

## Il controllo della sicurezza dei farmaci *off-label*

**Gerald J Dal Pan**

US Food and Drug Administration

Le opinioni espresse sono quelle dell'autore e non necessariamente quelle della US Food and Drug Administration.

La scheda tecnica di un farmaco contiene importanti informazioni sulle condizioni d'uso, che includono l'indicazione, il dosaggio, la frequenza e la via di somministrazione. Altre importanti condizioni d'uso riguardano l'età del paziente, la durata del trattamento e le controindicazioni. Ogni volta che si prescrive il farmaco al di fuori delle condizioni indicate nella scheda tecnica si parla di uso *off-label*. Negli Stati Uniti l'uso di un farmaco *off-label* è legale: l'FDA regola la commercializzazione dei farmaci ma non le pratiche prescrittive (in Italia l'uso *off-label*, entro determinate norme, è consentito. Per maggiori approfondimenti sull'argomento: [http://www.edizioniseed.it/files/anteprime\\_libri/443.pdf](http://www.edizioniseed.it/files/anteprime_libri/443.pdf)).

### La diffusione del fenomeno

L'uso *off-label* è diffuso. Secondo una ricerca di tre anni fa<sup>1</sup> negli Stati Uniti circa il 21% dei farmaci prescritti in ambulatorio era usato *off-label*. Questo tipo di utilizzo può essere dovuto a varie ragioni. Tra le più comuni ci sono le malattie per le quali non esiste un adeguato trattamento, per cui si ricorre a farmaci con altre indicazioni. Inoltre, poiché per molti anni i bambini non stati coinvolti negli studi sull'efficacia dei farmaci, c'è stato un ampio ricorso dell'uso *off-label* in questa fascia d'età e ci sono ora notevoli sforzi per ovviare a questa situazione. Se è vero che in alcune circostanze l'uso dei farmaci *off-label* è basato su prove dalla letteratura scientifica, lo studio di Radley<sup>1</sup> sottolinea che il 73% dell'uso *off-label* ha scarso o nessun supporto scientifico. In alcuni casi l'uso *off-label* può diventare una pratica accettata fino a essere parte delle linee guida di società scientifiche.

>> segue a pagina 6

## Informazione o promozione?

"Promotion: activities done in order to increase the sales of products or services" (English Oxford Dictionary, 7<sup>th</sup> Edition). Secondo questa definizione condivisa, l'informazione sui farmaci fatta dall'industria farmaceutica va considerata attività promozionale e pubblicitaria, visto che lo scopo principale è di indurre la prescrizione dei propri prodotti farmaceutici.

Chissà, forse in un futuro non molto lontano tra i consigli per gli acquisti, oltre al detergente per capi delicati o al dentifricio per denti sempre più bianchi, potrebbero apparire anche l'anticoagulante di ultima generazione o il nuovo antipertensivo dall'effetto miracoloso.

L'International Society of Drug Bulletins (ISDB), di cui fa parte anche *Focus farmacovigilanza* (vedi pagina 4), lo scorso dicembre ha pubblicato una dichiarazione (<http://www.isdbweb.org/pag/index.php>) manifestando forte preoccupazione a proposito dell'ultima proposta legislativa della Commissione Europea sull'informazione ai cittadini. Il 10 dicembre 2008 la Commissione ha presentato, infatti, una proposta normativa che permetterebbe alle aziende farmaceutiche di divulgare ai cittadini informazioni sui medicinali soggetti a prescrizione medica. La proposta è caratterizzata da alcuni elementi: è consentita la pubblicazione soltanto di alcune informazioni riguardanti i medicinali soggetti a prescrizione, quali il foglietto illustrativo o una diversa presentazione del suo contenuto; sono consentiti soltanto alcuni canali di comunicazione per la diffusione delle informazioni, tra cui Internet e le pubblicazioni relative alla salute degli Stati membri. Sono escluse la televisione e la radio. La proposta normativa sarà discussa dal Parlamento Europeo e dal Consiglio. Per maggiori informazioni si può consultare il sito: [http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmpack\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmpack_en.htm). Il problema non è nuovo e questo non è certo il primo tentativo della Commissione Europea. Già nel 2004 il Parlamento Europeo aveva rigettato una proposta precedente.

>> segue a pagina 6

## Sommario

- 2 La terapia farmacologica per la disassuefazione dal fumo di sigaretta nasconde insidie
- 3 Miopatie da riso rosso fermentato: si conferma ancora che "naturale" non significa sicuro
- 4 *Focus farmacovigilanza* e l'ISDB: l'orgoglio di appartenere all'informazione indipendente
- 5 Un caso di grave neutropenia dopo chemioterapia aiuta a capire quando usare i fattori di crescita

*Focus Farmacovigilanza* indica i conflitti d'interesse delle principali fonti di letteratura segnalate secondo questa legenda:

- CDI  assenza di conflitti d'interesse dichiarati  
CDI  presenza di lievi conflitti d'interesse dichiarati  
CDI  presenza di conflitti d'interesse dichiarati e fondi da aziende farmaceutiche  
CDI  presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)

# Tollerabilità e sicurezza dei farmaci per il fumo

I farmaci per il fumo di tabacco vengono somministrati a soggetti sani, con il rischio di effetti avversi talvolta gravi. La loro prescrizione merita qualche riflessione.

**I**l fumo di tabacco soddisfa i criteri diagnostici di tossicodipendenza. Sono note infatti le proprietà psicoattive della nicotina e i suoi effetti a livello neurobiologico simili a quelli indotti da altre droghe. Di conseguenza, anche se la percezione diffusa nella popolazione è ancora quella del fumo come vizio e non malattia, l'intervento terapeutico si basa sull'inquadramento del fumatore nell'ambito dei disturbi psico-comportamentali. Il colloquio motivazionale e il *counseling* di gruppo sono gli interventi raccomandati di provata efficacia, la quale aumenta se si procede a un'integrazione con il trattamento farmacologico.

## I farmaci per smettere di fumare

Le linee guida, in base alle prove cliniche, raccomandano il ricorso ai trattamenti farmacologici efficaci per la prevenzione della ricaduta alla sigaretta.<sup>1</sup> Le raccomandazioni suggeriscono di individualizzare l'intervento in base alla tipologia del fumatore dando priorità all'intervento motivazionale e di abbinare i farmaci solo nel caso di alta dipendenza dalla nicotina e nei forti fumatori. E' importante seguire il paziente sia per valutare l'efficacia e la tollerabilità sia per garantirne l'inserimento in un approccio integrato. I farmaci anti fumo sono tre: sostituti della nicotina (NRT, *nicotine replacement therapy*), bupropione e vareniclina. I sostituti della nicotina, come dice il nome, sostituiscono la nicotina assunta tramite il fumo con quella ottenuta tramite cerotti, gomme o altre formulazioni. Bupropione e

vareniclina sono invece farmaci che agiscono direttamente sui meccanismi neurobiologici della dipendenza: attenuano il desiderio di fumare, la sindrome d'astinenza e prevengono la ricaduta.

I sostituti della nicotina e il bupropione hanno un'efficacia clinica provata e una buona tollerabilità.<sup>2</sup> Hanno tuttavia controindicazioni e cautele nella modalità d'uso tali da raccomandarne l'impiego sotto stretto controllo medico. Per quanto riguarda il bupropione occorre particolare cautela nei soggetti anziani, in quelli con epatopatia o neuropatia; il farmaco è controindicato in caso di precedenti crisi convulsive, interventi neurochirurgici pregressi, alcolismo, anoressia e bulimia. Gli eventi avversi gravi più spesso riportati sono in ambito neurologico (convulsioni) e neuropsichiatrico (tra cui tentato suicidio), con alta prevalenza di casi in soggetti nei quali il trattamento con bupropione era controindicato.<sup>3</sup> Sono state inoltre riportate numerose reazioni cutanee e allergiche dose-correlate (tra cui angioedema), in particolare nei giovani.

La vareniclina, da poco introdotta in Italia, agisce come agonista parziale dei recettori nicotinici.<sup>4</sup> E' efficace nella prevenzione della ricaduta, ma ha eventi avversi come insonnia, mal di testa e nausea. La segnalazione di alcuni casi di tentato suicidio<sup>5</sup> suggerisce cautela nella prescrizione nei soggetti con disturbi neuropsichiatrici, in particolar modo dell'umore.<sup>6</sup> Il verificarsi di casi di incidenti stradali associabili all'uso del farmaco ha indotto il Dipartimento trasporti e difesa della US Air Force a proibirne l'uso per i piloti.<sup>7</sup>

## I punti critici

Il fumatore si aspetta che il rimedio per smettere di fumare faccia passare la voglia della sigaretta e riduca i sintomi d'astinenza senza fastidiosi effetti collaterali. Questi ultimi infatti sono difficilmente accettabili da chi non si considera affatto un malato. D'altra parte quanti medici si sentono disposti a prescrivere farmaci a soggetti fu-

matori sani, già di per sé esposti a una disassuefazione che comporta sintomi e disagio psicofisico? Con l'arrivo dei farmaci che agiscono sui meccanismi della dipendenza, in alcuni casi con aspettative da pillole magiche, si sono presentati i problemi relativi all'utilizzo degli psicofarmaci, con la loro efficacia specifica ma anche con il rischio di eventi avversi gravi. Anche se questi ultimi sono prevenibili con una prescrizione attenta alle raccomandazioni e alle modalità d'uso, possono talvolta portare a gravi esiti clinici, incluso il fallimento della disassuefazione per mancanza di aderenza al trattamento.

## Raccomandazioni



L'informazione sui farmaci deve fondarsi sulle conoscenze acquisite negli studi clinici e nella pratica clinica, tenendo conto delle risposte individuali in termini di efficacia e tollerabilità. Quest'ultima è il fattore principale per l'aderenza alla terapia e di conseguenza per il mantenimento dell'efficacia stessa. Gli eventi avversi lievi e moderati spesso si confondono con i sintomi d'astinenza, scompaiono con il tempo o sono risolvibili. Tuttavia sovente non sono tollerati dal fumatore il quale non accetta come contropartita della terapia disturbi mai avuti prima della disassuefazione. Gli eventi gravi sono temibili e possono derivare dal farmaco stesso o da una prescrizione non corretta.

Fondamentale è una migliore conoscenza delle linee guida e della loro applicazione in una prospettiva di terapia integrata e individualizzata.

**Cristiano Chiamulera**

Dipartimento di medicina e sanità pubblica, Università di Verona  
Presidente eletto SRNT (Society for Research on Nicotine and Tobacco)

## Bibliografia

1. Istituto superiore di sanità, Osservatorio fumo, alcol e droga: <http://www.iss.it/ofad/>
2. *Cancer J Clin* 2005;55:281-99.
3. *Drug Safety* 2008;31:1017-26 **CDI** 
4. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:1381-4.
5. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:511-4. **CDI** 
6. <http://www.mhra.gov.uk>
7. *Scrip* 2008;3409/10:27.



## Una letteratura viziata

**Sono molti i bias di pubblicazione che confondono le analisi**

La medicina basata sulle prove si fonda sui dati disponibili in letteratura. Non sempre però quanto pubblicato è conforme a quanto effettivamente emerso dalle sperimentazioni effettuate. I bias di pubblicazione possono così favorire la prescrizione preferenziale di trattamenti più recenti e più costosi che in realtà non sono più efficaci o più sicuri. In uno studio osservazionale statunitense<sup>1,2</sup> sono state rilevate discrepanze tra i dati degli studi originali presenti nelle revisioni della

FDA e quelli pubblicati in letteratura. I ricercatori hanno valutato tutte le nuove molecole approvate dall'FDA tra gennaio 2001 e dicembre 2002. Su 164 studi identificati dai dossier ne erano stati pubblicati in letteratura solo 128 (78%). Era più probabile che venissero pubblicati gli studi con esiti favorevoli (odds ratio 4,7,  $p=0,018$ ) e con controlli attivi (odds ratio 3,4,  $p=0,047$ ). Altre importanti discrepanze fra dati forniti all'FDA e dati pubblicati riguardavano gli esiti degli studi: su 43 esiti sfavorevoli per il farmaco 20 (47%) non sono stati inclusi negli studi pubblicati.

1. PLoS Med 2008;5:1561-70.
2. PLoS Med 2009;6:0117.

## Le vitamine non prevengono i tumori

**Le vitamine non hanno un'azione protettiva.**

Molte persone assumono vitamine nella speranza di poter prevenire i tumori; quelle più usate sono la vitamina C e la E anche a seguito di alcuni dati pubblicati in letteratura.

Sono stati condotti al proposito due trial controllati e randomizzati in doppio cieco. Il Physicians' Health Study II ha valutato se l'uso a lungo termine della vitamina E o C diminuisca il rischio di tumore della prostata e di altre forme tumorali (14.641 uomini, follow up medio otto

anni).<sup>1</sup> Lo studio SELECT ha invece valutato l'efficacia del selenio, della vitamina E o di entrambi nella prevenzione degli stessi tipi di tumore (35.533 uomini, follow up medio cinque anni e mezzo).<sup>2</sup> Gli studi giungono alla stessa conclusione: nessuna vitamina valutata riduceva il rischio di tumore negli uomini di mezza età o più anziani (hazard ratio per il cancro della prostata da 0,97 a 1,13 per le varie vitamine esaminate). Alla luce di questi risultati è auspicabile un uso più consapevole delle vitamine, che a dosaggi elevati possono provocare danni.

1. JAMA 2009;301:52-62. CDI ■□□
2. JAMA 2009;301:39-51. CDI ■□□



## Rubrica Fitovigilanza

a cura di **Anita Conforti**

Unità Operativa di Farmacologia Medica, Policlinico G.B. Rossi, Verona

### Riso rosso fermentato, liquirizia e miopatie

Dalla banca dati italiana sulle reazioni avverse da prodotti "naturali" emerge un segnale di miopatie da riso rosso fermentato e da liquirizia. Da aprile 2002 a dicembre 2007 sono stati segnalati all'Istituto superiore di sanità nove casi di miopatie da prodotti naturali, di cui quattro associati a prodotti contenenti riso rosso fermentato e tre alla liquirizia, questi ultimi hanno portato a un ricovero a causa della reazione avversa. In tutti i pazienti, quattro uomini e tre donne tra i 30 e gli 81 anni, si è riscontrato un aumento delle concentrazioni sieriche di CPK tra i 20 giorni e i sei mesi dopo l'assunzione dei prodotti; un soggetto ha manifestato anche dolore muscolare (aveva assunto riso fermentato), mentre in due è stata fatta diagnosi di rhabdomiolisi (avevano assunto liquirizia).<sup>1</sup>

C'è una plausibilità biologica di queste reazioni avverse: le preparazioni a base di riso rosso fermentato, usate tradizionalmente nella medicina cinese per trattare l'ipercolesterolemia e disponibili in molti paesi come prodotti fitoterapici, contengono il fungo *Monascus purpureus*, ricco di principi attivi con una struttura analoga alla lovastatina.

L'acido glicirricico contenuto nella liquirizia, utilizzata per la sua azione citoprotettiva e antinfiammatoria, può interferire invece con il metabolismo lipidico nelle cellule muscolari. Questo effetto della liquirizia è poco noto a differenza degli effetti mineralcorticoidi della radice, che possono portare a ipokaliemia e ipertensione.

In letteratura sono riportati altri casi di disturbi muscolari, fino a rhabdomiolisi, in soggetti che facevano uso di liquirizia ad alte dosi o di riso rosso fermentato.<sup>2-5</sup> Alcuni di questi avevano avuto già una miopia con le statine e avevano scelto come sostituto un prodotto naturale a base di riso fermentato.

Si sottolinea ancora una volta come ricorrere a un prodotto "naturale" comporti a volte gli stessi rischi di un farmaco, anche se meno conosciuti.

#### Bibliografia

1. Br J Clin Pharmacol 2008;66:572-4.
2. Transplantation 2002;74:1200-1.
3. South Med J 2003;96:1265-7.
4. Ann Intern Med 2006;145:474-5.
5. Intern Med 2007;46:575-8.

### Ginkgo biloba

Si è concluso lo studio GEM (Ginkgo Evaluation of Memory), il più ampio e lungo studio clinico controllato, non sponsorizzato dall'industria farmaceutica, sugli effetti di *Ginkgo biloba* nella prevenzione della demenza (vedi FOCUS STORY). Più di tremila anziani reclutati negli Stati Uniti hanno assunto 120 mg di estratto di ginkgo o di placebo due volte al giorno per circa sei anni, al termine dei quali non si sono riscontrate differenze nello sviluppo di demenza. Alla luce di questi risultati e dei potenziali effetti avversi appare ingiustificata l'assunzione di *Ginkgo biloba* a questo scopo. Lo studio GEM dimostra comunque la fattibilità di trial sulla prevenzione primaria dell'Alzheimer e può servire come modello per altri studi.

#### Bibliografia

1. JAMA, 2008; 300: 2253-62. CDI □□□

#### FOCUS STORY

*Ginkgo biloba* nella demenza: il rapporto beneficio/rischio (Focus, settembre 2008)



Per segnale si intende una possibile associazione tra un evento avverso e un farmaco. Per sua natura il segnale basandosi su dati preliminari e non conclusivi (*case report*, prime segnalazioni, eccetera) richiede ulteriori dati per confermare o meno l'associazione causale tra l'evento e il farmaco. Quanto viene pubblicato in questa sezione serve ad attirare l'attenzione e la vigilanza del lettore.

## Cancro dell'esofago e bifosfonati

Potrebbe esserci un legame tra uso di bifosfonati, soprattutto alendronato, e cancro dell'esofago. È noto da tempo che questa classe di farmaci può causare un'esofagite, nelle banche dati di farmacovigilanza dell'FDA, europee e giapponesi sono però giunte segnalazioni più gravi che riguarderebbero la possibile insorgenza di una neoplasia dell'esofago.<sup>1</sup> Negli Stati Uniti sono stati segnalati 23 casi (tutti legati all'alendronato) in 21 dei quali il farmaco era sospetto e in due concomitante. In Europa e Giappone, invece, le segnalazioni ammontano a 31, con l'alendronato farmaco sospetto in 21 casi e i restanti dieci legati a risedronato, ibandronato, etidronato o a una combinazione di bifosfonati. In entrambe le casistiche i tre quarti dei casi riguardavano donne, ma non bisogna dimenticare che questi farmaci sono usati più spesso per il rischio di fratture post menopausa. Le dosi impiegate erano variabili e il tempo trascorso tra l'uso del farmaco e la comparsa del tumore era tra l'anno e mezzo e i due anni. Dal punto di vista istologico i tumori erano soprattutto adenocarcinomi, ma c'erano anche casi di carcinomi squamocellulari. L'ipotetica azione cancerogena a livello esofageo dei bifosfonati potrebbe essere dovuta a un danno diretto delle cellule della mucosa esofagea. Il consiglio è di non usare questi farmaci nei pazienti che hanno già una forma precancerosa, come l'esofago di Barrett, e di fornire sempre al paziente tutte le informazioni necessarie per un'assunzione corretta del farmaco.

1. N Engl J Med 2009;360:89-90.

## Disturbi extrapiramidali da trimetazidina

Il Centro di farmacovigilanza francese d'Amiens ha reso noto dieci casi, notificati tra luglio 2005 e dicembre 2007, di disturbi neurologici extrapiramidali da trimetazidina,<sup>1</sup> farmaco in commercio in Francia dal 1965 utilizzato per trattare disturbi visivi, vertigini, acufeni e angor.

Otto uomini e due donne (età media 75 anni) hanno assunto tri-



metazidina per diversi mesi o anni a una dose tra i 60 e gli 80 mg al giorno. In otto casi la reazione avversa è stata un parkinsonismo, in due un disturbo dell'andatura. Altre reazioni avverse, in aggiunta al parkinsonismo, sono state tremore posturale in tre casi e discinesia bucco-linguo-facciale in un caso. La sospensione del farmaco ha portato nella maggior parte dei pazienti alla completa risoluzione dei sintomi. Nel 2008 un'équipe francese ha pubblicato un ulteriore caso di un paziente in terapia con trimetazidina che ha sviluppato movimenti coreiformi, disturbi dell'andatura, tremore e allucinazioni visive, risolti anche questi completamente dopo la sospensione del farmaco.<sup>2</sup> Tali reazioni sarebbero dovute al possibile blocco del recettore D2 a livello dello striato da parte dell'anello piperazinico presente nella struttura del farmaco.<sup>1</sup>

In Italia la trimetazidina (Vastarel<sup>®</sup>, classe C), in commercio dal 1995, viene utilizzata per la profilassi a breve e medio termine delle crisi di angina pectoris, in monoterapia o in associazione, in soggetti con angina stabile. Alla voce effetti indesiderati la scheda tecnica riporta: nausea, vomito, rash cutaneo, vertigini, tachicardia e senso di oppressione toracica. Al 30 gennaio 2009 la Rete nazionale di farmacovigilanza conteneva due segnalazioni da trimetazidina: una tossidermia e una sincope; nella banca dati dell'OMS si trovano diverse reazioni del sistema nervoso centrale, tra cui 12 casi di parkinsonismo e sette di disturbi extrapiramidali.

La rivista *Prescrire*<sup>3</sup> afferma che a fronte di un'assenza dimostrata di beneficio e alla presenza di tali effetti indesiderati l'uso di trimetazidina non è giustificato. Anche a nostro parere la valutazione beneficio/rischio del farmaco non è favorevole, per cui si raccomanda (in attesa di eventuali valutazioni da parte dell'AIFA) la sospensione del farmaco nel caso in cui un paziente in cura con trimetazidina sviluppi disturbi motori.

1. *Fundamental Clin Pharmacol* 2008;22:s78.

2. *Rev Med Interne* 2008;29:512-5.

3. *Prescrire* 2008;28:833.

## PERCHE' FOCUS E' PARTE DELL'ISDB?

L'International Society of Drug Bulletins (ISDB) è una rete internazionale di bollettini e riviste di informazione sui farmaci indipendenti dall'industria farmaceutica dal punto di vista sia economico sia intellettuale.<sup>1</sup> È stata fondata nel 1986 con il supporto dell'Ufficio regionale per l'Europa dell'OMS. I bollettini aderiscono ai seguenti principi fondamentali:

- ◆ il comitato editoriale deve essere indipendente e lavorare nell'ambito di strutture in grado di garantirne l'indipendenza;
- ◆ i finanziamenti devono essere indipendenti (finanziamenti pubblici, da organizzazioni non governative, abbonamenti);
- ◆ l'informazione deve essere rivolta a promuovere l'uso razionale dei farmaci;
- ◆ non è possibile avere pubblicità relativa a prodotti ad attività diagnostica e terapeutica.

I bollettini appartenenti all'ISDB sono oggi 62 (cinque dei quali in Italia), distribuiti in 33 paesi, e sono rivolti so-

prattutto a medici, farmacisti e altri operatori sanitari, anche se sono in crescita quelli rivolti ai cittadini.

Temi di particolare interesse sono: l'accesso all'informazione sui farmaci, compreso quello ai dati non pubblicati in possesso delle agenzie regolatorie, l'identificazione dei farmaci veramente innovativi e della loro sicurezza, l'effetto di una promozione indebita sui farmaci da parte dell'industria farmaceutica, l'opposizione alla pubblicità sui farmaci etici diretta ai pazienti (vedi anche editoriale a pagina 1). Lo scopo dell'appartenenza all'ISDB, nel quale *Focus farmacovigilanza* si riconosce, è in ultima analisi quello di contribuire al miglioramento dei trattamenti attraverso un'informazione affidabile, comparativa e indipendente sui farmaci, nell'unico interesse dei pazienti e della società.



### Bibliografia

1. <http://www.isdbweb.org>



Per motivi di privacy i case report sono scritti in modo da non rendere identificabile il paziente

# Che cosa fare con pochi bianchi

## I dubbi del medico di medicina generale

di Francesco Del Zotti, medico di medicina generale, Verona

Sono in ambulatorio, è pomeriggio e mi telefonano dal Laboratorio dell'Ospedale: "La sua paziente ha solo 40 neutrofili per millimetro cubo!". Vado in tensione. Il valore è nettamente sotto la soglia di allarme dei neutrofili ( $<500/\text{mm}^3$ ). Telefono immediatamente alla paziente, una donna di circa 45 anni, in cura da qualche mese con docetaxel e trastuzumab per un carcinoma della mammella. La invito a rivolgersi al più presto all'oncologo dell'Ospedale veneto da cui è seguita per vedere se è il caso di somministrare un farmaco per aumentare i neutrofili. La neutropenia è insorta circa 10-15 giorni dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia, nel quale non era stato somministrato a scopo preventivo nessun fattore di crescita granulocitaria. Dopo qualche ora la paziente mi telefona: "L'oncologo ha detto che il farmaco per far aumentare i globuli bianchi serve solo per la prevenzione o se compare la febbre". Due settimane dopo, risaliti i bianchi, la donna viene sottoposta a un altro ciclo di chemioterapia e dal giorno seguente a otto iniezioni di lenograstim. La paziente mi dice di essere frastornata, mi sembra che inizi a perdere fiducia nella terapia. A me intanto sopraggiunge un dubbio: a che cosa serve eseguire i controlli emocromocitometrici dopo la chemioterapia se poi essi producono solo allarmi e inazione visto che non si dà nessuna cura? Inoltre, né la donna né io, il suo medico di famiglia, siamo stati informati dagli oncologi su come gestire la non rara neutropenia da chemioterapici. Sorgono a questo punto altre domande: è giusto evitare l'uso preventivo di fattori di crescita leucocitaria all'inizio della chemioterapia? E' proprio assodato che il lenograstim non serva per trattare una neutropenia grave, se pur apiretica? Qual è la modalità migliore per somministrare questi farmaci?

## Le risposte dell'oncologo

di Claudio Graiff, primario Oncologia, Ospedale di Bolzano

L'utilizzo dei fattori di crescita granulocitari in oncologia segue generalmente le raccomandazioni delle varie linee guida.<sup>1-4</sup> Le raccomandazioni distinguono tra impiego profilattico e impiego terapeutico e si possono così riassumere:

### Profilassi primaria

- E' raccomandata nei pazienti ad alto rischio ( $>20\%$ ) di neutropenia febbrile.
- E' raccomandata anche con livelli di rischio di neutropenia febbrile  $<20\%$ , nei pazienti con: età  $>65$  anni, cattivo *performance status*, precedenti episodi di neutropenia febbrile, cattivo stato nutrizionale, ferite aperte o infezioni in atto, malattia in fase molto avanzata, pretrattamenti pesanti inclusa radioterapia a campi estesi, chemioradioterapia concomitante, infiltrazione tumorale del midollo osseo con citopenia secondaria, gravi comorbidità.

### Profilassi secondaria

E' raccomandata nei pazienti che hanno avuto un pregresso episodio di neutropenia febbrile o una neutropenia così prolungata da determinare un ritardo del ciclo successivo di chemioterapia e che effettuano un trattamento la cui riduzione di dose può compromettere la sopravvivenza libera da malattia o globale.

### Terapia

E' raccomandata per:

- pazienti con neutropenia febbrile ad alto rischio: età  $>65$  anni, comorbidità, complicanze infettive, tipi particolari di tumore; sviluppo di neutropenia profonda ( $<0,1 \times 10^9/l$ ) e prolungata ( $>10$  giorni); malattia tumorale in progressione e non controllata, polmonite, ipotensione e disfunzione multiorgano, infezione fungina invasiva, ospedalizzazione del paziente all'esordio della febbre.

La terapia non è raccomandata per:

- pazienti con neutropenia apiretica;
- pazienti con neutropenia febbrile che non abbiano le condizioni citate al punto precedente.

### Intensità di dose

L'impiego del fattore di crescita per consentire un regime chemioterapico più intenso è limitato a poche situazioni nelle quali è emerso un vantaggio clinico dei regimi ad alte dosi rispetto a quelle standard.

### Mobilizzazione di staminali periferiche

E' un'indicazione specialistica, per lo più limitata al campo d'impiego onco-ematologico; in questi casi la somministrazione del fattore di crescita è indicata:

- in aggiunta al trattamento chemioterapico, in vista dell'autotrapianto;
- dopo trapianto autologo;
- dopo trapianto di cellule staminali periferiche autologhe.

Nel caso specifico quindi l'oncologo ha correttamente deciso di non prescrivere la terapia con fattori di crescita, mentre ha fatto poi ricorso a una forma di profilassi secondaria. Il problema si è generato invece per un difetto di comunicazione tra oncologo, medico di medicina generale e paziente. Esso pone l'accento sull'opportunità che le linee guida oncologiche vengano maggiormente diffuse nella medicina generale, dal momento che spesso e giustamente i medici di famiglia hanno un ruolo attivo nella sorveglianza post terapia e devono poter essere partner fondamentali per l'oncologo, specialmente quando il trattamento chemioterapico avviene in regime ambulatoriale o in day hospital.

### Bibliografia

1. J Natl Cancer Inst 2005; 97:710-11.
2. J Clin Oncol 2006; 24:3187-205. CDI ■■■□
3. Eur J Cancer 2006; 42:2433-53. CDI ■■■□
4. <http://www.aiom.it>

&gt;&gt; segue da pagina 1

## L'importanza del monitoraggio

Vista la diffusione dell'uso *off-label* si pone un importante problema di salute pubblica per il controllo dei farmaci in questo ambito. Diventa allora fondamentale il monitoraggio per fornire informazioni al riguardo. L'ideale sarebbe avere studi di sicurezza per i farmaci nelle situazioni di uso *off-label*, ma tale possibilità è impraticabile. E' per questo che acquisisce un ruolo rilevante l'attività di monitoraggio e segnalazione, che può anche produrre informazioni potenzialmente importanti per meglio definire il profilo di sicurezza del farmaco nell'uso secondo indicazione. Infine, i dati raccolti nell'uso *off-label* possono servire da stimolo per la realizzazione di nuovi studi.

Quando si fa il monitoraggio dei farmaci *off-label* è importante considerare alcuni aspetti specifici. Per esempio, molti fattori che possono influenzare la sicurezza di un farmaco possono essere differenti nell'uso *off-label* rispetto a quello secondo indicazione. Questi fattori includono l'età del paziente, il tipo di comorbidità, l'uso concomitante di altri farmaci, le interazioni farmaco-malattia e le differenze nella farmacocinetica e nella farmacodinamica.

Assodata l'importanza di controllare la sicurezza nell'uso *off-label* dei farmaci, bisogna affrontare alcuni ostacoli nella farmacovigilanza. Anzitutto valgono le ben note limitazioni generali di un sistema di segnalazioni spontanee applicato all'identificazione e analisi delle segnalazioni nell'ambito di un uso *off-label*. In secondo luogo le segnalazioni spontanee non comprendono sempre le informazioni sull'uso o altri dettagli che consentono di capire se il farmaco è stato o meno usato secondo le indicazioni. In terzo luogo una segnalazione emersa nell'ambito di un uso *off-label* non significa necessariamente che sia limitata a questo tipo di utilizzo. Nonostante tali limitazioni, le segnalazioni spontanee possono essere utili per determinare le reazioni avverse quando si usa un farmaco fuori dalle indicazioni.

## L'utilizzo dei database

In aggiunta ai dati delle segnalazioni spontanee possono servire nel monitoraggio dell'uso *off-label* i database di utilizzo dei farmaci. Sebbene questi database di solito non contengano informazioni sulle indicazioni all'uso, essi possono essere utili per identificare altri aspetti dell'uso *off-label*. Per esempio, i dati d'uso di un farmaco possono gettare luce sulla fascia d'età dei pazienti trattati, sulla durata della terapia, sull'uso concomitante di farmaci e sui dosaggi prescritti. La revisione di questi dati può far emergere un sostanziale uso *off-label* di un dato farmaco e quindi fornire informazioni per impostare il monitoraggio sulla sicurezza. Poiché però i database sull'uso dei farmaci non contengono di solito informazioni sulla diagnosi, non sono utilizzabili per identificare gli eventi avversi. Ciononostante possono essere utili nell'identificare le tendenze all'uso dei farmaci, suggerendo ulteriori ricerche in altri database.

I database sanitari amministrativi, che contengono informazioni sia sull'uso dei farmaci sia sulle diagnosi mediche, possono pure servire per identificare le tendenze dell'uso *off-label*, anche se può essere necessaria una revisione delle informazioni mediche per determinare le indicazioni d'uso. I database che contengono le informazioni mediche possono essere ancora più utili rispetto ai database amministrativi se l'indicazione all'uso è collegata al farmaco prescritto. Infine, i trial clinici pubblicati sull'uso di farmaci *off-label* possono fornire informazioni sulle reazioni avverse, anche se sono note le limitazioni dei trial clinici nell'individuare gli eventi avversi, soprattutto se rari.

In sintesi, l'uso dei farmaci *off-label* è comune. Il monitoraggio degli eventi avversi in quest'ambito è importante, ma ci sono molte difficoltà nel metterlo in pratica.

## Bibliografia

1. Arch Intern Med 2006;166:1021-6. **CDI** □□□

&gt;&gt; segue da pagina 1

La Commissione insiste sull'argomento e ritiene necessario un suo intervento. Secondo la Commissione i cittadini sono sempre più interessati alle decisioni che riguardano la propria salute e desiderano parteciparvi; inoltre la terapia medica raggiunge risultati ottimali soltanto se il paziente riceve informazioni esaustive in merito. La Commissione non parla di pubblicità, bensì di informazione. Ma il confine dov'è?

Per informazione sui medicinali intendiamo un trasferimento di dati, notizie, riferimenti bibliografici e altro inerenti le caratteristiche di un prodotto medicinale, attraverso varie forme e modalità con il fine di aumentare le conoscenze dello stesso. Lo scopo della promozione, invece, è ben diverso e il rischio è, come ribadito dall'ISDB, che l'articolo 100 (Direttiva 2001/83/CE modificata dalla Direttiva

2004/27/CE), così come è stato proposto, apra le porte alla pubblicità dei farmaci da prescrizione. In Europa essa è ora vietata, ma è sospettabile che si stia cercando di aggirare l'ostacolo confondendo pubblicità e informazione. La proposta di legge prevede che la "fonte dell'informazione" sia la stessa industria farmaceutica, ma pensare che l'industria farmaceutica possa "educare" il paziente con una informazione trasparente e completa è quanto meno ingenuo. Certamente l'esclusione della televisione e della radio è un fatto positivo, ma Internet è un approccio piuttosto rischioso.

Diciamo perciò no a una pubblicità diretta ai cittadini sui farmaci da prescrizione e sì a una informazione condotta da organismi indipendenti ed esenti da interessi economici.

Giampaolo Velo

## Focus Farmacovigilanza

Anno XV - n. 55, marzo 2009

### Direttore responsabile:

Giampaolo Velo

### Redazione:

c/o Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scuro 10, 37134 Verona  
tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876  
e-mail: focus@sfm.univr.it - sito web: <http://www.sfm.univr.it>

### Comitato di Redazione:

V. Albanese<sup>2</sup>, C. Barbui<sup>3</sup>, O. Basadonna<sup>2</sup>, S. Belli<sup>3</sup>, F. Binetti<sup>2</sup>, D. Busetto<sup>3</sup>,

L. Carniel<sup>2</sup>, M. Celebrano<sup>4</sup>, A. Conforti<sup>1</sup>, O. Codella<sup>3</sup>, F. Del Zotti<sup>4</sup>, P. D'Incau<sup>1</sup>, M. Donati<sup>1</sup>, P. Dri<sup>7</sup>, G. Dusi<sup>2</sup>, R. Fratton<sup>2</sup>, M. Gangemi<sup>5</sup>, F. Guerini<sup>4</sup>, R. Leone<sup>1</sup>, L. Magro<sup>1</sup>, P. Minuz<sup>3</sup>, U. Moretti<sup>1</sup>, L. Pellizzari<sup>3</sup>, F. Pinto<sup>3</sup>, M. Ragazzi<sup>2</sup>, R. Satolli<sup>7</sup>, F. Succuro<sup>1</sup>, M. Vezzani<sup>6</sup>, V. Visentin<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Unità Operativa di Farmacologia Medica, Azienda Ospedaliera e Università di Verona; <sup>2</sup> Farmacisti ASL o ospedalieri; <sup>3</sup> Medici universitari/ospedalieri;

<sup>4</sup> Medici di medicina generale; <sup>5</sup> Pediatra di famiglia; <sup>6</sup> Assessorato alla Sanità, Regione Veneto; <sup>7</sup> Zadig

**Editore:** Zadig, via Calzecchi 10, 20133 Milano

tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: [segreteria@zadig.it](mailto:segreteria@zadig.it)

**Grafica:** Giovanna Smiriglia - **Stampa:** Tipografia Milani srl, Verona