

## Avvertenze sull'impiego del GH in età pediatrica

In data 10 Dicembre 2010 l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) hanno congiuntamente annunciato i dati preliminari di uno studio epidemiologico sulla sicurezza a lungo termine di tutti i prodotti contenenti ormone della crescita. Lo studio denominato SAGhE (Safety and Appropriateness of Growth hormone Treatment) di tipo retrospettivo osservazionale, è finanziato dalla Commissione europea ed è condotto da un consorzio europeo di specialisti endocrinologi pediatri, epidemiologi e biostatistici, che coinvolge otto paesi dell'Unione Europea fra cui l'Italia, ed è coordinato da Jean Claude Carel.

Lo studio finalizzato alla valutazione del profilo di sicurezza della terapia con GH, prende in esame pazienti trattati in età pediatrica con ormone della crescita, con diagnosi iniziale di deficit isolato di ormone della crescita (GHD), bassa statura idiopatica (ISS) o bassa statura in bambini nati piccoli per l'età gestazionale (SGA).

Lo studio è ancora in corso ma i primi risultati sono stati forniti, come detto, dalla Francia.

Lo studio SAGhE francese ha rivalutato circa 7.000 pazienti, trattati in media per quattro anni con GH, nel periodo compreso fra il 1985 ed 1996.

I pazienti sono stati rivalutati dopo un periodo medio di 15 anni dalla fine del trattamento.

I risultati hanno mostrato un aumento della mortalità per tutte le cause, in comparazione con la mortalità della popolazione generale francese. Sono stati osservati 93 decessi nel gruppo trattato con GH contro 70 decessi osservati nella popolazione generale francese.

Il rischio relativo di mortalità è stato quindi del 30% in più e la mortalità è stata specificamente maggiore nei pazienti trattati con alte dosi di GH., dosi superiori a quelle convenzionali raccomandate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, pari a 50 microgrammi/kg/die.

Non è stato rilevato invece un aumento del numero di decessi per cancro, ma l'incremento sembra essere correlato principalmente ad un aumento delle complicazioni cerebrovascolari (emorragia cerebrale) e dei tumori ossei.

Alla luce di questi dati preliminari dell'AFSSAPS, l'EMA ha successivamente diramato un comunicato nel quale si afferma che "basandosi su questo unico studio non si può affermare con certezza che il rischio di mortalità possa essere attribuito alla terapia con GH".

La stessa agenzia europea ha comunque rinviato una rivalutazione critica del profilo di sicurezza dei prodotti a base di somatotropina, nel corso dell'incontro del Comitato per i Prodotti Medicinali per uso umano (CHMP) previsto per aprile p.v.

Il CHMP ha confermato che non esiste un problema immediato ed ha ricordato ai prescrittori che non deve essere superata la dose massima consigliata che, come già detto, è pari a 50 microgrammi/kg/die.

L'EMA ha inoltre precisato che lo studio SAGhE è ancora in corso e che in futuro sono attesi ulteriori risultati.

## Commento

La opportunità di proseguire una sorveglianza a lungo termine nei pazienti trattati in età evolutiva con ormone della crescita, è sempre stata considerata una regola di buona pratica clinica.

A questo scopo, alcune aziende produttrici di ormone della crescita, ormai da molti anni, hanno attivato registri specifici per verificare il profilo di sicurezza a lungo termine dei trattamenti con GH.

Basti citare i data base del KIGS e del GeNeSIS per i pazienti trattati in età evolutiva e i dati del KIMS e dell'HypoCCS per gli adulti.

In particolare il KIGS è stato avviato nel 1987, a tutt'oggi ha arruolato circa 77.000 mila pazienti e non ha finora rilevato dati di mortalità complessiva aumentata.

Analogamente il GeNeSIS attivato sempre nel 1987 è giunto alle stesse conclusioni, detenendo anch'esso un numero simile (78.000) di pazienti trattati.

Lo studio SAGhE è comunque il primo studio condotto da una agenzia non commerciale e pur giungendo con un certo ritardo, costituirà a lungo una pietra miliare nel profilo di sicurezza della terapia con GH, una volta che la casistica sarà completata.

Pertanto al momento, non disponendo di dati complessivi, nessuna modifica dei comportamenti diagnostici e prescrittivi dell'ormone della crescita è autorizzata; rimane il consiglio di attenersi alle regole già rigidamente dettate dagli organi competenti relativi alla diagnosi ed alla posologia massima consigliata (nota AIFA 39).

Vanno infine segnalate due peculiarità del braccio francese del SAGhE che inducono cautela sulla esportabilità acritica dei dati ottenuti:

1) lo studio infatti contiene pazienti trattati per bassa statura idiopatica, indicazione attualmente non consentita in Italia;

2) sono state impiegate posologie maggiori di 50 mcgr/kg/die, che vanno ben oltre le dosi utilizzate nel nostro paese usualmente ancorate a 30 mcg/kg/die per i deficit convenzionali di ormone della crescita ed a 35 mcg/kg/die per gli SGA, come riportato dall'autorizzazione all'immissione in commercio dell'agenzia europea per il farmaco per questi pz. con deficit non convenzionale.

Per approfondimenti consulta il sito web: <http://saghe.aphp.fr/site/>.