



Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare
Commissione Regionale del Farmaco
(D.G.R. 1540/2006 e 392/2015, Det. 4187/2018)

Documento PTR n. 312 relativo a:

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA VALUTAZIONE
DA PARTE DELLA
COMMISSIONE REGIONALE GH
DELLE RICHIESTE DI TRATTAMENTO
CON ORMONE DELLA CRESCITA
redatto dalla Commissione Regionale GH**

Giugno 2018

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO PER LA VALUTAZIONE DA PARTE DELLA COMMISSIONE REGIONALE GH
DELLE RICHIESTE DI TRATTAMENTO CON ORMONE DELLA CRESCITA****Documento recepito dalla Commissione Regionale del Farmaco, riunione del 7 giugno 2018**

La Commissione Regionale Ormone della Crescita (GH) ha preso in considerazione il documento contenuto nel Rapporto ISTISAN 15/31 dal titolo "A supporto delle attività delle Commissioni Regionali per il GH: dati dalla letteratura scientifica. Documento congiunto." prodotto dal Registro Nazionale degli assuntori dell'ormone della crescita, un gruppo di Esperti delle Società scientifiche e dal Registro GH Piemonte. Il documento in particolare riportava le evidenze scientifiche disponibili per le condizioni cliniche più frequenti per cui si richiede l'autorizzazione da parte dalle Commissioni al trattamento con GH, in quanto patologie non previste nella nota AIFA 39 e nelle indicazioni registrate (uso off label).

Le valutazioni riportate nel documento congiunto sono state integrate con quelle della Commissione GH della Regione Emilia-Romagna. Per le condizioni cliniche più frequenti nell'attività di valutazione della Commissione GH sono stati quindi definiti: le caratteristiche specifiche, i criteri di eleggibilità, i criteri per la prosecuzione del trattamento, la dose e i monitoraggi consigliati.

Condizione clinica: BASSA STATURA IDIOPATICA**Definizione:**

- Altezza < -2 SDS con peso e lunghezza alla nascita normali, proporzioni corporee normali,
- assenza di disturbi endocrini, psicosociali o nutrizionali,
- assenza di anomalie cromosomiche e normale risposta del GH al test di stimolo.

Criteri di eleggibilità:

- statura $\leq -2,5$ SDS,
- peso e lunghezza alla nascita $\geq 3^{\circ}$ centile,
- proporzioni corporee normali ($\leq 55,5\%$),
- età ossea ≤ 1 anno,
- statura corretta per età ossea \leq target,
- velocità di crescita $\leq 10^{\circ}$ centile,
- età cronologica ≤ 9 anni per le femmine e i maschi.

Dose consigliata:

- 0,035 mg/kg/die (dose di partenza: 0,025 mg/Kg/die).

Criteri per la prosecuzione della terapia:

- Continuare la terapia se la velocità di crescita il primo anno è superiore a 0,4 SDS,
- Continuare fino al raggiungimento della statura definitiva (velocità di crescita < 2 cm/anno) se la velocità di crescita $\geq 25^{\circ}$ percentile negli anni successivi.

Monitoraggi:

- Periodicamente (senza precisare gli intervalli temporali) le concentrazioni di IGF-1 e metabolismo glucidico.
- Frequenza almeno ogni 6 mesi.

Condizione clinica: SINDROMI GENETICHE

Definizione:

- a) Le forme con anomalie strutturali del massiccio facciale medio con possibilità di anomalie della morfogenesi della zona ipotalamo-ipofisaria (es. anomalie della linea mediana)
- b) Sindromi pluridismorfiche che hanno grave deficit staturale (statura <3 SDS; velocità di crescita <10° centile) o inferiore al 3° percentile delle curve specifiche.

Criteri di esclusione:

- Sindromi pluridismorfiche con fragilità cromosomica o del DNA/RNA o aumentato rischio oncologico (tab. 1)
- Sindromi pluridismorfiche che hanno grave compromissione della vita di relazione o con grave ritardo mentale se non affetti da alterazioni metaboliche da deficit di GH (ipoglicemia e altre alterazioni metaboliche legate al GHD);
- Sindrome pluridismorfica con diagnosi specifica non affetta da GHD e con statura ≥ -3 SDS o $\geq 3^\circ$ centile per curve specifiche.

Criteri di eleggibilità

- statura <-3 SDS;
- velocità di crescita <10° centile,
- Sindromi genetiche che hanno evidenza in letteratura di risultato positivo ma con statura ≤ -3 SDS

Dose consigliata:

- 0,035 mg/Kg/die (dose di partenza: 0,025 mg/kg/die)

Criteri per la prosecuzione della terapia:

- Continuare la terapia se la velocità di crescita il primo anno è superiore a 0,4 SDS,
- Continuare fino al raggiungimento della statura definitiva (velocità di crescita < 2 cm/anno) se la velocità di crescita $\geq 25^\circ$ percentile negli anni successivi.

Monitoraggi:

- Periodicamente (senza precisare gli intervalli temporali) le concentrazioni di IGF-1 e metabolismo glucidico.
- Frequenza almeno ogni 6 mesi.

Condizione clinica: DISPLASIE SCHELETRICHE

Condizioni candidabili al trattamento:

Ipocondroplasia: determinata da mutazione di FGFR3 nel 50% dei casi, questi soggetti potrebbero essere candidati al trattamento con GH. Sono disponibili dati di statura definitiva, con un guadagno di circa +1 DS, sovrapponibile a quello dei soggetti con Sindrome di Turner. L'inizio precoce sembra maggiormente favorevole.

Osteogenesi imperfetta: gruppo eterogeneo del tessuto connettivo, con fragilità ossea più o meno severa, vari gradi di bassa statura, sclere blu e anomalie dentali. La terapia standard per questa condizione per ridurre l'incidenza di fratture è quella con i bifosfonati. L'uso della terapia con GH in associazione ha dimostrato avere una azione positiva sul metabolismo del collagene, in particolare sulla densità minerale ossea e sulla velocità di crescita (studi su casistiche limitate, necessari studi più ampi e a lungo termine).

Condizioni NON candidabili al trattamento:

Condizioni in cui non è stato riportato alcun beneficio dal trattamento con il GH e ciò sembra legato all'alterazione strutturale dell'osso: acondroplasia, pseudoacondroplasia, displasia spondilo-epifisaria, sindrome 3 M e altre condizioni per cui non è riportato alcun beneficio dal trattamento con GH.

Criteri di eleggibilità:

- Statura < - 3 DS,
- Velocità di crescita < 10° centile,
- Età d'inizio: prepubertà.

Dose consigliata:

- 0,025-0,050 mg/kg/die, modificabili in relazione alla risposta.

Criteri per la prosecuzione della terapia:

Trattamento per 1 anno poi valutare:

- la prosecuzione del trattamento sino a statura definitiva se si è ottenuto un incremento staturale soddisfacente sulle curve specifiche per patologia.

Stretto monitoraggio annuale.

Monitoraggi:

- Risposta accrescitiva sulle curve specifiche per patologia, se esistenti,
- Maturazione biologica,
- IGF1 < 2 DS.