

APPROVAZIONE DEL NORDITROPIN NORDIFLEX PER LA SINDROME DI NOONAN

Coordinatore
 Vincenzo Toscano
Editor
 Renato Cozzi

La sindrome di Noonan (NS) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, con **incidenza** di 1 ogni 1000-2500 nati vivi.

Caratteristiche cliniche: dismorfismo facciale tipico (epicanto, ipertelorismo, impianto basso delle orecchie), pterigio del collo, scoliosi, cardiopatie congenite (in particolare stenosi polmonare e cardiopatia ipertrofica), disordini ematologici, turbe neuro-cognitive, criptorchidismo, ritardo puberale e bassa statura (1,2). La genesi dell'ipostatura, che costituisce un tratto essenziale della sindrome, non è stata ancora ben caratterizzata, ma numerosi studi la correlano a una resistenza tissutale periferica nei confronti del GH più che a una carenza (1,3). Gli studi pubblicati hanno dimostrato la capacità del GH ricombinante umano (rhGH) di implementare lo sviluppo staturale nei pazienti con NS, indipendentemente dalla presenza o meno della mutazione del gene *PTPN11* (presente nel 50% dei pazienti affetti) oppure di difetti genetici a carico di altre proteine che partecipano alla via patogenetica RAS-MAP kinasi (4,5). Già nel 2007, la FDA ha approvato l'impiego del rhGH per implementare la crescita lineare di pazienti affetti da NS (4).

Recentemente l'AIFA, con determina 387/2021 del 6 aprile 2021, ha integrato la nota 39, riconoscendo la **rimborsabilità da parte del SSN della somatotropina nei pazienti in età evolutiva affetti da NS geneticamente dimostrata, con statura ≤ -2.5 DS** (6).

Lo studio **GHLIQUID-4020** condotto in Giappone ha costituito il presupposto per questa nuova indicazione in scheda tecnica.

Criteri di inclusione: soggetti prepuberi affetti da NS (maschi < 11 anni e femmine < 10 anni), con altezza < -2 DS al momento del reclutamento, mai trattati in precedenza con rhGH.

Criteri di esclusione: precedente trattamento con GH, ipersensibilità nota al principio attivo, diabete mellito, neoplasia pregressa o in fase attiva.

Disegno: dall'agosto 2013 al luglio 2018 sono stati arruolati 51 soggetti randomizzati in doppio cieco in due gruppi con due differenti dosaggi di GH: 0.033 mg/kg/die nel gruppo 1 (25 pazienti) e 0.066 mg/kg/die nel gruppo 2 (26 pazienti). La prima fase dello studio randomizzato è durata 104 settimane, con una estensione ad altre 104, per un totale di 208 settimane di trattamento. Alcuni soggetti hanno continuato il trattamento per ulteriori 26 settimane (234 totali).

Risultati: dopo 208 settimane, l'incremento di **altezza** è stato maggiore nel gruppo 2 (1.84 SDS vs 0.85 SDS; differenza media stimata 0.99; $p < 0.0001$). Il miglioramento dei parametri staturali è stato maggiormente pronunciato nelle prime 104 settimane di trattamento, periodo in cui la gran parte dei pazienti entrava in pubertà. Lo studio ha, inoltre, registrato un aumento dei **livelli di IGF-1** dopo 208 settimane di trattamento: basale -1.71 SDS; gruppo 1 -0.75 SDS vs gruppo 2 +0.57 SDS differenza stimata 1.32, $p < 0.0001$). Sia i **parametri vitali e biochimici** (emocromo, profilo coagulativo, metabolismo glico-lipidico, compreso OGTT, funzione tiroidea) che i segni elettrocardiografici e/o ecocardiografici non si sono modificati in senso patologico in entrambi i gruppi. Significativo, anche se non ritenuto clinicamente rilevante dagli autori, è stato l'aumento dei livelli insulinemici dopo OGTT a 208 settimane nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1. Dei tre *drop-out*, uno aveva completato lo sviluppo puberale, due avevano sviluppato eventi avversi maggiori, che, tuttavia, non sono stati correlati alla terapia bensì all'evoluzione naturale della patologia genetica (5).

Conclusione: Norditropin Nordiflex® si è dimostrato efficace e ben tollerato nel trattamento dell'ipostatura patologica associata a NS geneticamente diagnosticata. Il dosaggio di 0.066 mg/kg/die ha consentito un miglior guadagno in termini di recupero staturale. Rispetto a quanto riportato in letteratura, gli effetti collaterali non sono stati ritenuti significativi e i rari casi di eventi avversi maggiori non sono stati correlati con l'impiego del farmaco.



Bibliografia

1. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet* [2013, 381: 333-42.](#)
2. Aoki Y, Niihori T, Inoue SI, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet* [2016, 61: 33-9.](#)
3. Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics* [2010, 126: 746-59.](#)
4. Seok E, Park HK, Rho JG, et al. Effectiveness of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [2020, 25: 182-6.](#)
5. Ozono K, Ogata T, Horikawa R, et al. Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J* [2018, 65: 159-74.](#)
6. AIFA. Modifica della nota 39 di cui alla determina AIFA n. 458/2020 (Determina n. DG 390/2021). *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* [n 87 del 12/4/2021.](#)
7. AIFA. Modifica dell'autorizzazione in commercio del medicinale per uso umano Norditropin. Determina AIFA 387/2021 del [6 aprile 2021.](#)
8. AIFA. Norditropin. [Scheda tecnica delle caratteristiche del prodotto.](#)