

GAZZETTA  UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA

Roma - Sabato, 5 luglio 2014

SI PUBBLICA TUTTI I
GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 1027 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO
PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

La Gazzetta Ufficiale, Parte Prima, oltre alla Serie Generale, pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:

- 1^a Serie speciale: Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)
- 2^a Serie speciale: Comunità europee (pubblicata il lunedì e il giovedì)
- 3^a Serie speciale: Regioni (pubblicata il sabato)
- 4^a Serie speciale: Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)
- 5^a Serie speciale: Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)

La Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda, "Foglio delle inserzioni", è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato

AVVISO ALLE AMMINISTRAZIONI

Al fine di ottimizzare la procedura di pubblicazione degli atti in Gazzetta Ufficiale, le Amministrazioni sono pregate di inviare, contemporaneamente e parallelamente alla trasmissione su carta, come da norma, anche copia telematica dei medesimi (in formato word) al seguente indirizzo di posta elettronica certificata: gazzettaufficiale@giustiziacert.it, curando che, nella nota cartacea di trasmissione, siano chiaramente riportati gli estremi dell'invio telematico (mittente, oggetto e data).

Nel caso non si disponga ancora di PEC, e fino all'adozione della stessa, sarà possibile trasmettere gli atti a: gazzettaufficiale@giustizia.it

SOMMARIO

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

Ministero dell'economia
e delle finanze

DECRETO 17 giugno 2014.

Riparto del contributo alla finanza pubblica previsto dall'articolo 16, comma 3, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, tra le regioni a statuto speciale e le province autonome di Trento e Bolzano. Determinazione dell'accantonamento. (14A05169)..... Pag. 1

DECRETO 26 giugno 2014.

Individuazione delle risorse spettanti alle Regioni a statuto ordinario da assoggettare a riduzione per l'anno 2014, ai sensi dell'articolo 46, comma 6, del decreto-legge 24 aprile 2014, n. 66. (14A05170)..... Pag. 3

Ministero dell'istruzione, dell'università
e della ricerca

DECRETO 26 marzo 2014.

Soggetti beneficiari ammessi al Fondo per le agevolazioni alla ricerca, di cui all'articolo 14, comma 1, del decreto n. 593 dell'8 agosto 2000, per l'anno 2012. (Decreto n. 1106). (14A04977) Pag. 3

Ministero della difesa

DECRETO 27 dicembre 2013.

Suppressione del Centro di Formazione Didattica e Manageriale (CEFODIMA) e del Centro Addestramento e Formazione del Personale Volontario della Marina militare (MARICENTRO), ai sensi dell'articolo 2, comma 2, del decreto del Presidente della Repubblica 6 agosto 2013, n. 115. (14A05118)..... Pag. 6



DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 19 giugno 2014.

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

IL DIRETTORE GENERALE

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

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

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze n. 245 del 20 settembre 2004, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato;

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

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;

Visto il decreto del Ministro della salute dell'8 novembre 2011, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro «visti semplici», foglio n. 1282, in data 14 novembre 2011, con cui è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Luca Pani, a decorrere dal 16 novembre 2011;

Visto il regolamento di organizzazione, di amministrazione e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale - n. 254 del 31 ottobre 2009;

Visto la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

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

Visto l'art. 48, comma 33, legge 24 novembre 2003, n. 326, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e titolari di autorizzazioni;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonché della direttiva 2003/94/CE;

Vista la delibera CIPE del 1° febbraio 2001;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004» (Revisione delle note CUF), pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

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

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

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

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

Visto il decreto del Ministero della sanità 22 dicembre 2000;

Vista la determinazione AIFA del 3 luglio 2006 pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* - serie generale - n. 156 del 7 luglio 2006;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* - serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007;

Visto il decreto del Ministero della salute 29 marzo 2012, n. 53: Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111;

Vista la determinazione AIFA del 29 luglio 2010 relativa alla modifica della nota 39 di cui alla determina 26 novembre 2009;

Ritenuto di dover procedere ad una revisione della nota 39, alla luce del dibattito in atto presso la comunità scientifica, limitatamente all'inserimento dei nuovi metodi di dosaggio modificativi dei livelli di GH;

Considerato il parere favorevole alla modifica del testo della nota 39 di cui alla determina del 29 luglio 2010, espresso dalla CTS nella seduta del 12, 13 e 14 maggio 2014;

Determina:

Art. 1.

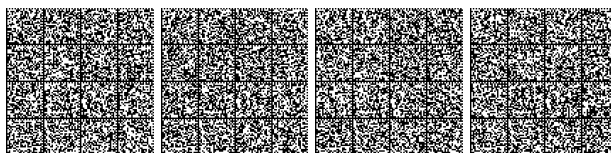
L'allegato 1, parte integrante della presente determinazione, sostituisce il testo della nota 39 di cui alla determinazione del 29 luglio 2010, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 270 del 18 novembre 2010.

Art. 2.

La presente determinazione è pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - serie generale - ed entra in vigore il giorno successivo a quello della pubblicazione.

Roma, 19 giugno 2014

Il direttore generale: PANI



NOTA 39

<p>Ormone della crescita (Somatotropina)</p>	<p>Determinazione n. modifica alla Nota AIFA 39 - Ormone della crescita (somatotropina) - di cui alla determinazione del 29 luglio 2010 (GU 18 novembre 2010, n. 270).</p> <p><i>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:</i></p> <p>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.</p> <p>Età evolutiva bassa statura da deficit di GH definito dai seguenti parametri clinico-auxologici e di laboratorio:</p> <p style="text-align: center;">I. Parametri clinico – auxologici:</p> <p>a) statura ≤ -3 DS oppure</p> <p>b) statura ≤ 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</p> <p>c) Statura inferiore a -1,5 DS rispetto al target genetico e velocità di crescita/anno ≤ -2 DS o $\leq -1,5$ DS dopo 2 anni consecutivi.</p> <p>d) velocità di crescita/anno ≤ -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</p> <p>e) malformazioni/lesioni ipotalamo-ipofisario dimostrate a livello neuro_radiologico; associate a</p> <p style="text-align: center;">II. Parametri di laboratorio:</p> <p>a) risposta di GH < 8 $\mu\text{g/L}$ a due test farmacologici eseguiti in giorni differenti b) risposta di GH < 20 $\mu\text{g/L}$ nel caso il test impiegato sia GHRH + arginina</p> <p>Altre condizioni in cui è ammesso il trattamento con rGH in età pediatrica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 $> 95^{\circ}$ centile), diabete mellito non controllato, sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno esclusa mediante polisomnografia, 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).
--	---



<p>Per accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ peso alla nascita ≤ -2 DS ($<3^{\circ}$ 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. <p>Età di transizione</p> <p>Viene definita età di transizione quella compresa tra il momento del raggiungimento della statura definitiva del soggetto trattato e l'età di 25 anni.</p> <p>Al raggiungimento della statura definitiva non è più indicata la terapia con GH nelle seguenti patologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sindrome di Turner; - insufficienza renale cronica - soggetti nati piccoli per età gestazionale (SGA). - soggetti con alterata funzione del gene SHOX. <p>Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con GH può essere proseguita senza ulteriori rivalutazioni nelle seguenti patologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ deficit di GH causato da mutazione genetica documentata ✓ panipopituitarismo congenito o acquisito organico, inclusa la sindrome di Prader Willi. <p>Al raggiungimento della statura definitiva la terapia con rGH negli altri soggetti con deficit di GH può essere proseguita solo se presentano dopo almeno un mese dalla sospensione del trattamento sostitutivo con rGH:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) risposta di GH <6 $\mu\text{g/L}$ dopo ipoglicemia insulinica (ITT); <p><i>oppure</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 2) risposta di GH <19 $\mu\text{g/L}$ dopo test farmacologico con GHRH + arginina. <p>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.</p> <p>Età adulta</p> <p>E' indicata la terapia con rGH in pazienti adulti (con BMI <29.9 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 kg/m^2) il picco di GH dopo GHRH + arginina dovrà essere <4 $\mu\text{g/L}$.</p> <p>Per</p> <ol style="list-style-type: none"> 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.
--



	<p>Background (MOTIVAZIONI E CRITERI APPLICATIVI)</p> <p>Età evolutiva In soggetti con statura < -3 DS oppure statura < -2 DS e velocità di crescita/anno < -1 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 50µg/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 <i>off-label</i> 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
--	--

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.

