-4.
- ²⁰ OECD Observer N° 295 Q2 2013.
- ²¹ Ferre F, de Belvis AG, Valerio L, Longhi S, Lazzari A, Fattore G, Ricciardi W, Maresso A. Italy: health system review. *Health Syst Transit*. 2014;16(4):1-168
- ²² Baldini A, Pacenti GC, Wilson. *L'evoluzione della Farmacia, lo sviluppo di nuovi modelli organizzativi*. Tecniche nuove. 2010.
- ²³ OECD Observer N° 285 Q2 2011
- ²⁴ Nuti S; Barsanti S. *Cronicità e spesa sanitaria. La Sanità come volano dello sviluppo economico*. Edizioni ETS, 2010; 381-393.
- ²⁵ Decisione N. 1295/99/CE del 29 aprile 1999. Programma di azione comunitaria per le malattie rare (1999-2003). Parlamento europeo e Consiglio.
- ²⁶ EURORDIS. *The Voice of 12,000 Patients. Experiences and Expectations of Rare Disease Patients on Diagnosis and Care in Europe*. 2009.
- ²⁷ WHO Report on Priority Medicines for Europe and the World. *Background Paper on Orphan Diseases*. 2004.
- ²⁸ Plug I, van der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, Smit C, Zwart-van Rijkom JE, Willemse J, Rosendaal FR. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood*. 2004; 104(12):3494-500.
- ²⁹ Le Cam Y, Tejada P. Rare disease: A hidden priority. *OECD Observer* 2010; 281.

-
- ³⁰ Decreto Legislativo n. 219 del 24 aprile 2006. Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE.
- ³¹ World Health Organization. 19th Model list of essential medicines. 2015.
- ³² Wodchis W.P., Austin P.C., Henry D.A. A 3-year study of high-cost users of health care. *CMAJ*. 2016.
- ³³ Lesko L.J., Schmidt S. Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 92(4):458-66.
- ³⁴ Blizzard RM. History of growth hormone therapy. *Indian J Pediatr*. 2012;79(1):87-91
- ³⁵ Caprino L. *Il farmaco, 7000 anni di storia. Dal rimedio empirico alle biotecnologie*. Armando Editore. 2011.
- ³⁶ Centro Studi e Ricerche sulle Biotecnologie Sanitarie e Settore Biotech. Primo Rapporto di ricerca 2013: i farmaci biotecnologici e le politiche nazionali e regionali per il loro governo. 2013.
- ³⁷ Haffner M.E. Adopting orphan drugs--two dozen years of treating rare diseases. *Engl J Med*. 2006; 354(5):445-7.
- ³⁸ 97th US Congress. Orphan Drug Act. PUBLIC LAW 97-414. 1983.
- ³⁹ Parlamento Europeo e Consiglio. Regolamento (CE) n.141/2000 concernente i medicinali orfani. 1999.
- ⁴⁰ Decreto Ministeriale n. 279/2001. Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare.
- ⁴¹ Rapporto OSMED, 2014.
- ⁴² Angelis A., Tordrup D., Kanavos P. Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy*. 2015;119(7):964-79.
- ⁴³ D'Ambrosio Lettieri L., Dirindin N. *La sostenibilità del Servizio sanitario nazionale con particolare riferimento alla garanzia dei principi di universalità, solidarietà ed equità*. 2015.
- ⁴⁴ Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali. Andamento spesa sanitaria nazionale e regionale 2008-2014.

-
- 45 Censis. 48° rapporto sulla situazione sociale del Paese. 2014.
- 46 OECD Health Statistics 2014. How does Italy compare. www.oecd.org/italy.
- 47 ISTAT. Rapporto BES 2014.
- 48 Cittadinanzattiva e CNAMC. XII rapporto nazionale sulle politiche della cronicità. 2012.
- 49 Formoso G., Marata A.M. Il prezzo della salute tra nuovi farmaci e sostenibilità. Da: www.lavoce.info. 2015.
- 50 Parker-Lue S., Santoro M., Koski G. The ethics and economics of pharmaceutical pricing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:191-206
- 51 Farmaci e sostenibilità del sistema: i 30 principi attivi a maggior prezzo e costo SSN in Italia. *Agenzia Italiana del Farmaco*, 2014.
- 52 Godman B, Wettermark B, van Woerkom M, Fraeyman J, Alvarez-Madrado S, Berg C, Bishop I, Bucsics A, Campbell S, Finlayson AE, Fürst J, Garuoliene K, Herholz H, Kalaba M, Laius O, Piessnegger J, Sermet C, Schwabe U, Vlahović-Palčevski VV, Markovic-Pekovic V, Vončina L, Malinowska K, Zara C, Gustafsson LL. Multiple policies to enhance prescribing efficiency for established medicines in Europe with a particular focus on demand-side measures: findings and future implications. *Front Pharmacol*. 2014;5:106.
- 53 World Economic Forum. *Sustainable health systems: visions, strategies, critical uncertainties and scenarios*. 2013.
- 54 Decreto Legge n. 78/2010. Misure urgenti in materia di stabilizzazione finanziaria e di competitività economica.
- 55 Legge 111/2011. Conversione in Legge con modificazioni del Decreto Legge 98/2011, recante disposizioni urgenti per la stabilizzazione finanziaria.
- 56 Decreto Legge 95/2012. Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini.
- 57 Briggs A.H., Levy A.R. Pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology: curious bedfellows or a match made in heaven? *Pharmacoeconomics*. 2006;24(11):1079-86.
- 58 Papadia G. Manuale di farmacoconomia. *Edizioni Università di Trieste*. 2013.
- 59 Costituzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. 1946.

-
- ⁶⁰ World Health Organization. The Ottawa charter for health promotion. 1986.
- ⁶¹ Gobbi P. Etica della scelta (o dell'allocazione delle risorse) e gestione del rischio in sanità: quali problemi per operatori e manager. *Management Infermieristico*. 2008;14(1):40–41.
- ⁶² Sacchini D. La gestione delle risorse in medicina tra etica e discriminazioni. *G Gerontol*. 2006;54(Suppl 2):78-84.
- ⁶³ Burton SL, Randel L, Titlow K, Emanuel EJ. The ethics of Pharmaceutical benefit management. *Health Aff (Millwood)*. 2001 Sep-Oct;20(5):150-63.
- ⁶⁴ McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities. *The Lancet*. 1961;278(7216):1358.
- ⁶⁵ Decreto Legislativo 8 aprile 2003, n. 95. *Attuazione della direttiva 2000/38/CE relativa alle specialità medicinali*.
- ⁶⁶ Decreto Legislativo 24 aprile 2006, n. 219. *Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE*.
- ⁶⁷ Decreto Legislativo 29 dicembre 2007, n. 274. *Disposizioni correttive al decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente medicinali per uso umano*.
- ⁶⁸ Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 20 marzo 2008. Linee guida per la classificazione e conduzione degli studi osservazionali sui farmaci.
- ⁶⁹ Decreto Legislativo n. 443/1987. Disposizioni urgenti in materia sanitaria.
- ⁷⁰ Regolamento (UE) n. 1235/2010 del parlamento europeo e del consiglio del 15 dicembre 2010. *che modifica, per quanto riguarda la farmacovigilanza dei medicinali per uso umano, il regolamento (CE) n. 726/2004 che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali e il regolamento (CE) n. 1394/2007 sui medicinali per terapie avanzate*.
- ⁷¹ Direttiva 2010/84/UE del parlamento europeo e del consiglio del 15 dicembre 2010. *che modifica, per quanto concerne la farmacovigilanza, la direttiva 2001/83/CE recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano*.

-
- ⁷² Agenzia Italiana del Farmaco – Roma. (Internet). Disponibile all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it>
- ⁷³ Papadia G. Farmacoeconomia e Farmacoepidemiologia. Università degli Studi di Trieste. 2011.
- ⁷⁴ Frattarelli D.A., Galinkin J.L., Green T.P., Johnson T.D., Neville K.A., Paul I.M., Van Den Anker J.N. Off-label use of drugs in children. *Pediatrics*. 2014;133(3):563-7.
- ⁷⁵ Salvo ID, Cabrini L, Mucchetti M, Landoni G. A misura di...bambino: l'importanza della disponibilità di farmaci specifici per l'età pediatrica. *Agenzia Italiana del Farmaco*. 2014.
- ⁷⁶ Legge n. 648/1996. *Conversione in legge del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996*.
- ⁷⁷ European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use. *Guideline on similar biological medicinal products containing Biotechnology-derived proteins as active substance: Non-clinical and clinical issues*. 2005.
- ⁷⁸ Agenzia Italiana del Farmaco. AIFA position paper. I farmaci biosimilari. 2013.
- ⁷⁹ Frau S, Schievenin F. Farmaci biosimilari. Opportunità e limiti. *Dialogo sui farmaci*. 2011; 4:144-147.
- ⁸⁰ Kopchick JJ. History and future of growth hormone research. *Horm Res*. 2003;60 Suppl 3:103-12.
- ⁸¹ Rasso S. L'ipofisi, *Caleidoscopio Italiano*, 1983.
- ⁸² Frohman LA, Krieger DT. (1987). NEuroendocrine physiology and disease. En:Endocrinology and metabolism. Felig P, Baxter JD, Broadus AD, Rohman LA (Eds). Mcgraw-Hill, New York p 185.
- ⁸³ Lindholm J. Growth hormone: historical notes. *Pituitary*. 2006;9(1):5-10.
- ⁸⁴ Wales JK. Evaluation of Growth Disorders. In: *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*, Sixth Edition (eds C. G. D. Brook, P. E. Clayton and R. S. Brown), Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 2009.
- ⁸⁵ Orphanet-italia.it (Internet). INSERM US14 (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Disponibile all'indirizzo <http://www.orphanet-italia.it>

-
- ⁸⁶ Farmadati Italia. Banca dati del Farmaco. Parafarmaco e Dispositivo Medico. Aggiornata al 2015.
- ⁸⁷ Momaya A, Fawal M, Estes R. Performance-enhancing substances in sports: a review of the literature. *Sports Med.* 2015;45(4):517-31.
- ⁸⁸ Birzniece V. Doping in sport: effects, harm and misconceptions. *Intern Med J.* 2015;45(3):239-48.
- ⁸⁹ Baumann GP. Growth hormone doping in sports: a critical review of use and detection strategies. *Endocr Rev.* 2012;33(2):155-86.
- ⁹⁰ Perls TT, Reisman NR, Olshansky SJ. Provision or distribution of growth hormone for "antiaging": clinical and legal issues. *JAMA.* 2005;294(16):2086-90.
- ⁹¹ Bongini P. Ormoni della crescita: scoperta megatruffa ai danni delle farmacie. *Corriere della Sera.* 3 giugno 2001. Da: www.corriere.it.
- ⁹² RQuotidiano. Ormoni ai bambini, ecco le tariffe dei medici corrotti. La Sandoz sapeva. *Il Fatto Quotidiano.* 18 ottobre 2012. Da: www.ilfattoquotidiano.it.
- ⁹³ Pricci F., Agazio E., Villa M. Il trattamento con l'ormone somatotropo in Italia. V Convegno Istituto Superiore di Sanità. Roma. 2013.
- ⁹⁴ Ministero della Sanità. Consiglio Superiore di Sanità sessione IV. Seduta del 26 gennaio 1989.
- ⁹⁵ Ministero della Sanità. Consiglio Superiore di Sanità sessione IV. Seduta del 25 settembre 1991 e 23 ottobre 1991.
- ⁹⁶ Ministero della Sanità. Decreto 29 novembre 1993. *Disposizioni volte a limitare l'impiego di specialità medicinali a base di ormone somatotropo.*
- ⁹⁷ Agenzia Italiana del Farmaco. Determinazione 29 ottobre 2004. *Note AIFA 2004 (revisione delle note CUF).*
- ⁹⁸ Deliberazione della Giunta Regionale Veneto n. 2170 del 08 agosto 2008. *Istituzione Commissione Regionale per la sorveglianza epidemiologica e il monitoraggio dell'appropriatezza del trattamento con ormone della crescita.*
- ⁹⁹ Agenzia Italiana del Farmaco. *Determinazione n. 616/2014 modifica alla Nota AIFA 39 - Ormone della crescita (somatotropina) - di cui alla determinazione del 29 luglio 2010 (GU 18 novembre 2010, n. 270).*

- ¹⁰⁰ European Medicines Agency. *European Medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of somatropin-containing medicines*. 15 December 2011.
- ¹⁰¹ European Medicines Agency. *Decisione della Commissione Europea del 27 febbraio 2012*.
- ¹⁰² Deliberazione Della Giunta Regionale Veneto n. 641 del 07 maggio 2013. *Elenco dei Centri Prescrittori per l'impiego di farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale autorizzati nella Regione del Veneto. Pubblicazione delle linee guida regionali per la prescrizione di farmaci che necessitano di monitoraggio intensivo*.
- ¹⁰³ Legge 7 agosto 2012, n. 135. *Conversione, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95: Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini, nonché misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario*.
- ¹⁰⁴ Deliberazione Della Giunta Regionale Veneto n. 2849 del 28 dicembre 2012. *Dispensazione di medicinali in applicazione dell'art. 8 della legge 405/2001. Razionalizzazione del processo distributivo dei farmaci di cui al Prontuario della distribuzione diretta (PHT) per conto delle Aziende ULSS tramite le farmacie convenzionate: approvazione dello schema di accordo per la distribuzione per conto tra la Regione del Veneto, Federfarma Veneto, Assofarm Veneto*.
- ¹⁰⁵ SAS Institute Inc. 2004. SAS/STAT ® 9.1 User's Guide. Cary, NC: SAS Institute Inc.
- ¹⁰⁶ Deliberazione Della Giunta Regionale Veneto n. 248 del 11 marzo 2014. *Attivazione dell'applicativo regionale informatizzato per la prescrizione, la dispensazione e il monitoraggio dell'ormone della crescita (GH)*.