

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

- Real-Life Data on the Safety of Pasireotide in Acromegaly: Insights from EudraVigilance.....3
- Major Adverse Cardiovascular Events Related to JAK Inhibitors: A Disproportionality Analysis Using the WHO Global Individual Case Safety Database.....5
- Evaluation of tolvaptan-associated hepatic disorder using different national pharmacovigilance databases.....6

Novità dalle Autorità Regolatorie

- L'EMA ha concluso la revisione del medicinale Mysimba® per il rischio cardiovascolare a lungo termine7
- I prodotti medicinali di terapia avanzata non regolamentati presentano gravi rischi per la salute8

Andamento delle segnalazioni

- Aggiornamento marzo 2025.....9
- Andamento segnalazioni 2025 versus 2024.....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:

Giorgia Loreto

Rosy Roscica

Umberto Signorelli

Giulia Spinelli

Adriana Tardibuono

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

M
A
R
Z
O

2
0
2
5

Novità dalla letteratura***Real-Life Data on the Safety of Pasireotide in Acromegaly: Insights from EudraVigilance***

Popa Ilie IR, Dobrea CM, Butuca A, Homorodean C, Morgovan C, Vonica-Tincu AL, Gligor FG, Chibu S, Frum A.

Pharmaceuticals (Basel). 2024 Dec 4

Pasireotide (PAS) è un analogo della somatostatina di seconda generazione già disponibile per il trattamento della malattia di Cushing, ed oggi utilizzato anche per il trattamento dell'acromegalia.

Sebbene offra significativi benefici come trattamento di seconda linea per l'acromegalia non controllata, è necessario considerare il rischio di effetti collaterali gravi quali iperglicemia e problemi gastrointestinali, questi ultimi simili a quelli riscontrati con i ligandi del recettore della somatostatina (SRL) di prima generazione. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare le reazioni avverse (adverse drug reaction, ADR) segnalate per il PAS nel database europeo EudraVigilance (EV), rispetto ad altre terapie farmacologiche consolidate per l'acromegalia.

Complessivamente, il PAS è risultato generalmente ben tollerato, determinando per lo più disturbi metabolici e lo sviluppo di calcoli epatobiliari.

Nello specifico il minor numero di *individual case safety report* (ICSR) e di ADR è stato riportato per il PAS, con 698 (4%) ICSR e 1.647 (4%) ADR, un numero più basso rispetto al pegvisomant (PEG) che ha registrato 1.765 (11%) ICSR e 4.842 (10%) ADR. Sia PAS che lanreotide (LAN) hanno presentato la più bassa percentuale di casi classificati come gravi.

Sebbene il PAS abbia determinato il minor numero di ICSR e ADR e una minore frequenza di ADR gravi, è stato associato con un maggior numero di reazioni gravi nella categoria "Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione" (inclusi eventi come l'innalzamento della glicemia o diabete) e nella categoria "Disturbi endocrini" rispetto agli altri SRL e a PEG. Inoltre, è stata riscontrata una maggiore probabilità di segnalazione di calcoli epatobiliari con PAS rispetto a octreotide (OCT) e PEG.

Si tratta di eventi attesi in considerazione degli effetti del PAS sulle isole pancreatiche e sul rilascio di incretine.

I pazienti trattati con PAS necessitano quindi di un monitoraggio regolare della glicemia e della funzionalità epatica, in particolare per i pazienti con diabete preesistente o a rischio. Valutazioni regolari sono fondamentali per la tempestiva identificazione e la gestione di queste potenziali complicanze.

Major Adverse Cardiovascular Events Related to JAK Inhibitors: A Disproportionality Analysis Using the WHO Global Individual Case Safety Database

Di Napoli R, Richez C, Scavone C, Singier A, Demorgues M, Mascolo A, Capuano A, Salvo F.

Drug Saf. 2025 Mar 23

Il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) si basa su farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD), sia convenzionali, come il metotrexato, sia biologici (bDMARD), tra cui gli inibitori del TNF- α . Più recentemente, sono stati introdotti i JAK inibitori (JAKi), che presentano un'efficacia simile ai bDMARD ma con un profilo di sicurezza ancora in fase di studio. Negli ultimi anni, la loro sicurezza, in particolare cardiovascolare (CV), ha sollevato preoccupazioni. Nel 2021 la FDA ha segnalato un possibile aumento del rischio CV e oncologico con i JAKi, mentre l'EULAR (*European Alliance of Associations for Rheumatology*) e il PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) ne hanno limitato l'uso nei pazienti ad alto rischio CV. Obiettivo di questo studio è stato quello di confrontare la frequenza di eventi cardiaci maggiori (*major adverse cardiac event*, MACE), inclusi eventi fatali, infarto del miocardio (IM) e ictus, nei pazienti trattati con JAKi rispetto agli anti-TNF α , utilizzando i dati del database VigiBase® dell'OMS.

Su un totale di 26.979.454 di report di farmacovigilanza del periodo 2011-2023, 1.410.637 erano relativi a JAKi o anti-TNF α . Tra i 18.099 casi di MACE identificati, 2.543 erano associati a JAKi e 15.556 ad anti-TNF α (ROR – *reporting odds ratio* – 1,38), con una maggiore rappresentazione di donne e anziani tra i pazienti esposti ai JAKi. L'analisi per età ha rivelato che il rischio era significativamente più alto nei pazienti di età <65 anni (ROR 1,29), mentre nei ≥ 65 anni non sono state osservate differenze.

È stata riscontrata un'associazione più marcata per l'ictus (ROR 1,62) e l'ictus non fatale (ROR 1,65). Tra i singoli JAKi, upadacitinib ha mostrato il ROR più elevato (2,28), seguito da baricitinib (1,97) e tofacitinib (1,17), mentre per filgotinib non sono state evidenziate associazioni significative. Inoltre, gli eventi cardiovascolari con JAKi si sono verificati più precocemente rispetto agli anti-TNF α (tempo mediano di insorgenza: 210 vs 690 giorni). I meccanismi alla base di questo aumento di rischio non sono ancora chiari, ma si ipotizza un effetto sul metabolismo lipidico e sulla pressione arteriosa, in particolare per tofacitinib.

In conclusione, questa analisi conferma un aumento della frequenza di MACE nei pazienti trattati con JAKi rispetto agli anti-TNF α , con un'associazione più marcata per l'ictus e un tempo di insorgenza più breve. Ulteriori studi sono necessari per garantire una gestione del rischio cardiovascolare più sicura nei pazienti con AR.

Evaluation of tolvaptan-associated hepatic disorder using different national pharmacovigilance databases

Uno T, Hosomi K, Yokoyama S.

Sci Rep. 2024 Oct 29

M
A
R
Z
O

2
0
2
5

Il tolvaptan, antagonista del recettore 2 della vasopressina, è ampiamente utilizzato per trattare la malattia renale policistica autosomica dominante, la sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico e l'edema causato da insufficienza cardiaca e cirrosi. Tuttavia, è necessario gestire in modo appropriato gli eventi avversi (AE), che includono sete, ipernatriemia, stipsi e poliuria. Inoltre, di recente è emersa una possibile associazione con l'insorgenza di danno epatico, evento raro, ma potenzialmente letale.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la gravità, il tempo di insorgenza e l'*outcome* dei disturbi epatici da tolvaptan sulla base dell'età e del sesso, utilizzando i dati dei database *Japanese Adverse Drug Event Report database* (JADER) e *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FAERS) del periodo compreso tra aprile 2004 e marzo 2022.

Il FAERS conteneva 42.580 reazioni avverse epatiche non gravi (ROR 6.78, 95% CI 6.01–7.65) e 46,489 gravi (ROR 4.93, 95% CI 4.33–5.61) da tolvaptan, mentre il JADER includeva un totale di 19.041 reazioni avverse epatiche non gravi (ROR 4.27, 95% CI 3.68–4.95) e 14.106 gravi (ROR 4.21, 95% CI 3.57–4.97). I pazienti di età < 20 anni rappresentavano meno dell'1% di tutti i casi sia nel FAERS che nel JADER, indipendentemente dalla gravità, mentre i pazienti di età ≥ 60 anni erano più rappresentati, ad eccezione dei casi di disturbo epatico non grave nel FAERS. Le percentuali di soggetti di sesso maschile era maggiore, indipendentemente dalla gravità.

Il danno epatico grave ha determinato il decesso in più del 20% dei pazienti di età ≥ 60 anni, mentre questa percentuale era molto più bassa (6%) nei casi di danno epatico non grave in pazienti di età < 60 anni nel FAERS e assente nel JADER.

L'analisi dei tempi di insorgenza ha evidenziato che il danno epatico causato da tolvaptan tende a verificarsi precocemente entro 30 giorni dall'inizio del trattamento, indipendentemente dalla gravità, in particolare nei pazienti di età ≥ 60 anni.

Alla luce di questi dati, nei pazienti trattati con tolvaptan dovrebbe essere effettuato un monitoraggio della funzionalità epatica, in base all'età, per prevenire esiti fatali.

Novità dalle Autorità Regolatorie

L'EMA ha concluso la revisione del medicinale Mysimba® per il rischio cardiovascolare a lungo termine

Mysimba® (naltrexone/bupropione) è un medicinale indicato, in aggiunta ad una dieta ipocalorica ed una aumentata attività fisica, per la gestione del peso in pazienti adulti obesi (con un indice di massa corporea - BMI - pari o superiore a 30) o in sovrappeso (con un BMI compreso tra 27 e 30) e in presenza di una o più complicazioni correlate al peso, quali diabete, dislipidemia o ipertensione. Al momento dell'autorizzazione, il CHMP ha sollevato incertezze sugli effetti a lungo termine del farmaco sul sistema cardiovascolare. Nello specifico, gli studi hanno dimostrato che non vi è alcun problema di sicurezza cardiovascolare quando Mysimba® viene utilizzato fino a 12 mesi. Tuttavia, i dati ad oggi disponibili non sono sufficienti per caratterizzare completamente la sicurezza cardiovascolare oltre questo periodo.

Pertanto, il CHMP ha imposto al titolare AIC uno studio di sicurezza (INFORMUS) per la valutazione degli esiti cardiovascolari a lungo termine come condizione per il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Per tale studio, i cui risultati sono attesi per il 2028, dovranno essere fornite alle Autorità Regolatorie le relazioni annuali di avanzamento dello studio.

Durante la revisione, il CHMP ha preso in considerazione tutti i dati disponibili relativi alla sicurezza cardiovascolare di Mysimba®, inclusi i dati provenienti da studi clinici e dalla pratica clinica, da segnalazioni spontanee di ADR e dalla letteratura nonché i dati di efficacia.

Attualmente, il trattamento con Mysimba® deve essere interrotto se ci sono dubbi sulla sicurezza o tollerabilità del trattamento in corso, inclusi problemi relativi all'aumento della pressione sanguigna, o se i pazienti hanno perso meno del 5% del loro peso corporeo iniziale dopo 16 settimane. La necessità di un trattamento continuato deve essere rivalutata annualmente e deve essere interrotto dopo un anno se non viene mantenuta una perdita di peso di almeno il 5% del peso corporeo iniziale.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2695701/2025.03.28_com-EMA_Mysimba.pdf

I prodotti medicinali di terapia avanzata non regolamentati presentano gravi rischi per la salute

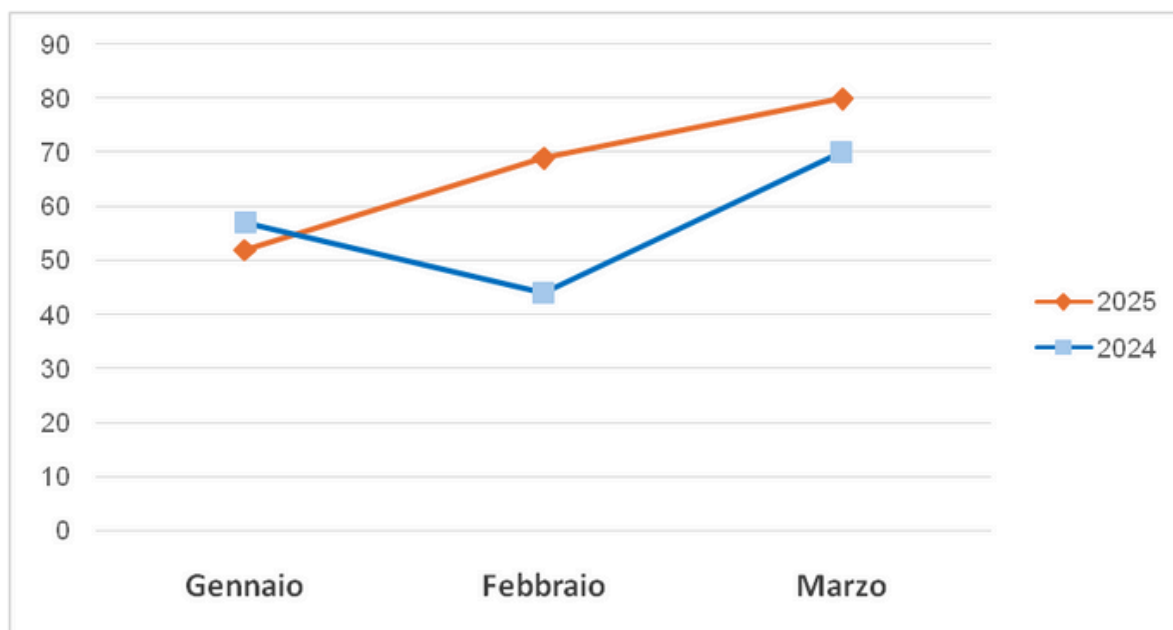
L'EMA e i capi delle agenzie per i medicinali (HMA) mettono in guardia sulla pericolosità dei prodotti medicinali di terapia avanzata (ATMP) non regolamentati.

Gli ATMP sono medicinali biologici ottenuti dalla lavorazione/manipolazione di geni, tessuti o cellule che, come tutti i medicinali, sono regolamentati al fine di garantire un rapporto beneficio rischio favorevole offrendo importanti benefici ai pazienti grazie agli standard di sicurezza ed efficacia stabiliti dall'UE. In particolare, gli ATMP, compresi i prodotti personalizzati, possono essere forniti legalmente in UE solo se sono autorizzati con procedure centralizzate, sono somministrati nell'ambito di una sperimentazione clinica autorizzata da un'autorità nazionale o se un'autorità nazionale ha concesso un permesso speciale per il loro utilizzo in determinate condizioni in ambito ospedaliero. Tuttavia, l'EMA ha identificato alcuni segnali di allerta che suggeriscono che alcuni ATMP potrebbero non essere regolamentati e potrebbero essere forniti illegalmente, ad esempio nel caso in cui il prodotto viene commercializzato come sperimentale ma viene utilizzato al di fuori di una sperimentazione clinica autorizzata, il fornitore non può confermare che l'impiego del prodotto sia stato autorizzato da EMA o approvato per l'utilizzo dall'autorità nazionale in cui si trova o risiede il paziente, i benefici dichiarati sono superiori a quelli dei trattamenti attualmente autorizzati e non sono documentati nella letteratura medica. Alcuni soggetti, aziende e cliniche commercializzano ATMP non regolamentati direttamente ai pazienti, spesso con poche o nessuna prova che i prodotti siano sicuri ed efficaci. Alcuni di questi prodotti sono venduti come terapie con cellule dendritiche capaci di attaccare le cellule tumorali. Questi prodotti non regolamentati presentano significativi rischi correlati alla loro qualità a causa della mancanza di una rigorosa supervisione e conformità normativa nel processo di produzione, che potrebbe determinare contaminazione, composizione del prodotto incoerente e conservazione inappropriata.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2695701/2025.03.13_com-EMA_medicinali_terapia_avanzata_IT.pdf

Andamento segnalazioni 2025 versus 2024



Confronto tra le segnalazioni mensili di sospette reazioni avverse inviate dagli operatori sanitari dei reparti dell'AOU Policlinico G.Rodolico-San Marco di Catania nel periodo gennaio-marzo 2024 e 2025 (dato al 31/03/2025).