

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...

- *Adverse Reactions Associated with Intravenous Immunoglobulin Administration in the Treatment of Neurological Disorders: A Systematic Review*..... 2
- *Drug-associated kidney injury in children: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System*..... 3
- *A Real-World Disproportionality Analysis of Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia in the FDA Adverse Event Reporting System*..... 4
- *Safety analysis of pemigatinib leveraging the US Food and Drug Administration adverse event reporting system*..... 5
- *Hepatobiliary Adverse Reactions during Treatment with Cladribine: Analysis of Data from the European Spontaneous Reporting System*..... 6

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)

Serena Brancati (Borsista Progetto di Farmacovigilanza)

Rosy Ruscica (Borsista Progetto di Farmacovigilanza)

Migliore Maria Rita (Medico Specializzando)



## *Adverse Reactions Associated with Intravenous Immunoglobulin Administration in the Treatment of Neurological Disorders: A Systematic Review*

*Jiang M, Kimber JS, Gupta A, Kovoov J, Stretton B, Ravindran J, Hissaria P, Smith WB, Bacchi S.*

*Int Arch Allergy Immunol. 2023*

Le immunoglobuline per via endovenosa (IVIg), utilizzate per il trattamento di numerose patologie neurologiche tra le quali la sindrome di Guillain-Barre (GBS), la polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), la dermatomiosite (DM), l'encefalite autoimmune e la miastenia gravis (MG), possono essere correlate con l'insorgenza di reazioni avverse (ADR) gravi. Le caratteristiche della singola malattia neurologica associate al rischio di insorgenza di ADR alle IVIg non sono note, così come le strategie per prevenirle e trattarle.

È stata, pertanto, condotta una revisione sistematica, sui database PubMed, Embase e Cochrane Library, degli studi che riportano sospette ADR alla terapia con IVIg in pazienti con malattia neurologica. La revisione ha incluso 65 studi, con tassi di ADR notevolmente variabili. Le migliori evidenze suggeriscono, comunque, percentuali comprese tra il 25 e il 34% per paziente. Le ADR più comuni includono cefalea e alterazioni degli esami di laboratorio. Tra le ADR meno comuni, ma gravi, troviamo eventi trombo-embolici e anafilassi. Nel complesso, mancano dati comparativi di alta qualità per stabilire in modo definitivo se alcune specifiche condizioni neurologiche siano associate a un rischio maggiore di eventi avversi. Nonostante la comparsa frequente di ADR non gravi, le IVIg sono generalmente ben tollerate in questi pazienti, con un rischio basso di insorgenza di ADR gravi.

Tuttavia, alcune caratteristiche sono potenzialmente associate a una maggiore probabilità di insorgenza di ADR, tra cui mobilità limitata (come in alcune condizioni neuromuscolari), paraproteinemia (come in alcune neuropatie periferiche) e cardiomiopatia (come in alcune miopatie). Inoltre, i pazienti pediatrici sono a più alto rischio di ADR, inclusa l'anafilassi. I meccanismi che contribuiscono allo sviluppo di ADR possono includere aumentata viscosità sierica, emolisi, meccanismi allergici e immunologici, effetti legati alle proprietà fisico-chimiche delle Ig o dei loro eccipienti (come nel caso della nefrotossicità indotta dalle IVIg). Esistono prove limitate a sostegno dell'efficacia delle strategie di prevenzione e trattamento delle ADR da IVIg, tra cui la modifica della dose, la riduzione della velocità di infusione e la premedicazione.

Sono auspicabili, pertanto, ulteriori studi per migliorare i metodi di prevenzione e trattamento delle ADR da IVIg nei pazienti neurologici.

## *Drug-associated kidney injury in children: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System*

Zhang M, Li H, Huang L, Liu Y, Jiao X, Zeng L, Jia Z, Cheng G, Zhang L, Zhang W.

*Eur J Pediatr.* 2023 Aug 10

Il danno renale correlato a farmaci è associato ad un prolungamento del ricovero ospedaliero e ad un aumentato rischio di malattia renale cronica e mortalità. I bambini risultano maggiormente suscettibili al danno renale farmaco-indotto rispetto agli adulti a causa di differenze fisiologiche riguardanti il volume di distribuzione, la velocità di filtrazione glomerulare, la clearance e l'espressione degli enzimi epatici e renali. Tuttavia, attualmente mancano studi approfonditi sul danno renale farmaco-indotto nella popolazione pediatrica.

È stata, quindi, condotta un'analisi delle segnalazioni presenti nell'Adverse Event Reporting System del FDA (FAERS) al fine di identificare i farmaci potenzialmente associati a danno renale nei bambini, meritevoli di ulteriore approfondita valutazione del potenziale nefrotossico. Nello specifico, è stata effettuata un'analisi di disproporzionalità utilizzando il Proportional Reporting Ratio (PRR) per individuare l'associazione tra farmaci e danno renale in questi pazienti. Contestualmente, sono stati effettuati confronti con le schede tecniche dei farmaci per valutare la corrispondenza delle informazioni disponibili con i dati ottenuti.

Complessivamente, sono stati identificati 6.347 casi di bambini con danno renale associato a farmaci, con incidenza simile tra maschi e femmine ed età media pari a  $10 \pm 6$  anni. L'ospedalizzazione è stato l'outcome più frequente (40%) e il decesso si è verificato nel 18% dei casi.

In totale 270 farmaci sono stati associati a danno renale nei bambini. I cinque farmaci con il PRR più elevato sono risultati gentamicina (PRR = 12,28; N = 157 casi;  $c_2 = 1.602,77$ ), piperacillina-tazobactam (PRR = 9,77; N = 129 casi;  $c_2 = 1.003,24$ ), amlodipina (PRR = 8,98; N = 271 casi;  $c_2 = 1.861,46$ ), vancomicina (PRR = 8,91; N = 295 casi;  $c_2 = 1.998,64$ ) e ceftriaxone (PRR = 8; N = 251 casi;  $c_2 = 1.494,02$ ). Sulla base di quanto riportato nelle rispettive schede tecniche, circa un terzo dei 30 farmaci più frequentemente associati a danno renale nei bambini (9/30), non presentava il danno renale nell'elenco dei possibili effetti avversi nei bambini.

Sono necessari ulteriori studi per confermare il rischio di danno renale nella popolazione pediatrica con questi farmaci.

## *A Real-World Disproportionality Analysis of Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia in the FDA Adverse Event Reporting System*

*Tang L, Ding C, Li H, Zhou X, Yin G.*

*Ann Pharmacother. 2023 Jul 31*

L'anemia emolitica immune farmaco-indotta (drug-induced immune hemolytic anemia, DIIHA) è un effetto avverso ematologico raro, ma potenzialmente pericoloso per la vita, associato alla terapia farmacologica. Pertanto, il costante aggiornamento del rischio di DIIHA sulla base delle segnalazioni spontanee di eventi avversi ha grande importanza clinica.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di identificare i 50 farmaci associati al più alto rischio di anemia emolitica immune negli adulti ed i farmaci di uso comune che potrebbero causare anemia emolitica immune nei bambini, analizzando le segnalazioni di eventi avversi inserite nel nell'Adverse Event Reporting System del FDA (FAERS) tra il primo quadrimestre del 2004 ed il terzo quadrimestre del 2022. La ricerca è stata effettuata utilizzando l'high-level term "anemia emolitica immune" del dizionario medico MedDRA. La correlazione tra i farmaci ed il rischio di DIIHA è stata identificata attraverso il reported odds ratio (ROR) ed il proportional reporting ratio (PRR).

Nel periodo di riferimento sono stati identificati 10.500.309 di eventi avversi, dei quali 2.326 casi di DIIHA (0.02%), con un'incidenza paragonabile negli uomini e nelle donne. Le categorie di medicinali più comunemente associate a DIIHA negli adulti e nei bambini, in accordo al numero di segnalazioni, sono risultate le seguenti:

- agenti antineoplastici, inclusi 6 anticorpi monoclonali (rituximab, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, bevacizumab, e atezolizumab) e 1 inibitore tirosin-chinasico (ibrutinib);
- immunosoppressori, inclusi tacrolimus, alemtuzumab, azatioprina, daclizumab, ciclosporina, micofenolato, peg-interferon alfa-2a e immunoglobulina umana;
- antibiotici per uso sistemico, inclusi ceftriaxone, piperacillina, tazobactam, sulfametossazolo e trimetoprim.

I 5 farmaci con ROR e PRR più elevati sono risultati alemtuzumab, daclizumab, fludarabina, busulfano e bendamustina negli adulti ed entecavir, treosulfano, vinorelbina, pegademasi e alemtuzumab nei bambini.

Lo studio ha identificato i farmaci più comunemente associati a DIIHA negli adulti e nei bambini ed i rispettivi valori di ROR e PRR, fornendo ai medici riferimenti per la gestione di questo evento avverso raro. Ulteriori studi sono necessari per definire la relazione tra questi farmaci e l'insorgenza di anemia emolitica immune.

### *Safety analysis of pemigatinib leveraging the US Food and Drug administration adverse event reporting system*

*Zhang Y, Ran L, Liang Y, Zhang Y, An Z.*

*Front Pharmacol. 2023 Jul 24*

Pemigatinib, il primo trattamento mirato approvato per il colangiocarcinoma, ha dimostrato di avere un tasso di risposta significativo e dati di sopravvivenza incoraggianti negli studi clinici. Al fine di caratterizzare in maniera più approfondita il profilo di sicurezza del farmaco, è stata condotta un'analisi di disproporzionalità sulle segnalazioni di eventi avversi presenti nel database dell'Adverse Event Reporting System di FDA (FAERS). I dati estratti nello studio hanno riguardato il periodo compreso tra il 1° gennaio 2020 e il 30 giugno 2022. L'analisi è stata effettuata utilizzando il proportional reporting odds ratio, il proportional reporting ratio, le Bayesian confidence propagation neural networks of information components e le empirical Bayes geometric means.

Complessivamente, sono state identificate 203 segnalazioni riportanti il pemigatinib come principale farmaco sospetto, più nelle donne che negli uomini (51,23% versus 36,95%). Il 55,67% degli eventi hanno richiesto l'ospedalizzazione e il 17,73% ha avuto come esito il decesso.

La nefrolitiasi è risultata un evento avverso significativo inatteso non riportato nella scheda tecnica del farmaco. Dal confronto con i farmaci a base di platino in termini di incidenza di eventi avversi, i seguenti Preferred Terms (PT) hanno soddisfatto i criteri di tutti e quattro gli algoritmi utilizzati nell'analisi: ospedalizzazione, morte, sospensione della terapia, ricovero in hospice, xerostomia, secchezza cutanea, gonfiore periferico, nefrolitiasi, onicomadesi, ulcera cutanea, cessazione della terapia, incremento dei livelli ematici di fosforo e riduzione dei livelli ematici di fosforo. Fatta eccezione per quest'ultimo evento, il segnale associato a tutti gli altri PT è risultato maggiore per il pemigatinib rispetto a tutti gli altri farmaci. Il confronto tra pemigatinib ed infiratinib non ha, invece, rilevato alcun segnale significativo.

In conclusione, lo studio ha consentito di rilevare segnali significativi di eventi avversi correlati al pemigatinib, alcuni dei quali non riportati nella scheda tecnica del farmaco e meritevoli di particolare attenzione durante l'utilizzo clinico.

### *Hepatobiliary Adverse Reactions during Treatment with Cladribine: Analysis of Data from the European Spontaneous Reporting System*

*Velişcu EM, Liguori V, Anatriello A, Maniscalco GT, Cantone A, Di Costanzo L, Stefanelli P, Scavone C, Capuano A.*

*Pharmaceuticals (Basel). 2023 Jul 27*

La cladribina, disease-modifying therapy (DMT) utilizzata per il trattamento della sclerosi multipla (SM), può essere associata di recente all'insorgenza di danno epatico. Pertanto, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha fornito nuove raccomandazioni per il monitoraggio della funzionalità epatica.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'insorgenza di danno epatico durante il trattamento con cladribina utilizzando i dati provenienti dal database europeo delle segnalazioni spontanee EudraVigilance. È stata condotta un'analisi finalizzata a descrivere le principali caratteristiche degli Individual Case Safety Reports (ICSRs) riportanti casi di disordini epatobiliari ed è stato calcolato il reporting odds ratio (ROR) al fine di stimare la probabilità di segnalazione di questi eventi avversi associata ai DMT utilizzati per il trattamento della SM.

Complessivamente, 118 ICSR hanno riportato eventi avversi epatobiliari indotti da cladribina. La maggioranza degli ICSR (93%) ha riportato eventi avversi gravi con esito "non noto" nel 50.8% dei casi. I disturbi epatobiliari più frequentemente segnalati sono stati: danno epatico farmaco-indotto, funzionalità epatica anormale, ALT aumentata, disordini epatici, insufficienza epatica, ittero, riduzione della conta linfocitaria, epatotossicità ed ipertransaminasemia. La maggioranza delle reazioni avverse epatiche si sono verificate in pazienti di sesso femminile appartenenti alla fascia d'età 18-65 anni.

In considerazione della gravità delle reazioni avverse epatiche associate alla cladribina, un attento monitoraggio dei pazienti in trattamento con il farmaco è fortemente raccomandato, così come fortemente raccomandati sono, in questo contesto, ulteriori studi di farmacovigilanza atti ad approfondire il profilo di sicurezza della cladribina.