

Gentile Dottore,

il Bollettino di Farmacovigilanza che riceve ha lo scopo di fornirle alcune delle più importanti novità sulla sicurezza dei medicinali provenienti dalla letteratura scientifica.

Le ricordiamo, a tal proposito, che la sorveglianza post-marketing rimane fondamentale per una definizione completa del rapporto beneficio/rischio di tutti i medicinali.

La normativa di Farmacovigilanza, prevede l'inserimento nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) delle segnalazioni di tutte (gravi, non gravi, attese e inattese) le sospette reazioni avverse (ADR), intese come effetti nocivi e non voluti conseguenti all'uso di un medicinale, indipendentemente dal tipo di uso dello stesso, e incluse quelle derivanti da errore terapeutico, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio ed esposizione professionale. Nelle definizioni di ADR rientrano, infine, anche i casi di mancata efficacia del farmaco somministrato.

La segnalazione può essere effettuata direttamente on-line sul sito AIFA al link <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse> (scelta preferenziale) o in alternativa in modalità cartacea compilando la scheda di segnalazione da inviare al seguente indirizzo email farmacovigilanza@policlinico.unict.it

In questo numero...

- *PD-1/PD-L1 inhibitor-induced immune thrombocytopenia: A pharmacovigilance study and systematic review.....* 2
- *Drug-Related Adverse Reactions in Pediatric Inflammatory Bowel Disease.....* 4
- *Pharmacovigilance of unlicensed cannabidiol in European countries.....* 6
- *Safety analysis of Oseltamivir and Baloxavir Marboxil after market approval: a pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system.....* 7
- *Risk and Time-to-Onset of Acute Kidney Injury With Vancomycin Plus Piperacillin-tazobactam Combination: Analysis Using JADER.....* 9

Questo numero è stato elaborato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco"

Prof. Filippo Drago (Direttore)

Lucia Gozzo (Dirigente Medico)

Laura Longo (Dirigente Farmacista)

Daniela C. Vitale (Dirigente Farmacista)



Rosy Ruscica (Borsista)

Salvatore Spoto (Borsista)

Umberto Signorelli (Specializzando)

Nunzia Garofalo (Borsista)

Giorgia Loreto (Borsista)

Giulia Spinelli (Borsista)

PD-1/PD-L1 inhibitor-induced immune thrombocytopenia: A pharmacovigilance study and systematic review

Donald C. Moore, Joseph B. Elmes, Justin R. Arnall, Scott A. Strassel, Jai N. Patel
International Immunopharmacology 129 (2024) 111606

Gli inibitori PD-1/PD-L1, comunemente conosciuti come inibitori dei *checkpoint* immunitari (ICI), rappresentano i farmaci immunoterapici che stanno rivoluzionando il panorama terapeutico per diverse tumori, sia solidi che ematici. Tenuto conto del meccanismo d'azione, tra le reazioni avverse più comuni associate all'uso di questi farmaci si annoverano reazioni avverse immunitarie, tra cui dermatiti, epatiti, polmoniti e colite.

Inoltre, sono state riportate reazioni di natura autoimmune anche a carico del sistema ematopoietico, come anemia emolitica autoimmune, porpora trombocitopenica acquisita e trombocitopenia immunitaria (ITP), evento raro ma potenzialmente fatale per il rischio elevato di emorragie. Pertanto, è particolarmente importante caratterizzare l'incidenza di ITP nella pratica clinica.

L'obiettivo di questo studio di farmacovigilanza è stato quello di valutare eventuali segnali di ITP correlati all'uso di inibitori PD-1/PD-L1 analizzando i dati riportati nel database *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS), a partire dall'approvazione da parte di FDA per ciascun principio attivo (atezolizumab, avelumab, cemiplimab, durvalumab, nivolumab, e pembrolizumab), fino al 30 settembre 2022. È stata effettuata un'analisi di disproporzionalità, calcolando il reporting odds ratio (ROR). Il chemioterapico oxaliplatino è stato utilizzato come controllo positivo, in quanto associato a ITP. Inoltre, è stata effettuata una revisione sistematica dei dati di letteratura per valutare la presenza di ulteriori casi di ITP associati alla terapia con ICI.

Su un totale di 16,416,591 eventi, sono stati riscontrati 338 casi di ITP secondari alla terapia con ICI, tra cui atezolizumab (n= 27), durvalumab (n=17), nivolumab (n=160) e pembrolizumab (n=125); 46 casi erano secondari all'uso di nivolumab in associazione a ipilimumab (29%). L'età media dei pazienti era 68 anni (range 26-90), con una diagnosi di carcinoma polmonare, melanoma, carcinoma del tratto genitourinario. Il 21% dei casi ha posto il paziente in pericolo di vita (70 casi), il 58% (197 casi) ne ha determinato l'ospedalizzazione e il 19% (64 casi) il decesso. Dal confronto con i dati di letteratura, la percentuale di casi ad esito fatale è risultata più elevata (19% versus 9%), probabilmente per un bias di pubblicazione.

Il tempo medio tra l'inizio del trattamento e l'insorgenza dell'evento era pari a 44 giorni (range 1-1368). Tra i pazienti per i quali l'informazione era nota, il 65% (128 casi) ha presentato un miglioramento della reazione alla sospensione del farmaco.

L'analisi di sensibilità ha evidenziato un'associazione statisticamente significativa tra ITP e trattamento con ICI per tutti i principi attivi. Per quanto riguarda il confronto con oxaliplatino (ROR 6.79, 95% CI 5.33-8.64), è stato rilevato un incremento di ITP per nivolumab (ROR 1.44, 95 % CI 1.08–1.91) e pembrolizumab (ROR 1.87, 95 % CI 1.39–2.53), in linea con quanto riscontrato in letteratura, probabilmente a causa del più lungo periodo di utilizzo di questi principi attivi rispetto agli altri ICI.

Sebbene lo studio presenti delle limitazioni dovute al database utilizzato, quali variabili di confondimento, o la presenza di bias, i risultati ottenuti mostrano un segnale significativo tra ITP in seguito a terapia con ICI. L'insorgenza di ITP dovrebbe essere attentamente monitorata e gestita da parte dei clinici, anche tenuto conto della possibile gravità della reazione potenzialmente fatale.

Drug-Related Adverse Reactions in Pediatric Inflammatory Bowel Disease

Ana Losa, Rita Gomes, Francisco Ribeiro Mourão, Sandra Soares Cardoso, Paula Manuel Vieira, Mário Rui Correia, Helena Moreira Silva, Gisela Silva, Marta Tavares, Ermelinda Santos Silva and Rosa Lima

The Journal of Clinical Pharmacology 2024, 64(1) 103–110

Le malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), tra cui la colite ulcerosa (UC), il morbo di Crohn (CD), ma anche le non classificate (U-IBD), sono patologie infiammatorie croniche, ad eziologia multifattoriale (predisposizione genetica, alterazioni del microbiota intestinale, fattori ambientali). L'approccio terapeutico sfrutta diverse classi farmacologiche, con l'obiettivo di indurre una remissione a lungo termine. La terapia deve essere individualizzata, considerando anche la possibile insorgenza di reazioni avverse (*adverse drug reaction*, ADR). Nonostante l'incremento di queste patologie e l'ampio utilizzo di questi farmaci, la conoscenza sul profilo di sicurezza non è ancora completamente chiarita, specialmente in ambito pediatrico.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la prevalenza di ADR associate all'utilizzo di farmaci per IBD nella popolazione pediatrica. Lo studio, osservazionale retrospettivo condotto dal 2010 al 2022, ha incluso 99 pazienti (62.6% maschi), con un'età media di 13 anni (range 11-15 anni), per lo più affetti da CD (69.7%; UC 21.2% e U-IBD 9.1%). Le terapie farmacologiche maggiormente prescritte comprendevano immunomodulatori (75.8%) e anticorpi monoclonali tra cui infliximab (47.5%) ed adalimumab (14.1%).

L'incidenza di ADR è stata del 16.2%. Nel periodo di follow-up medio di 31 mesi (range 11-51 mesi), sono state riscontrate 16 reazioni in 14 pazienti (14,1%), per lo più da azatioprina (n=12, 75%), 2 da mesalazina, 1 da infliximab e 1 da adalimumab.

L'evento più comune è stato l'epatite (n = 5, 31%), seguito dalla pancreatite (n = 4, 25%). L'azatioprina ha causato epatiti, pancreatiti, mielosoppressione, disturbi gastrointestinali e nefrotossicità. La mesalazina ha determinato epatite colestatica e neutropenia severa.

Due pazienti trattati con farmaci biologici hanno manifestato ADR cutanee, in particolare psoriasi associata al trattamento con infliximab ed eczema palpebrale dopo trattamento con adalimumab. La maggior parte delle ADR erano di grado lieve-moderato e non hanno richiesto specifici trattamenti; solo in 4 casi è stato necessario il ricovero ospedaliero (nel caso di pancreatite associata ad azatioprina e di disturbi gastrointestinali ad aminosalicilati).

La sospensione del trattamento è stata necessaria in tutti i casi tranne uno. L'analisi ha riscontrato una correlazione positiva tra il numero dei farmaci prescritti e l'insorgenza di ADR ($P = 0.044$). L'incidenza di ADR riscontrate è in linea con quanto riportato nei precedenti studi.

I risultati dello studio mostrano come l'insorgenza di ADR non sia comune nei pazienti pediatrici affetti da IBD e che per lo più si tratta di eventi transitori. Ulteriori studi su larga scala e a lungo termine potrebbero rafforzare le evidenze ad oggi note e migliorare la gestione dei pazienti pediatrici affetti da queste patologie.

Pharmacovigilance of unlicensed cannabidiol in European countries

Calapai F, Esposito E, Ammendolia I, Mannucci C, Calapai G, Currò M, Cardia L, Chinou I.

Phytotherapy Research. 2024;38:74–81

Il cannabidiolo (CBD) è un agente multi-target che possiede proprietà antinfiammatorie e antiossidanti, che ha dimostrato un possibile impiego in diversi disturbi infiammatori, negli stati dolorosi, nell'ansia e nei disturbi del sonno. Un prodotto altamente purificato a base di CBD è stato commercializzato in Europa e in altri paesi, approvato per il trattamento di forme di epilessia in pazienti a partire dai 2 anni di età.

Sebbene in generale venga considerato come un prodotto a basso rischio, sono disponibili ridotte evidenze riguardo al profilo di sicurezza e tollerabilità del CBD.

Uno studio recente ha valutato le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse (ADR) associate all'uso del farmaco a base di CBD, suggerendo di porre attenzione alle potenziali interazioni o ad altri possibili effetti negativi nei pazienti epilettici. I prodotti a base di CBD non autorizzati come farmaci vengono utilizzati per diverse indicazioni, quali terapia del dolore, ansia, disturbi del sonno.

Considerata la mancanza di dati, l'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare le segnalazioni di sospette ADR associate al trattamento con prodotti a base di CBD non autorizzati presenti su EudraVigilance dal gennaio 2017 (data della prima segnalazione da CBD presente nel database) al dicembre 2022, con un focus sulle ADR gravi. I dati sono stati analizzati secondo età, sesso, reazioni avverse, indicazioni d'uso e farmaci concomitanti.

Le ADR gravi sono state il 18,9% di tutti gli eventi avversi al CBD, riscontrate più frequentemente negli adulti e, in misura minore, nei bambini (3-11 anni). Per quanto riguarda il sesso, le segnalazioni di sospette ADR gravi sono state riscontrate più frequentemente negli uomini (58,8%) rispetto alle donne.

Nel 38,8% dei casi il CBD è stato utilizzato per il trattamento dell'epilessia, mentre gli effetti avversi più frequenti sono stati disturbi mentali, disturbi epatici e aggravamento dell'epilessia preesistente.

I farmaci e le sostanze concomitanti più frequentemente associati al CBD sono stati il clobazam e l'acido valproico, seguiti dalla cannabis.

In conclusione, i risultati ottenuti in questo studio suggeriscono precauzioni e una sorveglianza adeguata degli effetti avversi quando si utilizzano prodotti a base di CBD non autorizzati, in particolare in caso di associazione con altri medicinali o sostanze.

Safety analysis of Oseltamivir and Baloxavir Marboxil after market approval: a pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system

Li Y, Wang X, Liao Y, Zeng Y, Lin W, Zhuang W.

BMC Infect Dis. 2024 May 9;24(1):446

Un trattamento precoce con antivirali è raccomandato in caso di influenza sospetta o confermata. Nello specifico, nei pazienti ospedalizzati il baloxavir marboxil ha dimostrato di ridurre la mortalità e i giorni di degenza rispetto a oseltamivir. Inoltre, l'incidenza di eventi avversi (AE) è risultata significativamente minore con baloxavir marboxil rispetto a oseltamivir. Tuttavia, non sono disponibili studi di confronto sulla sicurezza dei due farmaci utilizzati in un ampio campione di pazienti nella pratica clinica.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare i profili di sicurezza post-marketing di baloxavir marboxil e oseltamivir, utilizzando i dati del sistema di segnalazione degli eventi avversi della FDA (FAERS) raccolti dal 2004 al 2022.

Sono stati identificati 15.104 casi legati all'uso di oseltamivir e 1.594 casi legati all'uso di baloxavir marboxil, con 242 e 55 possibili segnali di sicurezza, rispettivamente.

In generale, il numero di report e i ROR erano simili in maschi e femmine per entrambi i farmaci. Gli eventi con rischio più elevato associati all'uso di oseltamivir sono stati appendicite [ROR 459.53 (340.88 - 619.47)], acne infantile [ROR 368.65 (118.89 - 1143.09)], neuroretinopatia maculare acuta [ROR 294.92 (97.88 - 888.64)], proctite [ROR 245.74 (101.47 - 595.31)] e porpora senile [ROR 154.02 (81.96 - 289.43)]. Tra gli eventi avversi designati (DME) associati ad oseltamivir sono stati individuati epatite fulminante [ROR 12.12 (8.30-17.72), n=27], fibrillazione ventricolare [ROR 7.68 (6.01-9,83), n=64], necrolisi epidermica tossica [ROR 7.21 (5.74-9.05), n=75], eritema multiforme [ROR 5.67 (4.14-7.77), n=39], sindrome di Stevens-Johnson [ROR 5.36 (4.36-6.59), n=90].

Gli eventi con rischio più elevato associati all'uso di baloxavir marboxil sono stati delirium febbrile, convulsioni febbrili, colite ischemica, eritema multiforme, e polmonite batterica [ROR (95% CI) 1698.97 (734.33-3930.81), 123.76 (51.02-300.19), 49.52 (29.23-83.88), 36.22 (21.39-61.32), e 26.21 (15.49- 44.35), rispettivamente]. Tra i DME troviamo eritema multiforme, rabdomiolisi, shock anafilattico, reazione allergica, and sindrome di Stevens-Johnson [ROR (95% CI) 36.22 (21.39-61.32), n=14; 15.50 (10.53-22.80), n=26; 15.14 (9.52-24.08), n=18; 12.87 (9.22-17.96), n=35, e 3.86 (1.24-11.97), n=3, rispettivamente].

I risultati dello studio forniscono indicazioni utili agli operatori sanitari sui profili di sicurezza di questi trattamenti antinfluenzali. Nello specifico, questi dati sottolineano l'importanza del monitoraggio dell'epatite fulminante durante il trattamento con oseltamivir, soprattutto nei pazienti con patologie epatiche, mentre baloxavir marboxil rappresenta una potenziale alternativa per questi pazienti a rischio, avendo dimostrato una minore tossicità epatica. Durante il trattamento con quest'ultimo, tuttavia, è raccomandato prestare particolare attenzione all'insorgenza di rabdomiolisi.

Risk and Time-to-Onset of Acute Kidney Injury With Vancomycin Plus Piperacillin-tazobactam Combination: Analysis Using JADER

Ide N, Sako KI, Takigawa M, Tanaka H.

In Vivo. 2024 May-Jun;38(3):1436-1442

I dati di farmacovigilanza e gli studi clinici hanno identificato un rischio di danno renale acuto (*Acute Kidney Injury*, AKI) associato alla somministrazione concomitante di vancomicina e piperacillina-tazobactam, superiore rispetto al rischio determinato dall'uso di altre combinazioni anti-*Pseudomonas*. Tuttavia, nessuno studio di farmacovigilanza ha valutato il tempo di insorgenza e gli esiti correlati a questa interazione.

Pertanto, questo studio ha valutato l'incidenza, il tempo di insorgenza e gli *outcome* dell'AKI nei pazienti trattati con vancomicina per via endovenosa e piperacillina-tazobactam o altri antibiotici anti-*Pseudomonas*.

Sono stati utilizzati i dati del database *Japanese Adverse Drug Event Report* (JADER) raccolti da aprile 2004 a novembre 2022, calcolando i *reporting odds ratio* (ROR), il tempo di insorgenza e gli esiti dell'AKI a seguito della somministrazione endovenosa di vancomicina in associazione a piperacillina-tazobactam, in monoterapia o con altri antibiotici anti-*Pseudomonas*.

Sono state individuate 4.471 segnalazioni legate al trattamento con vancomicina per via endovenosa, tra cui 517 segnalazioni di AKI, con un ROR di 2,58 (2,06-3,24) nei casi di co-somministrazione di vancomicina e piperacillina-tazobactam. Il tempo mediano di insorgenza di AKI è stato di 6 giorni (range 3-10,3), con un rischio crescente nel tempo. Per quanto riguarda l'esito, non vi è stata alcuna differenza significativa tra tutti i regimi di vancomicina e la combinazione con piperacillina-tazobactam.

In conclusione, l'uso concomitante di vancomicina e piperacillina-tazobactam per via endovenosa può aumentare l'incidenza di AKI rispetto ad altre combinazioni, ma non influire sull'esito. Questa combinazione non deve necessariamente essere evitata, ma l'uso prolungato non è consigliabile.