

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...

- *SGLT2 inhibitors associated pancreatitis: signal identification through disproportionality analysis of spontaneous reports and review of case reports*.....2
- *Reported congenital malformations after exposure to non-tumour necrosis factor inhibitor biologics: A retrospective comparative study in EudraVigilance*.....3
- *Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer: an early post-marketing phase vigilance study*.....4
- *Disproportionality analysis of acetaminophen-induced hepatic disorders with and without immune checkpoint inhibitors*.....5
- *Adverse Events Associated with Nirmatrelvir/Ritonavir: A Pharmacovigilance Analysis Based on FAERS*.....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)



## *SGLT2 inhibitors associated pancreatitis: signal identification through disproportionality analysis of spontaneous reports and review of case reports*

*Hibathulla Palapra, Subeesh K Viswam, Vivekanandan Kalaiselvan, Krishna Undela  
Review Int J Clin Pharm. 2022 Dec*

Recentemente, la pancreatite ha rappresentato uno degli eventi avversi più frequentemente segnalati per gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2).

Al fine di valutare la potenziale associazione l'uso degli inibitori del SGLT2 ed il rischio di pancreatite è stato condotto uno studio retrospettivo caso/controllo utilizzando le segnalazioni spontanee presenti nell'Adverse Event Reporting System dell'FDA (FAERS), su VigiBase e nel Canadian Adverse Reaction Database (CARD). Un'analisi di disproporzionalità è stata condotta tramite il calcolo del Proportional Reporting Ratio (PRR), del Reporting Odds Ratio (ROR), e dell'Information Component (IC). Parallelamente, è stata effettuata una revisione di letteratura dei case report di pancreatite indotta da inibitori del SGLT2.

Complessivamente, nel FAERS, su VigiBase e nel CARD sono state identificate rispettivamente 524, 510 e 40 segnalazioni spontanee di pancreatite, presumibilmente correlate all'uso di inibitori del SGLT2. Attraverso l'analisi di disproporzionalità dei dati del FAERS, è stato identificato un segnale di una possibile associazione tra inibitori del SGLT2 e pancreatite, con l'empaglifozin caratterizzato dal rischio maggiore [PRR = 3.9; Lower Bound (LB) ROR = 3.4; IC025 = 1.7], seguito dal canagliflozin [PRR = 3.6; LB ROR = 3.2; IC025 = 1.6] e dal dapagliflozin [PRR = 3.2; LB ROR = 2.7; IC025 = 1.4]. L'analisi dei dati provenienti da VigiBase e dal CARD ha confermato i risultati dell'analisi dei dati del FAERS.

La revisione sistematica della letteratura ha permesso di identificare tredici case report che confermano l'importanza del monitoraggio clinico e dei parametri laboratoristici nella diagnosi precoce di pancreatite in pazienti in trattamento con inibitori del SGLT.

Il possibile meccanismo fisiopatologico alla base potrebbe coinvolgere la disidratazione e l'acidosi lattica, o in alternativa il danno potrebbe essere secondario ad un effetto immunologico o citotossico.

Nel suo complesso, lo studio condotto ha portato alla luce un potenziale rischio di pancreatite associato all'utilizzo degli inibitori del SGLT2, rischio che dovrebbe essere studiato ulteriormente al fine di applicare le misure necessarie per azzerare questo rischio o minimizzarlo.

## *Reported congenital malformations after exposure to non-tumour necrosis factor inhibitor biologics: A retrospective comparative study in EudraVigilance*

*Nafise Ghalandari, Hubertina J M J Crijns, Jorieke E H Bergman, Radboud J E M Dolhain, Eugène P van Puijenbroek, Johanna M W Hazes.*

*Br J Clin Pharmacol. 2022 Dec*

I dati sulla sicurezza di utilizzo dei farmaci biologici non-inibitori del tumour necrosis factor- $\alpha$  (non-TNFi) in gravidanza sono ad oggi molto limitati, pertanto non sono raccomandati in queste pazienti.

Al fine di valutare il numero e la natura delle malformazioni congenite riportate dopo esposizione intrauterina a farmaci biologici non-TNFi è stato condotto uno studio retrospettivo di tipo comparativo rispetto al certolizumab pegol (CZP), un anti-TNF $\alpha$  considerato “sicuro” in gravidanza, utilizzando i dati del database EudraVigilance (EV). Gli odds ratios (ORs) per le malformazioni congenite sono stati calcolati per ciascun biologico non-TNFi (abatacept, anakinra, belimumab, ixekizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab e vedolizumab) rispetto al CZP (valutazione quantitativa). I pattern di malformazioni congenite sono stati quindi revisionati avvalendosi della consulenza di un genetista clinico (valutazione qualitativa). Gli ORs non sono risultati statisticamente significativi ad eccezione che per belimumab e vedolizumab (simili per entità). Eccetto che per vedolizumab, nessun pattern di malformazioni congenite specifico è stato osservato per i biologici non-TNFi inclusi nell’analisi. Tre casi di agenesia del corpo calloso sono stati identificati per vedolizumab (versus nessun caso per CZP e gli altri biologici non-TNFi analizzati). Due dei suddetti casi di agenesia del corpo calloso sono risultati associati ad altre malformazioni congenite neurologiche (una ventricolomegalia cerebrale con microcefalia ed una polimicrogiria). Questo potrebbe indicare una correlazione con alterazioni genetiche non diagnosticate o con la patologia di base della madre, sebbene una correlazione con l’esposizione a vedolizumab non possa essere del tutto esclusa.

Complessivamente, l’analisi non ha permesso di evidenziare alcun particolare segnale di sicurezza relativo a malformazioni congenite dopo esposizione intrauterina ad abatacept (n = 64), anakinra (n = 20), belimumab (n = 93), ixekizumab (n = 29), rituximab (n = 57), secukinumab (n = 128), tocilizumab (n = 124) e ustekinumab (n = 215). In merito alle agenesie del corpo calloso osservate nel gruppo esposto a vedolizumab (n = 113), non è possibile trarre conclusioni definitive sulla base delle informazioni attualmente disponibili.

### *Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer: an early post-marketing phase vigilance study*

*Hidenori Sakata, Maki Murase, Takeshi Kato, Kensei Yamaguchi, Kenichi Sugihara, Shigenobu Suzuki, Takayuki Yoshino.*

*Int J Clin Oncol. 2022 Nov 10.*

I regimi terapeutici a base di encorafenib + cetuximab con e senza binimetinib sono stati approvati in Giappone per il trattamento del carcinoma metastatico non resecabile del colon-retto positivo alla mutazione BRAF V600E ed in progressione dopo 1-2 cicli di chemioterapia. Per determinare se le misure di sicurezza applicate siano appropriate, è stato condotto uno studio di sorveglianza post-marketing precoce che ha raccolto le reazioni avverse (ADR) verificatesi nei pazienti giapponesi con carcinoma metastatico non resecabile del colon-retto BRAF V600E-mutato che hanno ricevuto il duplice o triplice regime terapeutico. Le ADR sono state raccolte dalle segnalazioni spontanee inviate tra il 27 Novembre 2020 ed il 26 Maggio 2021. Le reazioni avverse gravi sono state valutate in accordo con le linee guida dell'International Council for Harmonisation e la lista degli Important Medical Event Terms di EudraVigilance.

Complessivamente, 550 pazienti giapponesi con carcinoma metastatico non resecabile del colon-retto BRAF V600E-mutato hanno ricevuto il duplice o triplice regime terapeutico durante i sei mesi dello studio. Di questi, 101 pazienti hanno riferito reazioni avverse e 42 reazioni avverse gravi, nessuna fatale. Le ADR più frequentemente segnalate sono state nausea (17 pazienti), distacco di retina (16 pazienti), riduzione dell'appetito (12 pazienti), diarrea (11 pazienti) e vomito (11 pazienti). Per quanto riguarda le ADR già riportate tra i rischi identificati o potenziali nel risk management plan di encorafenib e di binimetinib, sono stati osservati disturbi oculari in 32 pazienti (dei quali 22 gravi), rabdomiolisi in 12, disfunzione epatica in 7, sanguinamenti in 7 e compromissione renale in 5. Dei 22 disturbi oculari gravi, 20 erano guariti o erano in corso di risoluzione durante il periodo di conduzione dello studio.

In conclusione, in questo studio di sorveglianza post-marketing il profilo di sicurezza è risultato simile a quello osservato nello studio di fase III BEACON CRC e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

## *Disproportionality analysis of acetaminophen-induced hepatic disorders with and without immune checkpoint inhibitors*

Tomoyuki Yamada, Ryuji Kato, Yoshio Ijiri, Masami Nishihara, Masashi Neo

*Int J Clin Pharm. 2023 Jan 6.*

Sebbene il paracetamolo sia raccomandato per il trattamento del dolore oncologico da lieve a moderato, i disturbi epatici da esso indotti rappresentano un'importante questione clinica. La prescrizione concomitante di inibitori dei checkpoint immunitari (immune checkpoint inhibitors, ICIs) potrebbe aumentare ulteriormente il rischio di disturbi epatici nei pazienti che assumono paracetamolo, ma i dati attualmente disponibili sono limitati.

Pertanto, al fine di valutare il rischio di disturbi epatici in pazienti che assumono paracetamolo in concomitanza con ICIs è stata condotta un'analisi di disproporzionalità utilizzando i dati provenienti dal database delle segnalazioni di sospette reazioni avverse Giapponese (Japanese Adverse Drug Event Report, JADER). Nell'analisi sono stati inclusi i pazienti di età  $\geq 20$  anni che hanno fatto uso di paracetamolo, confrontando i fattori che potrebbero influenzare il rischio di insorgenza di disturbi epatici. Dati analoghi relativi ad un altro analgesico di ampio utilizzo, il loxoprofene, sono stati utilizzati come confronto.

Dei 233.594 pazienti individuati nel database, 10.423 hanno fatto uso di paracetamolo e di questi 1.245 hanno sviluppato disturbi epatici. L'analisi di disproporzionalità ha rilevato un rischio di disturbi epatici negli utilizzatori di paracetamolo indipendentemente dall'uso concomitante di ICIs (senza ICIs: reporting odds ratio [ROR] 1,18; intervallo di confidenza al 95% [CI] 1,10-1,26; con ICIs: ROR 1,87; 95% CI 1,59-2,20), anche se più elevato nei pazienti che avevano fatto uso concomitante di paracetamolo e ICIs (ROR 1,94; 95%CI 1,65-2,29), in particolare con nivolumab (ROR, 1.48; 95% CI, 1.11-1.98; P = 0.01) e pembrolizumab (ROR, 1.95; 95% CI, 1.50-2.53; P<0.01). Un maggiore rischio di disturbi epatici non è stato, invece, osservato nei pazienti che avevano assunto in concomitanza loxoprofene e ICIs. La regressione logistica multivariata ha mostrato come il rischio di disturbi epatici negli utilizzatori di paracetamolo fosse associato all'uso concomitante di ICIs (ROR 1,91; 95% CI 1,49-2,45); (P < 0.01).

Questi risultati suggeriscono l'esistenza di un maggiore rischio di disturbi epatici associato all'utilizzo concomitante di paracetamolo e ICIs rispetto al solo paracetamolo, che dovrà essere confermato con ulteriori studi.

## *Adverse Events Associated with Nirmatrelvir/Ritonavir: A Pharmacovigilance Analysis Based on FAERS*

*Meng Li, Qing-Song Zhang Xin-Ling Liu, Hui-Ling Wang, Wei Liu  
Pharmaceuticals (Basel). 2022 Nov 24*

Le informazioni sugli eventi avversi associati all'utilizzo di nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®), autorizzato per il trattamento di pazienti adulti con COVID-19 da lieve a moderato, sono attualmente limitate. L'obiettivo di questo studio è stato, pertanto, quello di valutare gli eventi avversi associati al farmaco utilizzando l'FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), tramite un'analisi di disproporzionalità utilizzando il metodo del reporting odds ratio (ROR). È stata, inoltre, effettuata un'analisi di sottogruppi basata sull'età ed il sesso dei pazienti e ad un'analisi di sensibilità limitando la tipologia di segnalatore agli operatori sanitari.

Il nirmatrelvir/ritonavir è stato il farmaco sospetto più riportato tra quelli indicati per il trattamento del COVID-19, con 11.997 ADR di cui l'87,6% non gravi. Gli eventi avversi più comunemente segnalati sono stati la recidiva di malattia (40,4%), la disgeusia (17,5%) e la diarrea (8,8%). Nell'analisi di disproporzionalità, l'utilizzo di nirmatrelvir/ritonavir è risultato significativamente associato alla recidiva di malattia (ROR 212,01; 95% CI 162,85-276,01), mentre nessun segnale di recidiva di malattia è stato individuato per gli altri farmaci utilizzati per il trattamento del COVID-19. La recidiva di malattia (ROR 421,38; 95% CI 273,60-648,99) è risultata ancora più significativa limitando la tipologia di segnalatore agli operatori sanitari. Nessuna differenza significativa nelle segnalazioni di eventi avversi è stata riscontrata sulla base del sesso o dell'età dei pazienti.

Questi risultati hanno confermato un basso rischio di eventi avversi associato all'uso di nirmatrelvir/ritonavir, sebbene l'associazione con la recidiva di malattia, non riscontrata con altri medicinali per COVID-19, non possa essere sottovalutata.