

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 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...

Novità dalla letteratura

- Safety assessment of Tafamidis: a real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system (FAERS) events.....3
- Risks Associated with the Use of Intranasal Corticosteroids: An Analysis of Adverse Reactions Reported to EudraVigilance.....4
- Cancer chemotherapy in pregnancy and adverse pediatric outcomes: a population-based cohort study.....6

Novità dalle Autorità Regolatorie

- Il PRAC avvia una revisione dei medicinali a base di semaglutide per il rischio di insorgenza di una rara patologia oculare.....8

Andamento della segnalazioni

- Aggiornamento gennaio 2025.....9
- Andamento segnalazioni 2024 versus 2023.....10

Newsletter mensile di Farmacovigilanza

<https://www.policlinicorodolicosanmarco.it/professionista/centro-di-farmacovigilanza/bollettini-di-farmacovigilanza/>

Direttore responsabile

Filippo Drago

Direttore P.I. di Farmacologia Clinica/Centro Regionale di Farmacovigilanza,
AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco", Catania

Redazione

Lucia Gozzo

Dirigente Medico Centro Regionale di Farmacovigilanza,
AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco", Catania

Laura Longo

Dirigente Farmacista Centro Regionale di Farmacovigilanza,
AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco", Catania

Daniela C. Vitale

Dirigente Farmacista Centro Regionale di Farmacovigilanza,
AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco", Catania

Hanno contribuito a questo numero:

Rosy Roscica

Borsista Centro Regionale di Farmacovigilanza,
AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco", Catania

Umberto Signorelli

Specializzando Centro Regionale di Farmacovigilanza,
AOU Policlinico "G. Rodolico – San Marco", Catania

G
E
N
N
A
I
O

2
0
2
5

Novità dalla letteratura

Safety assessment of Tafamidis: a real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system (FAERS) events

Yidan Li, Shengzhu Sun, Hongyun Wu, Leiyong Zhao, Wei Peng

BMC Pharmacol Toxicol, 2024 Sep

L'amiloidosi da transtiretina (ATTR) è una malattia sistemica causata dal ripiegamento errato della transtiretina (TTR), che ne determina l'instabilità e il deposito.

Tafamidis, ha rappresentato un significativo passo avanti nel trattamento di tale patologia, considerato che prima del suo sviluppo le principali terapie disponibili per l'ATTR erano il trapianto di fegato e/o cuore o la terapia sintomatica. Tuttavia, i dati di sicurezza provenienti dall'uso nella pratica clinica sono scarsi.

In questo studio è stata condotta un'analisi retrospettiva degli eventi avversi (AE) associati all'uso di tafamidis utilizzando i dati riportati nel database FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) tra maggio 2019 e dicembre 2023. I dati sono stati analizzati utilizzando il *reporting odds ratio* (ROR), il *proportional reporting ratio* (PRR), il *multi-item gamma Poisson shrinker* (MGPS) e la *Bayesian confidence propagation neural network* (BCPNN).

Nel periodo di riferimento sono state identificate 8.532 segnalazioni di reazioni avverse correlate all'uso di tafamidis, con incremento nel tempo (446 nel 2019, 3.442 nel 2023), per lo più in soggetti maschi (72,95% versus 17,80%) e di 65-85 anni (58,97%). Per quanto riguarda le reazioni gravi, il decesso è stato l'evento più frequente (n=2.922, 28,37%), seguito da ospedalizzazione (n=1.806, 17,53%). Tra gli AE con una correlazione significativa troviamo disturbi cardiaci (n=2.636, ROR 6.81, PRR 6.11, IC 2.60, EBGM 6.08) e disturbi dell'orecchio e del labirinto (n=402, ROR 4.50, PRR 4.44, IC 2.15, EBGM 4.42). La nostra analisi ha permesso di identificare nuove reazioni avverse, tra cui ipoacusia (n=319, ROR 15.90, PRR 15.68, IC 3.95, EBGM 15.46), sordità (n=39, ROR 4.17, PRR 4.16, IC 2.05, EBGM 4.15), ipertensione essenziale (n=31, ROR 41.95, PRR 41.90, IC 5.33, EBGM 40.26), dislipidemia (n=29, ROR 13.29, PRR 13.28, IC 3.71, EBGM 13.12). La mediana di insorgenza delle reazioni avverse è stata di 180 giorni (*range* 51-419 giorni), con un picco nel primo mese.

In conclusione, questo studio fornisce dati importanti sulla sicurezza di tafamidis, sottolineando l'importanza di un monitoraggio attento dei pazienti per quanto riguarda la funzione uditiva. Inoltre, si auspica che in futuro vengano condotti ulteriori studi per comprendere il meccanismo alla base dell'insorgenza di reazioni avverse come l'ipertensione e la dislipidemia.

Risks Associated with the Use of Intranasal Corticosteroids: An Analysis of Adverse Reactions Reported to EudraVigilance

Martins L, Silvestre S, Monteiro C.

Healthcare (Basel). 2024 Sep 25

I corticosteroidi intranasali (INCS) sono utilizzati come terapia primaria o come farmaci adiuvanti per diverse condizioni infiammatorie della cavità nasale, inclusi la sinusite cronica e la rinite allergica. Il vantaggio della somministrazione topica è la riduzione dell'esposizione sistemica, con minor rischio di effetti avversi, come diabete mellito e sintomi depressivi, che si possono presentare in particolare nell'uso prolungato. Gli eventi secondari all'uso di INCS sono, infatti, per lo più limitati alla mucosa nasale, anche se in alcuni casi è possibile l'insorgenza di eventi sistemici.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare le reazioni avverse (ADR) associate agli INCS autorizzati in Europa, in particolare beclometasone, budesonide, flunisolide, fluticasone, mometasone e triamcinolone.

È stata condotta un'analisi retrospettiva dei dati provenienti dal database EudraVigilance nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2011 e il 12 giugno 2023, considerando le caratteristiche del paziente (fascia di età e sesso), la gravità e il criterio di gravità della segnalazione, l'esito e se l'ADR fosse descritta o meno nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).

Nel periodo di riferimento sono state identificate 2.641 segnalazioni, in crescita fino al 2019, quando hanno raggiunto un picco (n=342) per poi decrescere negli anni successivi.

Il gruppo di età più colpito è stato quello tra i 18 e i 64 anni con 1.447 casi segnalati, mentre il sesso più colpito è stato quello femminile con 1.518 casi. Gli INCS più segnalati sono stati mometasone e fluticasone, rispettivamente con 999 e 920 segnalazioni, seguiti da beclometasone (298 segnalazioni) e budesonide (280 segnalazioni). Nella maggior parte dei casi si trattava di eventi non gravi (n=1.441) e con risoluzione completa (1.116). Tra gli eventi gravi il più segnalato è stato classificato come 'evento clinicamente rilevante' (n=845).

Il numero totale di ADR segnalate è stato di 6.807, di cui 2.696 (39,61%) erano descritte in RCP, mentre la maggioranza (4.111, 60,39%) erano inattese. L'epistassi è stato l'evento più frequente (n=319), seguito da cefalea (n=266). Tra le ADR non descritte in RCP sono state riportate anosmia (n=107) e ageusia (n=62).

Questo studio riflette l'importanza della farmacovigilanza e del suo contributo al miglioramento del profilo di sicurezza dei farmaci. Questi risultati sottolineano la necessità di un monitoraggio continuo dei pazienti in trattamento per ridurre il rischio di ADR. Sono necessari ulteriori studi per confermare se le ADR inattese potrebbero rappresentare nuovi segnali di sicurezza.

Cancer chemotherapy in pregnancy and adverse pediatric outcomes: a population-based cohort study

Metcalfe A, Cairncross ZF, McMorris CA, Friedenreich CM, Nelson G, Bhatti P, Fell DB, Lisonkova S, Sikdar KC, Shack L, Ray JG.

J Natl Cancer Inst. 2024 Oct 30

La somministrazione di chemioterapia in gravidanza viene spesso posticipata, per evitare i possibili danni sul feto. Tuttavia, i dati sugli effetti a lungo termine e sul neurosviluppo dei bambini esposti in utero a chemioterapici sono scarsi.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'insorgenza di reazione avverse nei bambini esposti durante la gravidanza utilizzando i dati di 3 registri canadesi.

Sono stati analizzati i dati di 1.150 pazienti, di età compresa tra 18 e 50 anni, che avevano avuto tumori primari durante la gravidanza tra il 2003 e il 2017. Di queste, 142 (12,3%) erano state sottoposte a trattamento chemioterapico durante la gravidanza, in particolare nel secondo e terzo trimestre.

Analizzando la relazione tra l'esposizione alla chemioterapia e tre esiti pediatrici (morbilità/mortalità neonatale grave, disturbi neuroevolutivi e condizioni croniche complesse pediatriche), non è stata osservata alcuna associazione significativa con disturbi neuroevolutivi (Hazard Ratio aggiustato [aHR] 0,93; IC al 95% 0,71-1,22) o con condizioni croniche complesse pediatriche (PCCC, aHR 0,96; IC al 95% 0,80-1,16) nei neonati esposti rispetto a quelli non esposti.

Il tasso di morbidità e mortalità neonatali gravi è risultato significativamente più alto nel gruppo esposto alla chemioterapia rispetto a quello non esposto, rispettivamente 23% e 13% con un rapporto di rischio aggiustato [aRR] di 1,67 (IC al 95% 1,13-2,46).

La nascita prima delle 37 settimane di gestazione (aRR, 12,95; IC al 95% 5,26-29,81) e la nascita prima delle 34 settimane (aRR 11,36; IC al 95% 6,54-19,73) sono risultate entrambe significativamente associate a morbidità e mortalità neonatali gravi, ma non a disabilità o disturbi dello sviluppo neurologico o a condizioni croniche complesse.

Inoltre, le analisi hanno mostrato che la nascita prima delle 37 settimane spiegava il 100% dell'associazione osservata tra l'esposizione alla chemioterapia e il rischio di gravi morbidità e mortalità neonatali, mentre la nascita prima delle 34 settimane spiegava il 75,8% dell'associazione. I bambini esposti alla chemioterapia in utero hanno avuto un peso alla nascita inferiore e sono stati più frequentemente classificati come piccoli per l'età gestazionale.

In conclusione, la maggior parte dei bambini nati da persone con diagnosi di tumore durante la gravidanza ha presentato esiti a lungo termine favorevoli. Tuttavia, i risultati di questo studio suggeriscono che l'impatto potenzialmente negativo della chemioterapia in gravidanza è principalmente legato al parto pretermine, più che alla chemioterapia di per sé.

Infatti, il parto pretermine, spesso indotto, contribuisce in modo significativo ai tassi elevati di complicazioni neonatali.

Ulteriori studi sono necessari per comprendere meglio gli effetti dei diversi regimi chemioterapici e migliorare la gestione di queste gravidanze complesse.

Novità dalle Autorità Regolatorie

Il PRAC avvia una revisione dei medicinali a base di semaglutide per il rischio di insorgenza di una rara patologia oculare

Il *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) ha avviato una revisione dei medicinali contenenti semaglutide (ovvero Ozempic®, Rybelsus® e Wegovy®) utilizzati nel trattamento del diabete e dell'obesità.

Nello specifico, due recenti studi osservazionali hanno suggerito che l'impiego di semaglutide potrebbe determinare un aumento del rischio di neuropatia ottica (*Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy*, NAION), una rara condizione oculare che causa un ridotto flusso di sangue al nervo ottico con potenziale danno al nervo stesso fino alla perdita della vista nell'occhio interessato.

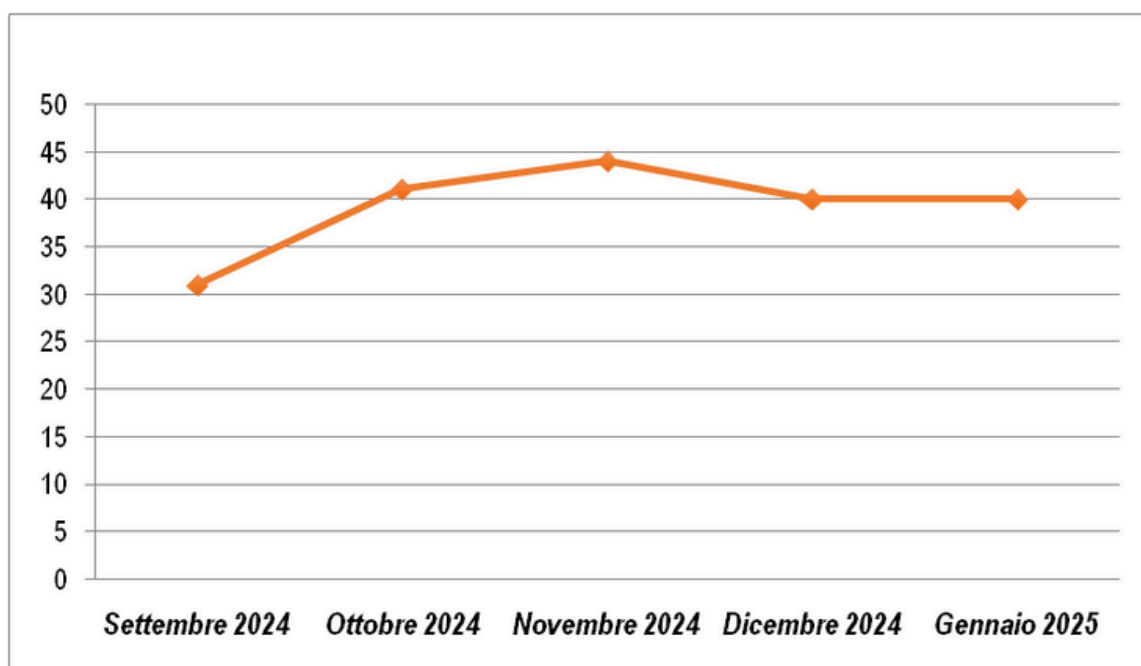
Diversamente, altri 2 recenti studi non hanno evidenziato un aumento di tale rischio. Pertanto, il PRAC, alla luce dei dati disponibili, compresi i dati provenienti da studi clinici, sorveglianza post-marketing, studi sul meccanismo d'azione e letteratura scientifica, sta effettuando una valutazione per verificare l'effettivo rischio di sviluppare NAION in pazienti in trattamento con semaglutide considerando, tra l'altro, che i pazienti con diabete di tipo 2 potrebbero già avere intrinsecamente un rischio più elevato di sviluppare questa condizione.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-13-16-january-2025>

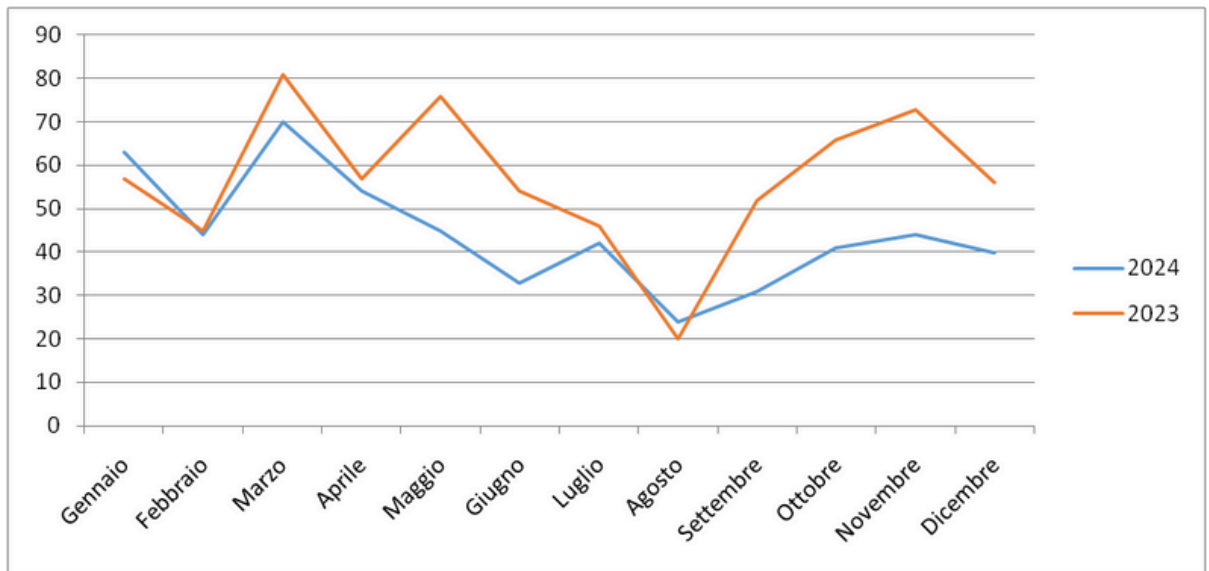
Andamento della segnalazioni

Aggiornamento gennaio 2025



Numero di segnalazioni mensili di sospette reazioni avverse inviate dagli operatori sanitari dei reparti dell'AOU Policlinico G.Rodolico-San Marco di Catania (dato al 30/01/2025).

Andamento segnalazioni 2024 versus 2023



Confronto tra le segnalazioni mensili di sospette reazioni avverse inviate dagli operatori sanitari dei reparti dell'AOU Policlinico G.Rodolico-San Marco di Catania negli anni 2023 e 2024 (dato al 31/12/2024).

In generale, dal confronto emerge una riduzione delle segnalazioni nei mesi estivi nel corso di entrambi gli anni, con un picco negativo nel mese di agosto, in linea con una possibile riduzione delle attività cliniche. Tuttavia, tale calo si è mantenuto nel 2024 anche nei mesi successivi, con una riduzione del numero di segnalazioni rispetto agli stessi mesi del 2023, che ha determinato di fatto un calo del 22% del numero di segnalazioni globali.

Saranno, pertanto, messe in atto ulteriori azioni di sensibilizzazione in materia di Farmacovigilanza.