

# FOCUS

## farmacovigilanza



► SETTEMBRE - OTTOBRE 2015 ◀

## I ruoli del NICE

**Michael Rawlins**

*Chairman fondatore del NICE*

### Premessa

Il NICE – il National Institute for Clinical Excellence – è stato creato nel 1999 dal Dipartimento di Salute britannico come una agenzia indipendente, libera da interessi politici o di parte di altro tipo. Il suo mandato era di fornire raccomandazioni (guida) agli operatori sanitari che lavorano nel Servizio sanitario nazionale (NHS) per raggiungere i più alti standard possibili nella cura dei loro pazienti. La missione originale del NICE era limitata a fornire valutazioni tecnologiche e a sviluppare linee guida cliniche. Nei successivi 15 anni, comunque, il suo ruolo si è espanso fino a includere altre forme di guida (tabella 1 a pagina seguente). Il core business dell'Istituto rimane comunque la produzione e la pubblicazione di *technology appraisal* e linee guida cliniche.

### Valutazioni tecnologiche

Queste forniscono indicazioni sull'efficacia clinica e sul costo-efficacia soprattutto dei prodotti farmaceutici. Sebbene all'inizio il NICE abbia prodotto raccomandazioni sull'uso dei dispositivi medici e dei diagnostici, questi sono stati successivamente spostati sotto altri programmi guida (tabella 1). Ci sono due tipi di valutazioni tecnologiche. Nella valutazione tecnologica singola l'Istituto confronta l'efficacia clinica e il costo-efficacia di un singolo prodotto rispetto alla miglior pratica clinica corrente. Quest'ultima include altri prodotti con le stesse indicazioni approvate o – qualora non ci sia una terapia approvata – la miglior cura di supporto. Nella valutazione tecnologica multipla, invece, il NICE confronta i prodotti con una singola classe di farmaci per determinare se una ha una maggiore efficacia clinica o un miglior rapporto costo-efficacia delle altre. In entrambi i casi e a differenza della maggior parte delle agenzie regolatorie come l'EMA o l'FDA, il NICE si preoccupa più dell'efficacia comparativa dei farmaci che della loro efficacia assoluta e facendo ciò tiene conto dell'efficacia e della sicurezza dei prodotti. Il

costo-efficacia viene esaminato usando la tecnica dell'analisi costo-utilità che ha due componenti. Un beneficio clinico addizionale (o incrementale) è confrontato con uno o più farmaci (come detto prima). Il beneficio viene stimato dal miglioramento della qualità di vita attribuibile all'uso del farmaco moltiplicato per il numero di anni per i quali si gode del beneficio, e viene espresso come QALY (anni di vita aggiustati per la qualità) guadagnati. I costi ovviamente comprendono il costo di acquisto del farmaco, ma anche i costi di somministrazione così come qualunque risparmio che derivi, per esempio, dalla riduzione dei costi per trattare gli effetti avversi comuni (per esempio la mielotossicità con molti farmaci antitumorali) o il controllo periodico della terapia (per esempio con i nuovi anticoagulanti orali).

I costi incrementali di un prodotto, divisi per i benefici incrementali, portano al rapporto incrementale costo-efficacia, il cosiddetto ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio) con unità di costo (in sterline) per QALY guadagnato. Il NICE ritiene che prodotti con un ICER inferiore a 20.000 sterline per QALY guadagnato possano essere di solito considerati come costo-efficaci per il loro uso nel Servizio sanitario nazionale. I prodotti con un ICER superiore alle 30.000 sterline per QALY guadagnato andrebbero invece in genere considerati come non costo-efficaci dal NICE, anche se in particolari circostanze (per esempio i prodotti per le malattie molto rare), l'Istituto può essere preparato ad accettare costi più alti per QALY guadagnato.

Sebbene il NICE assembli le prove, le decisioni riguardo all'efficacia clinica e al costo-efficacia sono fatte da comitati consultivi indipendenti (i Technology Appraisal Committee). I membri di questi comitati sono accademici, dipendenti del Servizio sanitario nazionale così come esperti in economia sanitaria e biostatistici. Il NICE applica nei confronti dei membri un codice di comportamento molto rigoroso, che assicura che non ci siano inappropriati conflitti d'interesse.

Quando il NICE considera che un prodotto è costo-efficace per l'uso nel Servizio sanitario britannico, c'è un'obbligazione legale per il Servizio per rendere il prodotto disponibile qualora il medico lo consideri appropriato per il proprio paziente. Questo ha eliminato la cosiddetta "lotteria post autorizzazione" per la quale, prima dell'istituzione del NICE, differenti autorità sanitarie prendevano decisioni differenti riguardo alla disponibilità dei farmaci messi in commercio.

### Linee guida cliniche

Le linee guida del NICE mirano a fornire agli operatori sanitari raccomandazioni per il trattamento di specifiche condizioni. Tra le linee guida più recenti per esempio ci sono:

- Sommario**
- 3 Le nuove molecole contro la sclerosi multipla alla lente delle reazioni avverse
  - 4 Il grande successo del sito [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)
  - 6 Quell'apparente iperglicemia da farmaco
  - 7 Reflusso gastroesofageo nel bambino: trattare con cautela

continua a pag. 2

- il trattamento del bambino con diabete di tipo 1 o di tipo 2;
- il trattamento dell'adulto con diabete di tipo 2;
- il trattamento dell'anemia nei pazienti con insufficienza renale cronica;
- la diagnosi e il trattamento dell'allergia da farmaco negli adulti.

Le linee guida del NICE sono scritte da "gruppi di sviluppo delle linee guida" (GDG). I membri di questi gruppi sono sia medici specialisti e generalisti, sia due pazienti (o utilizzatori del Servizio come preferiscono essere chiamati) per ogni gruppo. Come per i Technology Appraisal Committee, l'Istituto applica una rigida politica sui conflitti di interesse dei membri dei GDG.

Il processo di sviluppo di una linea guida inizia dall'individuare il tema e definire le domande alle quali la linea guida deve cercare risposta. Lo staff del Centro prende poi in esame una serie di revisioni sistematiche della letteratura pubblicata secondo quanto definito negli scopi della linea guida. Una singola linea guida può utilizzare tra le dieci e le venti revisioni sistematiche! Lo staff poi sintetizza i risultati di ogni revisione e li presenta al gruppo di lavoro. Il GDG successivamente prepara una bozza della linea guida, che comprende molte pagine e che include i dettagli sulle prove considerate, così come le basi per le raccomandazioni. Un tale documento sarebbe inutilizzabile nella pratica clinica quotidiana, per cui il GDG prepara anche una versione breve in forma di bozza.

La bozza estesa della linea guida viene quindi fatta circolare ampiamente in modo che le parti interessate (incluse le aziende farmaceutiche, le organizzazioni professionali e le associazioni di pazienti) possano fare commenti sul contenuto della linea guida. Per ogni bozza di linea guida possono essere ricevuti fino a 2.000 commenti e il GDG deve valutare ogni commento e rispondere in modo adeguato. Il Comitato esecutivo di guida del NICE rivede poi la bozza finale della linea guida per assicurare che le procedure previste dall'Istituto siano state correttamente applicate. Infine la linea guida è pubblicata nel sito del NICE e – per argomenti di grande interesse – può essere pubblicata una sintesi sul *British Medical Journal* oppure, per argomenti più specialistici, su uno dei giornali associati.

Tabella 1. Programmi guida del NICE

Data d'inizio	Titolo	Descrizione
1999	Valutazioni tecnologiche	Efficacia clinica e costo-efficacia dei nuovi farmaci e dispositivi medici
1999	Linee guida cliniche	Efficacia clinica e costo-efficacia del trattamento delle singole malattie
2002	Procedure interventistiche	Efficacia e sicurezza delle nuove procedure interventistiche
2005	Guida per la salute pubblica	Efficacia clinica e costo-efficacia delle misure di salute pubblica
2009	Guida per la medicina tecnologica	Efficacia d'uso dei dispositivi che riducono i costi
2009	Guida per la diagnostica	Efficacia clinica e costo-efficacia delle nuove tecniche diagnostiche
2013	Guida per l'assistenza sociale	Efficacia e costo-efficacia degli approcci di assistenza sociale
2014	Tecnologie altamente specializzate	Efficacia clinica e costo-efficacia di tecnologie per il trattamento di malattie orfane (molto rare)

Non ci sono obblighi per gli operatori sanitari di seguire le linee guida del NICE in tutti i loro pazienti con una particolare malattia. Sarebbe infatti impossibile costruire una linea guida che copra tutte le interazioni tra medici e pazienti in cura. Ciononostante le linee guida del NICE sono ora ampiamente usate all'interno del Servizio sanitario nazionale per due ragioni. Una prima dipende dal fatto che le autorità giudiziarie indicano che un'aderenza appropriata alle linee guida del NICE potrebbe essere una difesa efficace nei confronti di cause per malpractice. Una seconda è che il NICE si è guadagnata la fiducia degli operatori sanitari per la qualità delle sue linee guida basate sull'evidenza.

La conoscenza e l'uso delle linee guida del NICE sono ubiquitarie. E' stato per esempio stimato nel 2005 che 25.000 pazienti ospedalizzati siano morti ogni anno per un'embolia polmonare prevenibile. Nel 2010 il NICE ha pubblicato una linea guida sulla prevenzione della malattia tromboembolica venosa nei pazienti ospedalizzati. Una delle raccomandazioni principali era quella che tutti i pazienti dovessero essere sottoposti a una valutazione di rischio per il tromboembolismo venoso e, qualora appropriato, venisse eseguita una profilassi. Al momento della pubblicazione un'indagine aveva mostrato che meno del 40% dei pazienti veniva sottoposto a una valutazione del rischio tromboembolico

venoso. Due anni dopo più del 95% dei pazienti veniva sottoposto a questa valutazione con un corrispondente aumento dell'uso degli anticoagulanti dimostrato dai dati di prescrizione. Le stime suggeriscono che la mortalità annuale per embolia polmonare sia calata di 7.000 per anno.

Un'altra linea guida, pubblicata nel 2008, raccomandava di non usare la profilassi antibiotica di routine nei pazienti a rischio di endocardite infettiva da parte dei dentisti. Sebbene fonte di controversie, i dentisti hanno per lo più fatto proprio il consiglio, tanto che la prescrizione è scesa di oltre l'80% nei dodici mesi successivi, senza osservare un incremento dell'incidenza di endocardite batterica.

## Conclusioni

Nei suoi primi anni di vita il NICE è stato visto con sospetto dagli operatori sanitari. Tuttavia in oltre 16 anni di attività è riuscito a conquistare e mantenere la fiducia degli operatori sanitari e del pubblico. Questo obiettivo è stato raggiunto per cinque ragioni:

1. Tutte le linee guida del NICE sono scientificamente fondate sulle revisioni sistematiche della letteratura appropriata.
2. Il NICE è completamente trasparente su ciò che fa e su come lo fa.
3. Il NICE è inclusivo e garantisce che tutte le parti interessate possano "dire la loro" anche se esse non possono fare come vogliono.

4. La costruzione di tutte le linee guida del NICE è indipendente da interessi di parte siano essi commerciali, politici o di reputazione.
5. Tutte le linee guida del NICE possono essere contestate in fase di bozza

per consentire alle parti interessate di avanzare le loro osservazioni. Richard Smith, già direttore del *British Medical Journal*, che non era ben disposto nei confronti del NICE nel periodo iniziale dell'Istituto ha scritto alcuni

anni dopo: "il NICE può essere considerato una delle più importanti esportazioni culturali della Gran Bretagna insieme a Shakespeare, alla fisica newtoniana, ai Beatles, a Harry Potter e ai Teletubbies".

## I rischi dei nuovi farmaci orali per la terapia della sclerosi multipla

Le nuove molecole si accompagnano a importanti effetti avversi, per cui vanno usate solo in caso di mancata risposta alle terapie di prima linea

**L**a sclerosi multipla è una malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale che colpisce solitamente i giovani con un picco di incidenza tra i 20 e i 40 anni e si caratterizza per la comparsa di fenomeni di danno focale e di danno diffuso sin dal suo esordio; i sintomi sono variabili a seconda della regione del sistema nervoso centrale coinvolta. L'85% circa dei pazienti con sclerosi multipla ha la forma recidivante-remittente (RR) della malattia, nella quale il decorso iniziale è caratterizzato dal susseguirsi di ricadute e remissioni e il cui recupero può essere completo o parziale; nel 50% circa dei casi la forma si evolve entro 10 o 20 anni a sclerosi multipla secondariamente progressiva, con lenta progressione della disabilità.

### Farmaci vecchi e nuovi

I primi farmaci a entrare in commercio per l'impiego in pazienti affetti da sclerosi multipla sono stati l'interferone beta 1a e 1b, il glatiramer acetato e il mitoxantrone, sostanze con diverso meccanismo d'azione ma con il comune obiettivo di prevenire le recidive o accorciare il corso di una ricaduta (i cosiddetti farmaci che modificano l'andamento della malattia). Più di recente si sono resi disponibili il natalizumab (nel 2006) e il fingolimod (nel 2011), primo farmaco attivo per via orale; entrambi sono da riservare ai pazienti che non hanno risposto o si sono dimostrati intolleranti ai trattamenti standard di prima linea (interferone e glatiramer). Ciò perché, nonostante ci

siano prove di efficacia migliori per i farmaci più recenti, questi sono gravati da un profilo di sicurezza piuttosto critico (principalmente tossicità cardiovascolare, rischio di infezioni virali letali e di alcune forme tumorali come per es. carcinoma mammario, ovarico e tiroideo per il fingolimod, possibile insorgenza di leucoencefalopatia multifocale progressiva per il natalizumab). Nell'agosto 2013, l'EMA ha autorizzato per la terapia di prima linea della sclerosi multipla recidivante-remittente la teriflunomide, analogo della leflunomide in uso da oltre 10 anni nel trattamento dell'artrite reumatoide. La teriflunomide è un farmaco attivo per via orale e il suo meccanismo d'azione, benché non del tutto noto, si ritiene che consista nell'arresto della proliferazione e della funzionalità dei linfociti T e B attivati.

Nel gennaio 2014, infine, è stato approvato dall'EMA per la medesima indicazione il dimetilfumarato, anch'esso da assumere per via orale. Il farmaco, già in uso da tempo per il trattamento della psoriasi, sembra agire attivando la proteina Nrf2 (fattore nucleare 2 eritroide 2-correlato) che, a sua volta, attiva geni coinvolti in effetti antinfiammatori, antiossidanti e neuroprotettivi. Nonostante l'elevata aspettativa per l'arrivo di nuovi farmaci efficaci con una più facile modalità di assunzione (orale anziché iniettiva) e privi degli effetti indesiderati tipici dell'interferone, come le reazioni al sito di iniezione e i sintomi similinfluenzali, la teriflunomide e il dimetilfumarato hanno mostrato fin dagli studi registrativi un profilo rischio/beneficio problematico. Ecco perché gran parte della letteratura scientifica è giunta a raccomandarne l'impiego solo in casi selezionati di pazienti che abbiamo mostrato intolleranza o mancata efficacia alle te-

rapie di prima linea (glatiramer, interferone), che a oggi presentano ancora i maggiori dati di efficacia e sicurezza a lungo termine.

### I dati sulla teriflunomide

Dagli studi clinici condotti sulla teriflunomide sono emersi casi di aumento degli enzimi epatici, neutropenia, nevralgia del trigemino, diarrea, alopecia, nausea e aumento della creatina chinasi. L'FDA ha inserito nel riassunto delle caratteristiche del prodotto una avvertenza dove, alla luce della epatotossicità talvolta fatale nota per la leflunomide, avvisa della possibile comparsa di epatotossicità anche in corso di terapia con teriflunomide.<sup>1</sup>

L'uso di teriflunomide è inoltre particolarmente critico nelle donne in età fertile, in quanto il farmaco si è dimostrato embriotossico e teratogeno nell'animale (ratto, coniglio) a dosaggi corrispondenti a quelli utilizzati nell'uomo. Per questo motivo la scheda tecnica del farmaco ne controindica l'uso in gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano una contraccezione affidabile durante il trattamento e successivamente finché i suoi livelli plasmatici sono >0,02 mg/l, valori che mediamente si raggiungono a 8 mesi dal termine della terapia. Per conseguire più rapidamente la concentrazione raccomandata, è possibile effettuare una procedura di eliminazione accelerata con colestiramina o carbone attivo.

Nel 2014 è stato pubblicato uno studio riguardante gli esiti di gravidanze in cui o la donna (83 casi) o il partner (22 casi) erano stati esposti alla teriflunomide durante gli studi clinici registrativi. Poiché tutti i bambini sono nati sani e la percentuale di aborti spontanei (18,6% dei casi) era in linea con quella fisiologica attesa, gli autori

concludono dicendo che non vi è un segnale di rischio teratogeno associato alla teriflunomide. Si tratta tuttavia di dati preliminari e da prendere quindi con cautela anche considerando la casistica limitata e il fatto che la maggior parte delle donne ha effettuato la procedura accelerata di eliminazione del farmaco appena è venuta a conoscenza della gravidanza.<sup>2</sup> Sicuramente le informazioni raccolte nei registri che sono stati attivati nei diversi paesi potranno fornire dati utili per meglio caratterizzare il profilo di rischio teratogeno della teriflunomide, aspetto di grande interesse considerando che si tratta di un farmaco rivolto prevalentemente a donne in età fertile.<sup>3</sup> Dalla sintesi dei pareri formulati da parte dei principali bollettini indipendenti emerge chiaramente come la teriflunomide venga giudicata negativamente, in particolare per la mancanza di confronti diretti che al momento non consentono di definirne il ruolo in terapia rispetto alle attuali terapie standard di uso consolidato.<sup>4</sup>

### I dati sul dimetilfumarato

Per quanto riguarda il dimetilfumarato, le reazioni avverse che si sono verifica-

te con maggiore frequenza negli studi clinici, soprattutto nel primo mese di terapia, sono state rossore e disturbi gastrointestinali (diarrea, nausea, dolore addominale). Sono state inoltre descritte una tossicità renale, epatica ed ematologica, con comparsa di leucopenia e riduzione della conta linfocitaria. Quest'ultima reazione avversa desta la maggiore preoccupazione alla luce del primo caso di leucoencefalopatia multifocale progressiva insorto in un paziente arruolato nello studio clinico ENDORSE e reso noto dall'AIFA mediante l'emanazione di una nota informativa importante nel dicembre 2014. Il soggetto era in terapia con il dimetilfumarato da 4 anni circa, non era mai stato trattato con il natalizumab e la reazione avversa è insorta dopo 3 anni di linfocitopenia severa e prolungata, un fattore predisponente per l'insorgenza di leucoencefalopatia multifocale progressiva.

### Il futuro

E' atteso per i prossimi anni l'arrivo di altri nuovi farmaci per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente, tra cui diversi anticorpi monoclonali (daclizumab, ofatumumab, ocrelizumab, eccetera).

Nonostante i notevoli passi in avanti compiuti negli ultimi anni, con l'entrata in commercio di farmaci in grado di modificare favorevolmente il decorso della malattia e quindi la qualità della vita dei pazienti affetti da sclerosi multipla, a tutt'oggi non esiste ancora una terapia in grado di guarire la malattia. La teriflunomide e il dimetilfumarato sono farmaci che si sono dimostrati efficaci ma, come i loro predecessori, presentano un profilo di rischio peculiare di cui occorre tener conto al momento della prescrizione, sulla base delle caratteristiche del singolo paziente ma anche delle sue aspettative.

**Chiara Biagi**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche – DIMEC - Unità di Farmacologia, Bologna

### Bibliografia

1. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf)
2. *Neurol Ther* 2014;20:133-8. **CDI** ■■■■
3. <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=5603>.
4. <http://english.prescrire.org/en/81/168/49878/0/NewsDetails.aspx>

## Il trampolino del sito verso il futuro

Continua l'ascesa del nostro sito [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu). Il numero di utenti singoli è raddoppiato nel corso dell'ultimo anno. A soli due mesi dalla fine del 2015 si può stimare che a dicembre verrà abbondantemente superata la soglia dei 200.000 visitatori annui.

Si tratta di un traguardo importante (a oggi quasi mezzo milione di persone hanno visitato il sito, che è stato messo online nel luglio del 2011) che spinge a nuovi progetti in cui sempre più la parte del leone è svolta dall'informazione e formazione online.

L'importanza assunta dal nostro sito emerge anche dalle ricerche che si possono fare in Google: se si digita la parola "farmacovigilanza", il nostro sito appare al quinto posto (vedi figura 1) su 319.000 risultati.

Nel corso di quest'anno si è assistito anche al sorpasso degli utenti che si collegano con un dispositivo mobile (tablet o smartphone) rispetto a quelli

che lo fanno da pc (vedi figura 2 che sintetizza la modalità di accesso al sito per oltre 206.000 sessioni effettuate quest'anno). La maggior parte degli utenti (84,3%) approda al sito attraverso i motori di ricerca (Google in testa), mentre un 10% arriva direttamente, per lo più cliccando sulle notizie della newsletter quindicinale che viene inviata via email a chi ne faccia

richiesta (a oggi sono oltre 2.000 gli iscritti).

Considerato che la via d'accesso prioritaria è quella dei motori di ricerca, è stata condotta una piccola analisi per vedere se alcuni temi affrontati nel nostro sito escono ai primi posti inserendo le parole chiave in Google (vedi tabella 1). In effetti gli articoli pubblicati in [farmacovigilanza.eu](http://farmacovigilanza.eu) diventano

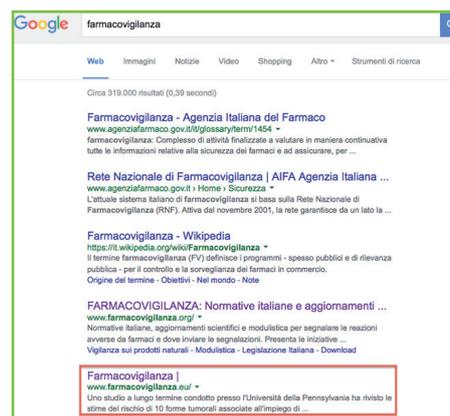


Figura 1. L'attuale posizione in Google del sito

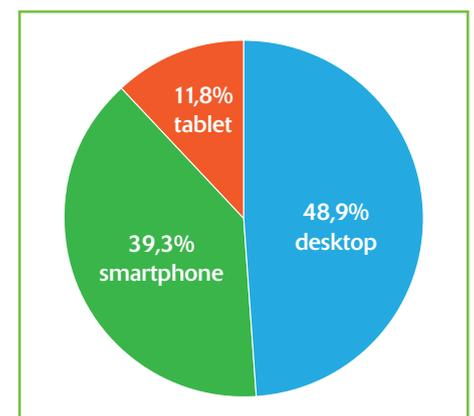


Figura 2. Le modalità di accesso al sito

**Tabella 1.** Come si posiziona il sito in alcune ricerche condotte in Google

Parola chiave di ricerca	Posizione in Google	Totale dei risultati della ricerca di Google
Antiepilettici reazioni avverse	1°	101.000
Ginecomastia da farmaci	1°	95.000
Bevacizumab-ranibizumab	2°	363.000
Inibitori di pompa reazioni avverse	2°	30.000
Osteonecrosi da bifosfonati	4°	10.000

spesso riferimento e il fatto che appaiano nelle prime posizioni nei motori di ricerca soddisfa uno degli obiettivi primari del progetto di *Focus Farmacovigilanza* e del sito, quello di diffondere informazioni attendibili, indipendenti, critiche e di qualità nell'ambito della farmacovigilanza.

Funzione che viene svolta anche dal-

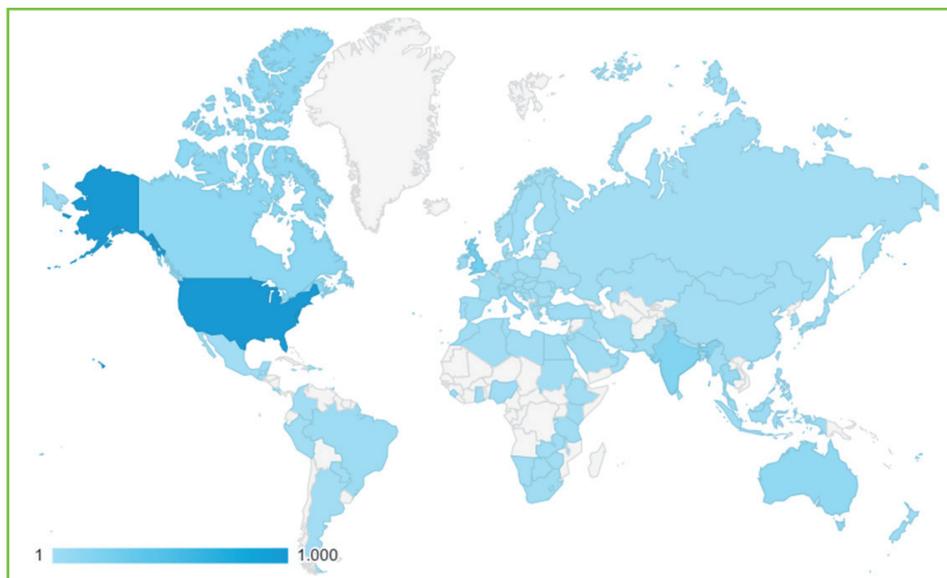
la versione in inglese del sito ([www.pharmaco-vigilance.eu](http://www.pharmaco-vigilance.eu)) che pure ha avuto un incremento notevole degli utenti. Messo online nell'ottobre 2013, quest'anno il numero di utenti singoli che l'hanno visitato è quintuplicato rispetto all'anno precedente. Ora gli utenti sono più di mille al mese, distribuiti in tutto il mondo,

specie negli Stati Uniti (vedi figura 3). E anche a livello mondiale il sito esce bene se si usano i motori di ricerca: per esempio se in Google si cerca "drug induced gynecomastia" al 3-4° posto su 221.000 risultati compare l'articolo al riguardo di *Focus Farmacovigilanza*, prima ancora dei siti delle più autorevoli istituzioni sanitarie internazionali, e così se si digita "antiepileptics adverse reactions" il nostro sito compare al 5° posto su 18.800.000 risultati.

### Verso il futuro

I risultati ottenuti e il panorama italiano, nel quale *Focus* e il sito sono l'unico canale indipendente rimasto dedicato esclusivamente alla farmacovigilanza, hanno spinto a definire un progetto ambizioso che porti alla realizzazione di un Sistema di Informazione e Formazione Indipendente in Farmacovigilanza (SIFIF) che verrà presentato a dicembre nel corso del XXIV Seminario nazionale di farmacoepidemiologia dell'Istituto Superiore di Sanità. L'obiettivo è di fornire agli operatori sanitari italiani e ai cittadini gli strumenti e le conoscenze indispensabili per una farmacovigilanza consapevole e condivisa.

Il Sistema userà gli strumenti già attivi (rivista, sito, newsletter, corsi di formazione a distanza) e li intersecherà con social network e *app* dedicate per arrivare da una parte a disseminare il più possibile le informazioni in ambito di farmacovigilanza e dall'altra a soddisfare i bisogni formativi degli operatori.


**Figura 3.** La distribuzione degli utenti del sito in inglese

## NELLO MARTINI ASSOLTO DOPO SETTE ANNI

Nello Martini, ex direttore e fondatore dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), rinviato a giudizio dopo un'inchiesta del pubblico ministero di Torino Guariniello che lo vedeva imputato del reato di «disastro colposo» a causa del ritardato aggiornamento di 20 foglietti illustrativi su quindicimila, è stato assolto "perché il fatto non sussiste".

L'inchiesta su Nello Martini nel 2008, sotto il governo Berlusconi, superministro del Welfare Maurizio Sacconi, aveva determinato la sua destituzione da direttore dell'AIFA, che aveva fondato nel 2004, e la nomina del nuovo direttore Guido Rasi.

Le accuse a Martini, che dopo l'epoca di Poggiolini aveva riformato il Dipartimento del farmaco del Ministero della Salute e aveva poi fatto diventare l'AIFA un'importante Agenzia a livello europeo, erano sembrate a molti pretestuose e senza alcun fondamento scientifico; molti scienziati italiani ed europei avevano contestato tali accuse.

Adesso, dopo un procedimento giudiziario di lunghezza inaccettabile, Martini è stato assolto da tutte le accuse nella maniera più completa. La V sezione del Tribunale di Roma lo ha definitivamente assolto «per insussistenza del fatto», su richiesta dello stesso pubblico ministero. Con la pronuncia del tribunale si chiude dunque una brutta pagina della sanità e si dimostra la clamorosa inconsistenza, dal punto di vista scientifico, delle censure mosse all'operato di Nello Martini.

# Ada e Aldo uniti dal paracetamolo

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

L'inverno è alle porte e con esso le sindromi influenzali. Un farmacista ripensa all'inverno precedente e ricorda che due pazienti, in terapia antidiabetica da anni, hanno avuto un problema simile dopo aver assunto farmaci da banco. Ecco le due storie.

**Ada, 50 anni, da anni con un diabete mellito di tipo 2, ha la febbre. Preferisce non uscire di casa e prendere subito un farmaco per evitare complicazioni. Con la terapia insulinica abituale la sua glicemia è sempre ben controllata e Ada ne conosce l'importanza. Manda perciò il marito a prenderle un antipiretico, raccomandandogli però di evitare il paracetamolo: ha già provato più volte in passato a prenderlo e a ogni assunzione le alterava l'equilibrio glicemico. L'ultima volta, qualche mese prima, il glucometro che utilizza regolarmente per l'autocontrollo segnava addirittura 350-400 mg/dl da quanto ricorda. Il farmacista, sentito il racconto, suggerisce l'acido acetilsalicilico in compresse. Dopo qualche giorno Ada passa a ringraziare: questa volta non ha avuto problemi con la glicemia.**

**Aldo, 61 anni, affetto da diabete mellito di tipo 1, prende tutti i giorni insulina aspart prima dei pasti e una compressa di simvastatina 20 mg la sera. Per dosare correttamente le unità di insulina controlla la glicemia con un glucometro fornitogli dal medico di famiglia. Aldo arriva in farmacia molto agitato e visibilmente preoccupato e riferisce che il giorno prima per curare i primi sintomi di un raffreddore ha preso di sua iniziativa una bustina di paracetamolo, acido ascorbico e fenilefrina prima di andare a letto e che stamane i valori di glicemia superavano i 200 mg/dl. Per sincerarsi che non si trattasse di un errore ha ripetuto il controllo più volte ma il valore è rimasto insolitamente sopra i 150 mg/dl, confermato anche dall'autoanalisi effettuata presso la farmacia. Il farmacista consulta la scheda tecnica del farmaco e consiglia ad Aldo di interrompere l'assunzione del paracetamolo, sostituendolo con un altro farmaco. Aldo decide di seguire il consiglio e prende l'acido acetilsalicilico in compresse. Una settimana dopo Aldo torna in farmacia: i valori della glicemia, sospeso il paracetamolo, sono tornati nella norma.**

## Una falsa iperglicemia

La misura rapida e accurata della glicemia è di fondamentale importanza per il soggetto diabetico. La moderna chimica analitica ha portato allo sviluppo di metodiche veloci di valutazione della glicemia, che non richiedono un pretrattamento del campione né particolari competenze da parte dell'operatore.

Un efficace supporto a queste attività è fornito dai glucometri, dispositivi economici che garantiscono una risposta sensibile e affidabile. I glucometri più diffusi sono costituiti da un reagente enzimatico, che catalizza una reazione di ossidoriduzione, e da un trasduttore, che converte l'informazione in un segnale di tipo elettrochimico. Nonostante i continui miglioramenti apportati a tali strumenti, sussistono ancora particolari condizioni patologiche, clinico-metaboliche e farmacologiche che possono interferire con la corretta valutazione dei livelli di glucosio ematico. In particolare, i glucometri basati sulla glucosio ossidasi risentono della presenza di farmaci nel sangue che, ossidandosi all'elettrodo, possono determinare una misura falsata della glicemia.<sup>1</sup>

Tang et al. hanno esaminato gli effetti di concentrazioni terapeutiche e tossiche di 30 diversi farmaci sulla lettura del glucosio e hanno riscontrato interferenze in presenza di molecole di acido ascorbico, paracetamolo, dopamina e mannitolo.<sup>2</sup>

La scheda tecnica dei farmaci che contengono paracetamolo pone l'attenzione su questo aspetto, riportando che "la somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione della glicemia (mediante il metodo della glucosio ossidasi perossidasi)".<sup>3</sup>

In letteratura è noto il fatto che il paracetamolo può diffondere attraverso la membrana porosa fino alla superficie

dell'elettrodo dove viene direttamente ossidato, producendo una corrente aspecifica che aumenta apparentemente la concentrazione di glucosio.

Tale ossidazione sembra legata all'ossidrilico fenolico libero presente sulla molecola.<sup>2</sup> Solitamente la dose terapeutica porta a una concentrazione di paracetamolo nel sangue troppo bassa per avere effetti significativi, mentre un sovradosaggio è in grado di indurre una sovrastima clinicamente significativa della glicemia.<sup>4</sup>

In realtà la questione si fa ancora più spinosa perché alcuni gruppi di ricerca hanno dimostrato che il paracetamolo può talvolta ridurre la misurazione del glucosio<sup>5</sup>, rendendo ancora più problematica l'interpretazione del risultato. Da ciò si evince che è bene far presente ai pazienti diabetici questa possibile variabile e di invitarli a rivolgersi al medico in caso di lettura anomala dello stick prima di provvedere a un aggiustamento della dose di insulina in maniera autonoma.

**Teresa Tarabuso<sup>1</sup>, Giovanna Stoppa<sup>2</sup>, Lisa Zago<sup>1</sup>,  
Maria Elvira Ferrari<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Farmacista territoriale

<sup>2</sup> Sezione di Farmacologia, Dipartimento di Diagnostica e Sanità  
Pubblica, Università degli Studi di Verona

<sup>3</sup> UO Farmacia Territoriale ULSS 10 Veneto Orientale

### Bibliografia

1. G It Diabetol Metab 2006;26:160-71. **CDI NS**
2. Am J Clin Pathol 2000;113:75-86. **CDI NS**
3. [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?fileName=footer\\_000972\\_023475\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?fileName=footer_000972_023475_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)
4. US Endocrinology 2007;2:46-8. **CDI NS**
5. Clin Chem 1976(22/10):1729-31. **CDI NS**



## Rubrica Farmaci & bambino

a cura di Michele Gangemi<sup>1</sup> ed Enrico Valletta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pediatra di famiglia, AUSL 20, Verona; <sup>2</sup> UO di Pediatria, Ospedale GB Morgagni - L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

### Farmaci e reflusso: non sempre efficaci e con qualche rischio

Da sempre i pediatri hanno dedicato grande attenzione e larghi mezzi diagnostico-terapeutici per affrontare il reflusso gastroesofageo, soprattutto nella prima infanzia.

La letteratura più recente ha ridimensionato il problema, riconducendo il reflusso gastroesofageo alla sua natura fisiologica e mettendo in evidenza le poche situazioni nelle quali il reflusso gastroesofageo può realmente tradursi in malattia (la cosiddetta malattia da reflusso gastroesofageo)<sup>1,2</sup>. Nel frattempo, le prescrizioni di antisecretori gastrici, gastroprotettori e procinetici nei bambini si sono moltiplicate in tutto il mondo. Si è trattato, spesso, il sintomo piuttosto che la malattia, con un frequente uso *off label* dei farmaci, anche in assenza di chiare prove sulla loro indicazione ed efficacia.<sup>3,4</sup> Dopo il ritiro dal commercio (nell'anno 2000) della cisapride per le segnalazioni di grave cardiotoxicità (80 decessi), il largo impiego dei procinetici è proseguito con composti meno efficaci (in Italia il domperidone) o comunque non privi anch'essi di significativi effetti avversi (la metoclopramide, tra tutti).

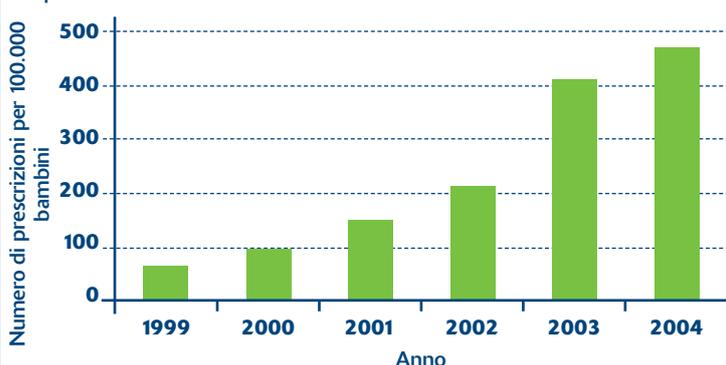
Parallelamente l'uso degli inibitori di pompa protonica, per l'efficacia nel ridurre la secrezione acida gastrica e per il favorevole profilo terapeutico, ha conosciuto un incremento esponenziale in tutta l'età pediatrica, inclusi prematuri, neonati e lattanti.<sup>4</sup> Le prescrizioni di inibitori della pompa protonica in bambini sotto l'anno di età sono aumentate di 4 volte dal 2000 al 2004 (il 71% usati entro i 6 mesi di età) e di ben 11 volte dal 2002 al 2009 (Figure 1 e 2).<sup>5,6</sup> Secondo molti autori, questa è una situazione di scarsa appropriatezza terapeutica<sup>7,8</sup> alimentata, a sua volta, da una sopravvalutazione del fenomeno reflusso gastroesofageo,<sup>9,10</sup> i cui rischi sono stati segnalati in letteratura.<sup>3,4,11</sup>

Vediamo ora le principali classi di farmaci usati per la cura del reflusso gastroesofageo nel bambino e il loro profilo di sicurezza.

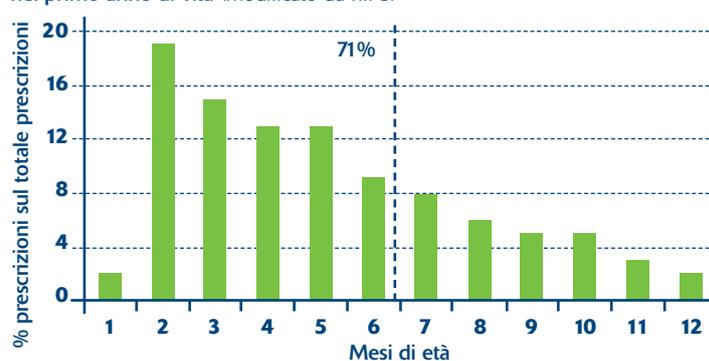
#### PROCINETICI

Sono considerati procinetici la metoclopramide, il domperidone, l'eritromicina e la cisapride.

**Figura 1.** Andamento delle prescrizioni di inibitori della pompa protonica nel primo anno di vita (modificato da rif. 5)



**Figura 2.** Distribuzione delle prescrizioni di inibitori della pompa protonica nel primo anno di vita (modificato da rif. 5)



**Metoclopramide** Il farmaco è controindicato nei bambini sotto l'anno di età e indicato da 1 a 18 anni per la "prevenzione di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia come opzione di seconda linea".

Il farmaco incrementa la risposta del primo tratto gastroenterico all'acetilcolina, aumenta il tono dello sfintere esofageo inferiore ed è stato usato nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo anche in età pediatrica, nonostante le scarse prove a sostegno in questo senso. Gravata da importanti effetti avversi (reazioni distoniche, crisi oculogire, irritabilità, sensazione di secchezza della mucosa orale, vomito e apnea, galattorrea, ginecomastia) nel 10-35% dei pazienti, la metoclopramide non trova attualmente indicazione nella malattia da reflusso gastroesofageo del bambino.

**Domperidone** Aumenta il tono dello sfintere esofageo inferiore e ha effetto procinetico, ma mancano prove certe di efficacia nella malattia da reflusso gastroesofageo. Nei neonati può avere un effetto paradossale di incremento degli episodi di reflusso gastroesofageo, favorendo la mancata coordinazione dei movimenti intestinali. Gli effetti extrapiramidali sono rari, ma il domperidone può dare irritabilità e coliche nei lattanti. L'imaturità del citocromo P450 può innalzare il livello di tossicità del farmaco e sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT.

**Eritromicina** Favorisce lo svuotamento gastrico e induce i movimenti peristaltici di fase III che si propagano dallo stomaco all'ileo. Non ci sono prove che indichino il suo impiego nella malattia da reflusso gastroesofageo in età pediatrica.

**Cisapride** Non è più disponibile sul mercato per i gravi effetti di prolungamento dell'intervallo QT; potrebbe rendersi nuovamente disponibile in una sua isoforma di cui andrebbe studiata l'efficacia e la sicurezza.

## INIBITORI DI POMPA PROTONICA

È stato ripetutamente segnalato l'uso eccessivo degli inibitori di pompa protonica nei neonati e nei lattanti e, soprattutto, il rischio che la riduzione delle difese acide e della motilità enterica possano favorire infezioni gastrointestinali e broncopolmonari.<sup>12</sup> Sono inibitori di pompa protonica l'omeprazolo, l'esomeprazolo, il lansoprazolo e il pantoprazolo.

**Omeprazolo** Indicato nei bambini di età superiore a un anno e 10 kg di peso, è stato studiato in età comprese tra 0 e 16 anni. Sono segnalate reazioni avverse lievi (vomito, faringite, stitichezza, artralgie, sonnolenza) nel 34% dei casi, con grande variabilità tra i diversi studi.

**Esomeprazolo** Isomero dell'omeprazolo, con maggiore biodisponibilità e più lunga durata d'azione, è registrato per bambini di età superiore a 12 anni, ma gli studi riportano il suo impiego dagli 0 ai 17 anni e l'FDA ne ha autorizzato l'uso a partire dal primo mese di vita nell'esofagite erosiva. Effetti avversi lievi (cefalea, diarrea, addominalgia, febbre, vomito) si registrano nel 34,8% dei casi. Molto rare (0,9%) sono le reazioni avverse gravi, per lo più legate alla somministrazione endovenosa del farmaco (infezioni da catetere).

**Lansoprazolo** Da evitare sotto l'anno di età e non autorizzato nei bambini secondo il riassunto delle caratteristiche del prodotto, ha studi di efficacia da 0 a 18 anni di età. È responsabile di reazioni avverse nel 44% dei casi trattati, quasi sempre di entità moderata (infezioni respiratorie delle alte vie, faringite, sinusite, bronchite, otite, nausea, vomito, cefalea). Nel 2,3% dei casi si è trattato di eventi

rilevanti (crisi asmatiche e polmoniti). **Pantoprazolo** Indicato sopra i 12 anni di età, sono riportati effetti avversi (sovrapponibili a quelli degli altri inibitori di pompa protonica) in almeno il 40% dei casi pediatrici trattati. Un solo caso grave di pancreatite acuta.

## H2-ANTAGONISTI

La **ranitidina** è l'H2-antagonista più utilizzato, anche se le prove di efficacia nel reflusso gastroesofageo sono relativamente poche e la tendenza a sviluppare tachifilassi entro poche settimane ne limita l'utilizzo a lungo termine. La frequenza degli eventi avversi (cefalea, diarrea, sonnolenza, polmonite) è molto variabile nei diversi studi (dal 4 al 59%), ma vi è la diffusa sensazione di un buon profilo di sicurezza. Non c'è segnalazione di effetti nocivi gravi. È riportato, comunque, un rischio aumentato di infezioni intestinali e respiratorie<sup>12</sup> e di enterocolite necrotizzante in corso di terapia nei prematuri.<sup>13</sup>

### I consigli per la pratica clinica

Come appare ormai chiaro nella letteratura pediatrica sul reflusso gastroesofageo, il tema principale è una corretta diagnosi della vera malattia da reflusso (soprattutto nel neonato e nel lattante) e di conseguenza un trattamento realmente necessario ed efficace, che abbia un rapporto benefici-rischi favorevole. Diagnosi approssimative o poco convinte portano ad approcci terapeutici inappropriati o addirittura inutili o dannosi.

Va anche ricordato che prescrivere ai bambini farmaci al di fuori delle indicazioni registrate, in assenza di prove di efficacia documentate, può esporre i bambini a rischi ingiustificati e i pediatri a conseguenze medico-legali. Senza di-

menticare che esiste una discreta varietà di approcci non farmacologici (dietetici, comportamentali e posturali) che, nelle situazioni meno eclatanti di reflusso gastroesofageo, possono affrontare e risolvere i sintomi in maniera del tutto priva di effetti avversi.

### Bibliografia

1. Pediatrics 2013;131:e1684-95. **CDI** □□□
2. NICE guideline. 14 gennaio 2015. [www.nice.org.uk/guidance/ng1](http://www.nice.org.uk/guidance/ng1)
3. Curr Clin Pharmacol 2011;6:41-7. **CDI** NS
4. Gastroenterol Res Pract 2013; DOI:10.1155/2013/714564 **CDI** **CDI** NS
5. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;45:421-7. **CDI** NS
6. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:8-14. **CDI** □□□
7. J Pediatr 2009;154:514-20. **CDI** NS
8. J Pediatr 2009;154:475-6. **CDI** NS
9. Pediatrics 2013;131:839-45. **CDI** NS
10. J Pediatr 2014;90:105-18. **CDI** ■□□
11. Br J Clin Pharmacol 2015;DOI:10.1111/bcp.12619. **CDI** NS
12. Pediatrics 2006;117:e817-20. **CDI** NS
13. Pediatr Neonatol 2013;54:141-2. **CDI** NS

*Focus farmacovigilanza* indica i conflitti d'interesse (CDI) 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/o fondi da aziende farmaceutiche  
**CDI** ■■■■ presenza di importanti conflitti d'interesse (per esempio firmatari dell'articolo dipendenti di aziende farmaceutiche)  
**CDI** NS non specificati

**Focus Farmacovigilanza** Anno XXI - n. 90, settembre-ottobre 2015  
 Periodico bimestrale Reg. Tribunale di Verona n. 1841 del 24/07/2009

**Direttore responsabile:** Giampaolo Velo (UNIVR, AOUI Verona)

**Coordinatore scientifico:** Mauro Venegoni (Centro FV Lombardia)  
**Coordinatore editoriale:** Pietro Dri (Zadig)

**Centri promotori e finanziatori dell'iniziativa:**  
 Centro FV Emilia-Romagna, Centro FV Lombardia, Centro FV Veneto

**Comitato di redazione**  
**coordinatore:** L. Magro<sup>3</sup>

C. Biagi<sup>1</sup>, E. Buccellato<sup>1</sup>, A. Cocci<sup>2</sup>, A. Conforti<sup>3</sup>, R. Leone<sup>3</sup>, O. Leoni<sup>2</sup>,  
 U. Moretti<sup>3</sup>, D. Motola<sup>1</sup>, R. Satolli<sup>6</sup>, M. Tuccori<sup>5</sup>, A. Vannacci<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centro FV Emilia-Romagna, <sup>2</sup> Centro FV Lombardia, <sup>3</sup> Centro FV Veneto,  
<sup>4</sup> Università di Firenze, <sup>5</sup> Università di Pisa, <sup>6</sup> Zadig

**Editore:** Zadig, via Ampère 59, 20131 Milano  
 tel: 02 7526131; fax: 02 76113040; e-mail: [segreteria@zadig.it](mailto:segreteria@zadig.it)

**Sito internet:** [www.farmacovigilanza.eu](http://www.farmacovigilanza.eu)

**Segreteria di redazione:** C. Acquani (Zadig)

**Grafica:** Giovanna Smiriglia

### Redazione

c/o Unità semplice organizzativa di Farmacologia, Reference Centre for Education and Communication within the WHO International Programme for Drug Monitoring, AOUI di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", p.le L.A. Scurio 10, 37134 Verona  
 tel: 045 8027147 - 045 8124904; fax: 045 8027452 - 045 8124876  
 e-mail: [focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it](mailto:focus.farmacovigilanza@ateneo.univr.it)  
 sito: <http://www.farmacovigilanza.eu>

La riproduzione dei contenuti di *FOCUS farmacovigilanza* è consentita previa citazione della fonte e rispetto dell'integrità dei dati.