

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...

- *Platinum drugs-related safety profile: The latest five-year analysis from FDA adverse event reporting system data*..... 2
- *Fetal and Neonatal Adverse Drug Reactions Associated with Biologics Taken During Pregnancy by Women with Autoimmune Diseases: Insights from an Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database (VigiBase®)*..... 4
- *Evaluation of uveitis events in real-world patients receiving immune checkpoint inhibitors based on the FAERS database*..... 6
- *Pembrolizumab-induced optic neuropathy - a case report*..... 7
- *Fluoropyrimidine usage in cases with hyperammonemia: real-world data study using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database*.... 8

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)



## *Platinum drugs-related safety profile: The latest five-year analysis from FDA adverse event reporting system data*

*Feng G, Zhou X, Chen J, Li D, Chen L.*

*Front Oncol. 2023 Jan*

Con la diffusa applicazione dei regimi terapeutici a base di platino in oncologia, l'incidenza di eventi avversi conseguenti all'uso di questi farmaci è diventato un problema rilevante.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare i segnali di eventi avversi da cisplatino, carboplatino e oxaliplatino, tre medicinali ampiamente utilizzati, e di fornire un riferimento per un uso clinico razionale individualizzato dei composti a base di platino.

I dati sugli eventi avversi dei farmaci oggetto di studio, dal primo trimestre del 2017 al quarto trimestre del 2021, sono stati estratti dal database FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*), classificati secondo il *system organ class* (SOC) e analizzati utilizzando il *reporting odds ratio* (ROR), il *proportional reporting ratio* (PRR) e il metodo del *Medicine and Health Products Regulatory Agency* (MHRA).

Sono stati registrati un totale di 1.853 segnali, comprendenti 558 per il cisplatino, 896 per il carboplatino e 399 per l'oxaliplatino. I segnali riguardano 23 SOC diverse.

Gli eventi avversi ematologici e del sistema linfatico sono stati più frequenti con cisplatino e carboplatino; le patologie del tratto gastrointestinale sono state associate per lo più con l'uso di cisplatino e oxaliplatino; gli eventi del sistema respiratorio, toracico e del mediastino sono risultati più frequenti con carboplatino e oxaliplatino; le reazioni al sito di somministrazione sono state registrate più di frequente con cisplatino mentre le patologie del sistema nervoso con oxaliplatino.

Nello specifico, il cisplatino ha mostrato una correlazione forte con l'insorgenza di nefropatia e insufficienza renale acuta, neutropenia febbrile, nausea e vomito, ipoacusia neurosensoriale e sordità mista, mentre il carboplatino con l'insorgenza di polineuropatia e l'oxaliplatino con neuropatia periferica, parestesia e reazioni di ipersensibilità di tipo I.

Attraverso l'estrazione dei dati e l'analisi dei fattori di rischio è emerso che ogni farmaco a base di platino ha un proprio specifico profilo di tossicità, suggerendo che l'oxaliplatino, in alcune patologie, possa essere adatto a pazienti giovani e non indicato per i pazienti con diatesi allergica, mentre il cisplatino presenta la maggiore nefrotossicità e ototossicità. Il carboplatino può essere, quindi, utilizzato al posto del cisplatino o dell'oxaliplatino nei regimi chemioterapici, riducendo così il rischio di reazioni avverse.

In conclusione, la scelta dei farmaci a base di platino dovrebbe essere effettuata sulla base dell'anamnesi del paziente, consentendo una somministrazione individualizzata, per ridurre il verificarsi di eventi avversi e promuovere un uso clinico razionale di questi medicinali.

### *Fetal and Neonatal Adverse Drug Reactions Associated with Biologics Taken During Pregnancy by Women with Autoimmune Diseases: Insights from an Analysis of the World Health Organization Pharmacovigilance Database (VigiBase®)*

*Dernoncourt A, Liabeuf S, Bennis Y, Masmoudi K, Bodeau S, Laville S, Hurtel-Lemaire AS, Gras-Champel V, Batteux B.*

*BioDrugs. 2023 Jan*

I dati pubblicati sulla sicurezza dei farmaci biologici diversi dagli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) durante la gravidanza sono limitati. Le potenziali reazioni avverse (ADR) fetali e neonatali correlate all'esposizione in utero ai biologici sono difficili da identificare e documentare poiché le donne in gravidanza sono molto spesso escluse dagli studi clinici, e pochi biologici sono autorizzati in gravidanza. Pertanto, gli studi farmacoepidemiologici *post-marketing* sono importanti per individuare queste ADR. Durante la gravidanza, le donne con malattie autoimmuni sono a rischio di eventi moderati-gravi, con conseguenze ostetriche potenzialmente gravi e l'interruzione del trattamento potrebbe esporre la madre a un rischio di recidiva.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare eventuali segnali di ADR fetali e neonatali associate ai farmaci biologici assunti da donne in gravidanza affette da malattie autoimmuni.

È stata eseguita un'analisi di disproporzionalità sui dati del database di farmacovigilanza VigiBase® dell'Organizzazione Mondiale della Sanità dal 1968 al 2021, selezionando le seguenti ADR fetali o neonatali: mortalità alla nascita, prematurità, basso peso alla nascita, piccolo per età gestazionale e malformazioni congenite. La frequenza di tutte le ADR identificate per i biologici di interesse (adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab, etanercept, anakinra, canakinumab, tocilizumab, sarilumab, ustekinumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, belimumab, abatacept e rituximab) è stata confrontata con quella di tutti gli altri report per gli altri farmaci calcolando il *reporting odds ratio* (ROR) con intervallo di confidenza al 95%. Le segnalazioni con uso concomitante noto di farmaci teratogeni sono stati escluse dall'analisi principale. Altre analisi hanno incluso stratificazioni del ROR per indicazione terapeutica nei periodi 1968-2021 e 2001-2021 e l'esclusione delle segnalazioni con farmaci steroidei.

Nell'analisi principale sono stati ottenuti ROR particolarmente elevati per le malformazioni muscolo-scheletriche con anakinra (7,18 [3,50-14,73]), canakinumab (19,54 [12,82-29,79]) e abatacept (5,09 [2,77-9,33]) e per i disturbi del sistema immunitario con canakinumab (347,88 [217,9-555,50]) e rituximab (9,27 [2,95-29,15]). Dopo esclusione delle segnalazioni con farmaci steroidei, il ROR è risultato significativo per le infezioni neonatali da belimumab (28,49 [5,75-141,25]).

Lo studio ha permesso di identificare possibili associazioni con alcuni esiti avversi fetali e neonatali, suggerendo, pertanto, cautela nella prescrizione di alcuni biologici durante la gravidanza.

### *Evaluation of uveitis events in real-world patients receiving immune checkpoint inhibitors based on the FAERS database*

Fan Q, Chen H, Hu Y, Zhao B

*Cutan Ocul Toxicol.* 2023 Jun

Gli inibitori dei *checkpoint* immunitari (*immune checkpoint inhibitors*, ICI) sono stati associati ad un potenziale rischio di uveite, tuttavia, a causa della rarità di questo evento, le conoscenze attuali risultano ancora incomplete.

Questo studio è stato condotto al fine di verificare e descrivere in maniera completa i casi di uveite osservati dopo utilizzo di ICI, implementando i dati provenienti dalla sorveglianza post-marketing. A questo scopo, sono stati analizzati i dati presenti nell'*Adverse Event Reporting System* di FDA (FAERS) nel periodo compreso tra il 2004 ed il 2021, con individuazione dei casi di uveite segnalati per ICI. Complessivamente, sono stati identificati 461 casi di uveite dopo esposizione a ICI, utilizzati per lo più per il trattamento del melanoma (58,79%). Il tempo di insorgenza mediano dell'uveite è stato di 41 giorni dall'inizio della terapia con ICI (intervallo interquartile 18-91) ed il 9,54% dei casi analizzati sono esitati in disabilità. I risultati del *data mining* hanno evidenziato 5 segnali positivi di uveite indotta da ICI utilizzati in monoterapia. L'ipilimumab ha mostrato il segnale più evidente ed è risultato associato al più alto reporting odds ratio (ROR = 6.73, 95% CI = 5.26 - 8.60), proportional reporting ratio (PRR = 6.69,  $\chi^2 = 308.52$ ), information component (IC = 2.74, IC025 = 2.14) ed empirical Bayes geometric mean (EBGM = 6.66, EBGM05 = 5.42), seguito da pembrolizumab, cemiplimab, nivolumab e atezolizumab. Quando il nivolumab, il pembrolizumab o l'atezolizumab erano somministrati insieme all'ipilimumab, il segnale di uveite riscontrato è risultato più intenso rispetto a quello prodotto da ciascuno di essi.

Lo studio ha pertanto fornito una panoramica delle caratteristiche cliniche dei casi di uveite correlati agli inibitori dei *checkpoint* immunitari presenti nel FAERS. I risultati ottenuti hanno evidenziato segnali positivi di uveite per questa classe di farmaci, sebbene l'intensità del segnale vari sensibilmente tra i diversi farmaci. Quando gli ICI sono utilizzati in combinazione tra loro, i segnali di uveite risultano, come atteso, più intensi.

Pertanto, alla luce di questi risultati, un precoce monitoraggio oftalmologico risulta fondamentale nei pazienti sottoposti a terapia con ICI, soprattutto in quelli maggiormente a rischio di uveite quali quelli con melanoma.

## *Pembrolizumab-induced optic neuropathy - a case report*

*Daetwyler E, Zippelius A, Meyer P, Läubli H.*

*Front Immunol. 2023 May 9*

Il trattamento con inibitori dei *checkpoint* immunitari ha acquisito sempre più importanza nel trattamento di vari tipi di neoplasie, incluso il linfoma di Hodgkin. Tali farmaci possono sovrastimolare il sistema immunitario, causando un ampio spettro di eventi avversi immuno-correlati. Questo *case-report* descrive un caso di neuropatia ottica indotta da pembrolizumab.

Un paziente con linfoma di Hodgkin trattato con pembrolizumab ogni tre settimane ha effettuato un accesso al pronto soccorso, 12 giorni dopo il sesto ciclo di trattamento, per visione offuscata, compromissione del campo visivo e alterata percezione dei colori a carico dell'occhio destro, con diagnosi di neuropatia ottica immuno-correlata. Pertanto, il trattamento con pembrolizumab è stato interrotto ed è stato immediatamente avviato il trattamento con steroidi ad alte dosi, con conseguente miglioramento della visione binoculare e dell'acuità visiva. Dopo 7 mesi da questo episodio, anche l'occhio sinistro è stato interessato dalla stessa sintomatologia. Solo una massiva terapia immunosoppressiva con steroidi ad alte dosi, plasmferesi, immunoglobuline, iniezione retrobulbare di steroidi e micofenolato mofetile, è riuscita ad attenuare con successo i sintomi.

Questo caso evidenzia la necessità di un tempestivo riconoscimento e trattamento degli eventi avversi immuno-correlati rari quali la neuropatia ottica. Un trattamento d'urgenza iniziale con steroidi ad alte dosi è necessario per evitare una perdita persistente di acuità visiva. Il trattamento successivo non è ancora standardizzato; in questo caso, un'iniezione retrobulbare di steroidi in combinazione con micofenolato mofetile si è rivelata efficace nel trattamento della neuropatia ottica refrattaria agli steroidi.

## *Fluoropyrimidine usage in cases with hyperammonemia: real-world data study using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) database*

*Oura M, Oguro F, Agatsuma N, Imamaki H, Nishikawa Y.*

*Cancer Chemother Pharmacol. 2023 May 19*

Le fluoropirimidine sono farmaci antitumorali che possono causare iperammoniemia sia a seguito di somministrazione endovenosa che a seguito di somministrazione orale e un'alterata funzionalità renale può contribuire all'insorgenza dell'evento.

In questo studio è stata condotta un'analisi quantitativa dei casi di iperammoniemia, utilizzando il database di segnalazioni spontanee *Japanese Adverse Drug Event Report*, relativi al periodo compreso tra Aprile 2004 e Marzo 2020. Il *reporting odds ratio* (ROR) dell'iperammoniemia è stato calcolato per ciascun farmaco oggetto di studio ed è stato aggiustato per età e sesso. Sono state, inoltre, analizzate le caratteristiche cliniche dei pazienti con iperammoniemia in trattamento con farmaci antitumorali ed è stata calcolata l'interazione tra insufficienza renale cronica e fluoropirimidine, utilizzando la regressione logistica multipla.

L'iperammoniemia è stata riscontrata in 861 delle 641.736 segnalazioni di eventi avversi. Il fluorouracile è stato il farmaco più frequentemente associato a iperammoniemia (389 casi), con un ROR di 32.5 (95% CI 28.3-37.2), seguito da capecitabina orale con un ROR di 4.7 (95% CI 3.3-6.6), tegafur/gimeracil/oteracil orale con un ROR di 2.2 (95% CI 1.5-3.2) e tegafur/uracile con un ROR di 1.9 (95% CI 0.87-4.3). Il calcio levofolinato, l'oxaliplatino, il bevacizumab e l'irinotecan sono stati i farmaci concomitanti più frequentemente segnalati nei casi di iperammoniemia da fluorouracile somministrato per via endovenosa. Il coefficiente di interazione tra l'insufficienza renale cronica e le fluoropirimidine è risultato pari a 1.12 (95% CI 1.09-1.16).

In conclusione, i casi di iperammoniemia sono stati segnalati più frequentemente con il fluorouracile somministrato per via endovenosa rispetto alle fluoropirimidine somministrate per via orale, con una possibile interazione con l'insufficienza renale cronica.