

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](mailto:farmacovigilanza@policlinico.unict.it)

### In questo numero...

- *Characteristics and outcomes of gemcitabine-associated pulmonary hypertension*..... 2
- *Pharmacovigilance study of BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: a safety analysis of the FDA adverse event reporting system*..... 3
- *A pharmacovigilance study on antibody-drug conjugate (ADC)-related neurotoxicity based on the FDA adverse event reporting system (FAERS)*... 5
- *Tacrolimus Related Acute Pancreatitis: An Observational, Retrospective, Pharmacovigilance Study*..... 7
- *Safety of Biological Therapies for Severe Asthma: An Analysis of Suspected Adverse Reactions Reported in the WHO Pharmacovigilance Database*..... 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)

Salvatore Spoto (Borsista)  
Umberto Signorelli (Specializzando)  
Giorgia Loreto (Borsista)  
Giulia Spinelli (Borsista)



### *Characteristics and outcomes of gemcitabine-associated pulmonary hypertension*

*Mouillot P, Favrolt N, Khouri C, Grandvullemin A, Chaumais MC, Schenese D, Seferian A, Jais X, Savale L, Beltramo G, Sitbon O, Cracowski JL, Humbert M, Georges M, Bonniaud P, Montani D.*

*ERJ Open Res. 2024 May*

Nonostante la nota tossicità cardiaca e polmonare, raramente la gemcitabina è stata associata ad ipertensione polmonare (PH) e il meccanismo sottostante rimane tuttora poco chiaro.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'associazione tra gemcitabina e PH, identificando i casi confermati da cateterismo cardiaco destro nei pazienti trattati con il farmaco analizzando i dati del Registro francese PH tra gennaio 2007 e dicembre 2022. L'eziologia, le caratteristiche cliniche, funzionali, radiologiche ed emodinamiche della PH sono state esaminate al basale e durante il *follow-up*. È stata condotta, inoltre, una analisi di disproporzionalità utilizzando il database di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

In particolare, nove dei casi di ipertensione arteriosa polmonare identificati risultavano del tipo indotta (in otto pazienti) o esacerbata (in un paziente) dalla gemcitabina. I pazienti presentavano una grave PH precapillare, con una pressione arteriosa polmonare media di 40 (range 26-47) mmHg, un indice cardiaco di 2,4 (1,6-3,9) L/min/m<sup>2</sup> e una resistenza vascolare polmonare di 6,3 (3,1-12,6) unità di Wood. Il tempo mediano dall'inizio della gemcitabina all'insorgenza della PH è stato di 7 (4-50) mesi, con i pazienti che hanno ricevuto una mediana di 16 (6-24) iniezioni di gemcitabina. Sei pazienti hanno mostrato un miglioramento clinico alla sospensione della gemcitabina. Nel database di farmacovigilanza dell'OMS, hanno identificato un segnale significativo con 109 casi che riportavano almeno un evento avverso correlato alla PH con gemcitabina.

Sia i dati clinici che quelli di farmacovigilanza hanno confermato un'associazione significativa tra l'uso di gemcitabina e l'insorgenza o peggioramento della PH precapillare. Il miglioramento osservato dopo l'interruzione del trattamento sottolinea di fatto l'importanza dello screening della PH nei pazienti esposti alla gemcitabina che presentano dispnea di origine sconosciuta.

## *Pharmacovigilance study of BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: a safety analysis of the FDA adverse event reporting system*

Zhao D, Long X, Wang J.

*Pharmacol Toxicol.* 2024 Feb

I farmaci inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) sono farmaci che agiscono su enzimi coinvolti nella replicazione e sopravvivenza cellulare. Tra questi, quelli diretti contro la chinasi codificata dal gene alterato BCR-ABL1, sono utilizzati nel trattamento non solo della Leucemia Mieloide Cronica (CML), ma anche di altre patologie oncologiche come la Leucemia Linfoblastica Acuta (ALL) ed il tumore gastrointestinale stromale (GIST). Sebbene abbiano significativamente migliorato la sopravvivenza dei pazienti, le conoscenze sul profilo di sicurezza derivano principalmente dagli studi clinici, i quali riflettono poco la pratica clinica.

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare il profilo di sicurezza di questi farmaci, mediante l'utilizzo del database *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS), dalla data di immissione sul mercato alla fine del 2022. È stata effettuata un'analisi di disproporzionalità per calcolare il proportional reporting ratio (PRR) ed il reporting odds ratio (ROR).

In totale sono state individuate 39.746, 17.351, 19.633, 3.978 e 5.281 segnalazioni da imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, e ponatinib, rispettivamente, in particolare in pazienti di sesso maschile, con età media di 60 anni.

Inoltre, sono stati registrati 3.080 segnali significativi, nello specifico, 1.058 per il principio attivo imatinib, 813 per nilotinib, 232 per dasatinib, 186 per bosutinib e 791 per ponatinib. Alcuni segnali differiscono tra i componenti della classe. Imatinib è associato principalmente a resistenza al farmaco (PRR= 18.524, ROR= 18.875), tumore secondario (PRR= 42.622, ROR= 43.229) e progressione di neoplasia (PRR= 8.263, ROR= 8.512), così come bosutinib (PRR= 27.086, ROR= 27.459) (PRR= 27.616, ROR= 29.144). Nilotinib ha mostrato principalmente aterosclerosi (PRR= 54.604, ROR= 55.738), allungamento del tratto QT (PRR= 20.873, ROR= 21.613) e versamento pleurico (PRR= 8.255, ROR= 8.407), riportato anche per dasatinib (PRR= 33.563, ROR= 36.338) e bosutinib (PRR= 11.737, ROR= 12.018), epatotossicità (PRR= 23.35, ROR= 23.892) ed edema polmonare (PRR= 13.71, ROR= 14.033). Infine, per ponatinib i segnali più evidenti sono stati associati a secchezza cutanea (PRR= 19.227, ROR= 20.299), progressione di neoplasia (PRR= 18.667, ROR= 19.342) e trombocitopenia (PRR= 10.096, ROR= 10.515).

Per quanto riguarda la gravità, la sepsi è stato l'evento più grave per imatinib (92.68%), l'anemia per nilotinib (65.90%), il versamento pericardico per dasatinib (52.21%), la disidratazione per bosutinib (59.65%) e la polmonite per ponatinib (91.28%).

Inoltre, sono state riscontrati i seguenti nuovi segnali: paralisi del trigemino (PRR = 70.800, ROR = 96.988), eritrocianosi (PRR = 69.227, ROR = 94.045), necrosi del midollo osseo (PRR = 52.237, ROR = 65.189) per imatinib; incremento della pressione sistolica ventricolare (PRR= 58.444, ROR= 65.949), occlusione veno-epatica (PRR= 27.836, ROR= 29.397) per dasatinib; pleuropericardite (PRR= 81.172, ROR= 84.970) per bosutinib; ittiosi iatrogena (PRR= 271.669, ROR= 353.151) per ponatinib.

I risultati di questo studio mostrano differenti profili di sicurezza tra i TKI BCR-ABL1, con possibili implicazioni per la pratica clinica e il monitoraggio dei pazienti in trattamento, al fine di ridurre il rischio di insorgenza di eventi avversi nel caso di utilizzo di questi farmaci.

## *A pharmacovigilance study on antibody-drug conjugate (ADC)-related neurotoxicity based on the FDA adverse event reporting system (FAERS)*

*Tang L, Sun C, Liu W, Wu H, Ding C.*

*Front Pharmacol. 2024 Feb*

Gli anticorpi farmaco-coniugati (*antibody-drug conjugates-ADC*) sfruttano l'elevata specificità degli anticorpi monoclonali per veicolare tossine nelle cellule target e vengono impiegati nel trattamento di diverse neoplasie, sia ematologiche che solide. Tuttavia, presentano effetti avversi che possono essere "off-target", poiché gli antigeni verso cui sono diretti possono essere presenti anche nelle cellule sane. La tossicità di questi farmaci può coinvolgere il sistema emolinfopoietico, gastrointestinale, la cute e il sistema nervoso. Diversi studi clinici hanno evidenziato la comparsa di eventi avversi neurologici, sia a livello centrale che periferico, anche se mancano dati derivanti dalla pratica clinica.

L'obiettivo di questo studio, quindi, è stato quello di valutare la neurotossicità degli anticorpi farmaco-coniugati utilizzando il database *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)*, dall'inizio del 2004 alla fine del 2022. Sono state analizzate le caratteristiche cliniche delle reazioni avverse neurologiche e, tramite *reporting odds ratio (ROR)* e *proportional reporting ratio (PRR)*, è stata stabilita la potenziale associazione nell'analisi di disproporzionalità.

Nel periodo di riferimento, sono stati segnalati 562 casi di eventi avversi neurologici associati ad ADC, su pazienti di età media pari a 65 anni, trattati con brentuximab vedotin, enfortumab vedotin, polatuzumab vedotin, trastuzumab emtansine, gemtuzumab ozogamicin, inotuzumab ozogamicin, e trastuzumab deruxtecan. Considerando la molecola coniugata, gli inibitori della polimerizzazione dei microtubuli, presenti in brentuximab vedotin, enfortumab vedotin, polatuzumab vedotin, e trastuzumab emtansine sono stati maggiormente associati a neurotossicità. Le reazioni avverse associate a brentuximab vedotin e gemtuzumab hanno presentato un outcome grave. Le reazioni avverse più comuni sono state neuropatia periferica [ROR (95% CI) = 16.98 (14.94–19.30), PRR (95% CI) = 16.0 (14.21–18.09)], emorragia cerebrale [ROR (95% CI) = 9.45 (7.01–12.73), PRR (95% CI) = 9.32 (6.95–12.50)], neuropatia periferica sensoriale [ROR (95% CI) = 47.87 (33.13–69.19), PRR (95% CI) = 47.43 (32.93–68.30)], polineuropatia [ROR (95% CI) = 26.01 (18.61–36.33), PRR (95% CI) = 25.75 (18.50–35.86)], encefalopatia [ROR (95% CI) = 5.16 (3.32–8.01), PRR (95% CI) = 5.14 (3.32–7.96)], leucoencefalopatia multifocale progressiva [ROR (95% CI) = 22.67 (14.05–36.58), PRR (95% CI) = 22.52 (14.01–36.21)], alterazione del senso del gusto [ROR (95% CI) = 26.09 (15.92–42.76), PRR (95% CI) = 25.78 (15.83–42.00)] e sindrome di

Guillain-barrè [ROR (95% CI) = 17.844 (10.11–31.51), PRR (95% CI) = 17.79 (10.09–31.35)].

Da notare come il tasso di mortalità associato a queste reazioni è stato relativamente elevato.

Considerato che alcuni ADC sono stati autorizzati recentemente, con il loro maggior utilizzo si potrà delineare meglio il profilo di sicurezza di questi farmaci, combinando anche i dati derivanti da altri database.

In conclusione, lo studio ha evidenziato un'associazione tra l'uso di ADC e eventi neurologici, anche gravi. Pertanto, gli operatori sanitari dovrebbero tenere in considerazione l'eventuale insorgenza di neuro-tossicità in pazienti trattati con questi medicinali, al fine di attuare le misure preventive e terapeutiche adeguate. Ulteriori studi sono necessari per stabilire il potenziale meccanismo e prevenire la tossicità neurologica indotta da ADC.

### *Tacrolimus Related Acute Pancreatitis: An Observational, Retrospective, Pharmacovigilance Study*

Yang H, An Z, Zhao Y, Lu H.

*Clin Ther.* 2024 May

La pancreatite acuta farmaco-indotta è un evento raro, generalmente immuno-mediato, associato a oltre 500 medicinali, come tetracicline, isoniazide, macrolidi, metronidazolo e ACE-inibitori.

Recenti *case-report* hanno attirato l'attenzione sulla comparsa di pancreatite acuta, una complicanza potenzialmente pericolosa per la vita, nei pazienti in terapia con tacrolimus, inibitore della calcineurina ampiamente utilizzato come immunosoppressore grazie ai suoi effetti sulle risposte immunitarie cellulo-mediate e umorali. Pochi dati sono al momento disponibili in merito al potenziale ruolo del tacrolimus nell'induzione di pancreatite acuta.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il rischio di pancreatite acuta associata agli inibitori della calcineurina (CNI), con particolare attenzione al tacrolimus, utilizzando i dati del database *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS) raccolti fino al terzo trimestre del 2023. La valutazione dell'associazione tra CNI e pancreatite acuta è stata effettuata utilizzando l'*Information Component* (IC) e il *Reporting Odds Ratio* (ROR). L'analisi di regressione logistica è stata impiegata per chiarire i fattori associati con esito fatale.

Nel periodo di riferimento, sono stati identificati 221 casi di pancreatite acuta legati ai CNI, con un tasso di mortalità del 31,67% (70/221 casi) e un'associazione significativa (ROR 1,82 [1,60-2,08], IC 0,85 [3,66-3,92]). Il tasso di mortalità è stato del 31,67% e l'analisi di regressione logistica ha indicato che l'età più giovane agisce come fattore protettivo per la morte secondaria a questo evento (OR 0,943, 95% CI 0,915-0,972, P = 0,000).

Confrontando tacrolimus e ciclosporina, il segnale per il tacrolimus sembrava essere più elevato. Un'ulteriore analisi ha rivelato che, ad eccezione dei pazienti di età pari o superiore a 60 anni, il segnale per il tacrolimus è rimasto stabile. L'età mediana dei soggetti colpiti da pancreatite acuta indotta da tacrolimus era di 43 anni, con una prevalenza di pazienti maschi. Al contrario, il segnale per la ciclosporina era instabile e limitato al gruppo dei pazienti maschi ed ai soggetti di età inferiore ai 20 anni.

Dai risultati di questo studio emerge un'associazione tra l'uso di CNI e l'insorgenza di pancreatite acuta, rispetto agli altri farmaci riportati nel database, in particolare per il tacrolimus.

Il meccanismo alla base non è ancora stato chiarito, ma potrebbe essere legato a reazioni immunologiche, al metabolismo cellulare e infezioni locali o sistemiche.

Data la diffusione dell'uso del farmaco, è fondamentale che gli operatori sanitari siano vigili e informati sulla potenziale associazione con l'insorgenza di pancreatite acuta, al fine di poter intervenire tempestivamente interrompendo il trattamento.

Sono comunque necessarie ulteriori approfondimenti per convalidare e quantificare il rischio di pancreatite acuta indotta da tacrolimus.

## *Safety of Biological Therapies for Severe Asthma: An Analysis of Suspected Adverse Reactions Reported in the WHO Pharmacovigilance Database*

Cutroneo PM, Arzenton E, Furci F, Scapini F, Bulzomì M, Luxi N, Caminati M, Senna G, Moretti U, Trifirò G.

BioDrugs. 2024 May

I farmaci biologici per l'asma grave, mirati a fasi specifiche dell'infiammazione immunitaria delle cellule T-helper 2 (Th2), rappresentano un'opzione terapeutica per la gestione dell'asma, in particolare per le forme gravi non controllate. Fino all'agosto 2022, cinque farmaci biologici risultavano approvati per il fenotipo dell'asma di tipo 2: anticorpi monoclonali anti-IgE (omalizumab), anti-IL5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) e anti-IL4 (dupilumab). Questi farmaci sono generalmente ben tollerati, sebbene le informazioni sulla sicurezza a lungo termine siano limitate e alcuni eventi avversi non siano stati ancora completamente caratterizzati.

Lo scopo dello studio è quello di fornire una panoramica sui dati di sicurezza dei farmaci biologici per l'asma grave utilizzando Vigibase, il database di farmacovigilanza globale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Complessivamente, al 31 agosto 2022 sono stati raccolti su Vigibase 31.724.381 di casi (*individual case safety report*, ICSR), di cui 167.282 (0,5%) correlati ai farmaci in studio; le rimanenti segnalazioni sono state considerate come Gruppo di Riferimento 1 (RG1). Stratificando tutti gli ICSR correlati ai biologici per indicazione terapeutica, circa il 29,4% (n = 48.440) riguardava l'asma; omalizumab è stato indicato principalmente come farmaco sospetto (n = 20.501), seguito da dupilumab, mepolizumab, benralizumab e reslizumab. La maggior parte degli ICSR sull'asma riguardava i pazienti adulti (57%) e donne (64,1%). I farmaci biologici per l'asma hanno mostrato una frequenza più elevata di segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) gravi rispetto al RG1 (41,3% vs 32,3%). Le sospette ADR più segnalate includevano asma, dispnea, problemi nell'uso del prodotto, inefficacia del farmaco, tosse, mal di testa, affaticamento e respiro sibilante. Diversi eventi avversi non noti o meno documentati sono stati associati ai farmaci biologici per l'asma, come tumori maligni, embolia polmonare e trombosi venosa profonda ad omalizumab, alopecia e lichen planus a dupilumab, alopecia e infezioni da herpes a mepolizumab, alopecia, herpes zoster e granulomatosi eosinofila con poliangiote a benralizumab, alopecia a reslizumab.

I risultati di questo studio confermano gli effetti avversi ben noti quali disturbi generali, reazioni nel sito di iniezione, nasofaringite, mal di testa e ipersensibilità, inoltre, l'analisi dei segnali suggerisce una possibile associazione con tumori maligni, effetti sul sistema cardiovascolare, alopecia e condizioni autoimmuni, che richiedono ulteriori valutazioni e indagini.