

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

In questo numero...

- *Potential safety signal of pregnancy loss with vascular endothelial growth factor inhibitor intraocular injection: A disproportionality analysis using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System..... 2*
- *Post-marketing safety of immunomodulatory drugs in multiple myeloma: A pharmacovigilance investigation based on the FDA adverse event reporting system..... 3*
- *A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for venetoclax..... 5*
- *Skin cancer signal associated with phosphodiesterase inhibitors: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database..... 6*
- *Flecainide and risk of skin neoplasms: Results of a large nested case-control study in Spain and Denmark..... 7*

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)



Potential safety signal of pregnancy loss with vascular endothelial growth factor inhibitor intraocular injection: A disproportionality analysis using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System

Takamasa Sakai, Chiyo Mori, Fumiko Ohtsu

Front Pharmacol. 2022 Nov 10

Le informazioni sulla sicurezza della somministrazione intraoculare di inibitori del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) durante la gravidanza sono ancora scarse, tuttavia alcuni dati indicano un potenziale rischio di aborto.

Al fine di valutare la correlazione tra la somministrazione intraoculare degli inibitori del VEGF ranibizumab, aflibercept e bevacizumab e l'aborto spontaneo, è stato condotto uno studio di farmacovigilanza utilizzando i dati del FAERS pre-elaborati dal Japan Pharmaceutical Information Center (JAPIC AERS). In particolare, sono state effettuate analisi di disproporzionalità per gli inibitori del VEGF e il rischio di aborto spontaneo. Un limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% del Reporting Odds Ratio (ROR) > 1 ed un minimo di tre casi segnalati di aborto spontaneo sono stati i criteri di identificazione utilizzati nello studio. Nel FAERS sono stati segnalati complessivamente 19 casi di aborto spontaneo per ranibizumab intraoculare con un ROR di 4,44 (IC 95%: 2,42-8,16), 6 casi per bevacizumab intraoculare con un ROR di 32,25 (IC 95%: 3,88-267,9) e 4 casi per aflibercept intraoculare con un ROR di 5,37 (IC 95%: 1,34-21,49).

Lo studio ha, pertanto, fatto emergere potenziali segnali di sicurezza relativi al rischio di aborto spontaneo associato alla somministrazione intraoculare di inibitori del VEGF durante la gravidanza. Questi segnali dovrebbero essere convalidati in studi clinici adeguatamente disegnati.

Post-marketing safety of immunomodulatory drugs in multiple myeloma: A pharmacovigilance investigation based on the FDA adverse event reporting system

Tingting Jiang, Hui Su 1, Yanping Li, Yuanlin Wu, Yue Ming, Chen Li, Ruoqiu Fu, Lu Feng, Ziwei Li, Li Li, Rui Ni, Yao Liu

Front Pharmacol. 2022 Dec

Negli ultimi anni, l'emergere di farmaci immunomodulatori (immunomodulatory drugs, IMiDs) ha migliorato significativamente gli esiti clinici nei pazienti con mieloma multiplo (MM); tuttavia, eventi avversi gravi hanno ostacolato la loro applicazione clinica in modo sicuro. L'obiettivo di questo studio è stato quello di caratterizzare i profili di sicurezza e le differenze tra gli IMiD attraverso un'analisi di disproporzionalità utilizzando il sistema di segnalazione degli eventi avversi della Food and Drug Administration (FAERS). A tale scopo sono state selezionate le segnalazioni con talidomide, lenalidomide e pomalidomide indicati come farmaci sospetti inserite nel FAERS tra il gennaio 2013 ed il dicembre 2021. Gli eventi avversi nelle segnalazioni sono stati recuperati utilizzando i Preferred Terms (PT) del Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (MedDRA). Gli eventuali segnali di sicurezza sono stati identificati utilizzando il Reporting Odds Ratio (ROR), il Proportional Reporting Ratio (PRR) ed il Bayesian belief propagation neural network (BCPNN). Quando tutti e tre gli algoritmi utilizzati hanno indicato un'associazione tra il farmaco target e l'evento avverso, è stato generato un segnale positivo.

Complessivamente, sono state estratte 9.968 segnalazioni di eventi avversi per talidomide, 231.926 segnalazioni per lenalidomide e 55.066 segnalazioni per pomalidomide. Gli eventi avversi sono risultati più comuni nei pazienti di sesso maschile e in quelli di età superiore a 44 anni. Importanti segnali di sicurezza sono stati identificati utilizzando la classificazione per sistemi e organi (System Organ Class, SOC), tra cui disturbi cardiaci per talidomide (ROR: 2,87; PRR: 2,79; IC: 1,22), disturbi gastrointestinali per lenalidomide (ROR: 2,38; PRR: 2,27; IC: 0,75) e disturbi respiratori, toracici e mediastinici per pomalidomide (ROR: 2,14; PRR: 2,09; IC: 0,85). In particolare, sono stati identificati i seguenti nuovi segnali di rischio: un significativo segnale di seconda neoplasia primaria indotta da talidomide; una riduzione del tasso di successo della raccolta di cellule staminali ematopoietiche associata a lenalidomide; un aumento della gonadotropina corionica umana associato ai tre IMiDs, che necessita però di essere confermato da dati clinici. Polmonite, sepsi e insufficienza renale sono risultati fattori di rischio comuni per il decesso dovuto a IMiD.

Rispetto alla talidomide ed alla lenalidomide, la pomalidomide è stata associata ad un minor rischio di tromboembolia venosa (TEV) ed è risultata utile per i pazienti con insufficienza renale.

In conclusione, l'analisi dei dati del FAERS ha fatto emergere nuovi segnali di possibili eventi avversi associati agli IMiD, tra cui l'insorgenza di una seconda neoplasia, il fallimento nel prelievo di cellule staminali ematopoietiche e l'aumento dei livelli di gonadotropina corionica umana. Ulteriori indagini sono necessarie per verificare il significato di questi segnali. Inoltre, gli IMiD hanno mostrato differenze nel profilo di sicurezza, che dovrebbero essere attenzionate dai medici.

A real-world pharmacovigilance study of FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) events for venetoclax

Yang Yang, Yamin Shu, Guosong Chen, Yanchao Yin, Feie Li, Juan Li

PLoS One. 2022 Dec 7

Il venetoclax (VEN) rappresenta il primo inibitore selettivo del Bcl-2 approvato da FDA e utilizzato nella leucemia linfocitica cronica (LLC) dell'adulto, nel linfoma a piccoli linfociti (SLL) e in alcune leucemie mieloidi acute (LMA). Tuttavia, la sicurezza a lungo termine del VEN in un ampio campione di popolazione non è stata ancora caratterizzata.

Questo studio ha esaminato gli eventi avversi associati all'uso di VEN e inseriti nell'Adverse Event Reporting System del FDA (FAERS) sin dalla sua approvazione nel 2016 mediante data mining. Per quantificare i segnali di eventi avversi associati al VEN, sono state condotte analisi di disproporzionalità utilizzando gli algoritmi del Reporting Odd Ratio (ROR), del Proportional Reporting Ratio (PRR), del Bayesian configuration promotion neural network (BCPNN) e del multi item gamma poisson shrinker (MGPS). Dal database FAERS, nel periodo di riferimento, sono state estratte complessivamente 8.379.682 segnalazioni. Dopo aver rimosso i duplicati, il numero di segnalazioni riportanti il VEN come principale farmaco sospetto erano 19.107. L'analisi ha permesso di identificare diversi segnali di eventi avversi gravi inattesi, tra cui versamento pleurico, infarto splenico, fibrillazione atriale, carcinoma cutaneo a cellule squamose. Il tempo mediano di insorgenza di eventi avversi correlati a VEN è stato di 31 giorni (intervallo interquartile [IQR] 7-131 giorni) e la metà degli eventi avversi riportati si è verificata entro 1 mese dalla somministrazione.

In conclusione, lo studio ha consentito di identificare nuovi segnali di eventi avversi associati all'uso di VEN, consentendo di migliorare la conoscenza del profilo di sicurezza del farmaco in real-world dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, contribuendo in tal modo alla gestione dei rischi associati all'utilizzo clinico.

Skin cancer signal associated with phosphodiesterase inhibitors: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database

Jun-Wei Chow, Ming-Ming Yan, Hui Zhao, Zi-Ran Li, Qian Zhang, Ming-Kang Zhong, Xiao-Yan Qiu.

Expert Opin Drug Saf. 2022 Nov 11

Il profilo di sicurezza post-marketing degli inibitori della fosfodiesterasi 5A (PDE5A) deve essere ancora caratterizzato in maniera completa, in particolare per quanto riguarda la possibile associazione con l'insorgenza di neoplasie. Al fine di comprendere l'associazione tra sildenafil, tadalafil e vardenafil ed il rischio di neoplasie, sono stati analizzati i dati provenienti dall'Adverse Event Reporting System dell'FDA (FAERS) relativi al periodo compreso tra il 1° gennaio 2004 e il 30 giugno 2022 attraverso uno studio di disproporzionalità. L'eventuale associazione è stata identificata utilizzando il Reporting Odds Ratio (ROR) ed il Bayesian Confidence Propagation Neural Network (BCPNN). I valori di ROR associati al rischio di melanoma maligno metastatico e per melanoma maligno di stadio II sono risultati compresi tra 9,19 (95% CI: 7,72-10,94; IC025: 2,77) e 132,23 (95% CI: 95,49-183,11; IC025: 4,69) per sildenafil e tra 6,79 (95% CI: 5,41-8,54; IC025: 2,27) e 180,17 (95% CI: 130,11-249,50; IC025: 4,89) per tadalafil. I valori di ROR associati al rischio di melanoma maligno metastatico e per melanoma maligno di stadio III sono risultati compresi tra 23,38 (95% CI: 15,20-35,96; IC025: 2,63) e 245,77 (95% CI: 154,42-391,16; IC025: 2,10) per vardenafil.

Questo studio supporta, pertanto, la possibile associazione tra sildenafil, tadalafil e vardenafil ed il rischio di insorgenza di neoplasie cutanee nei pazienti con disfunzione erettile.

Flecainide and risk of skin neoplasms: Results of a large nested case-control study in Spain and Denmark

Carlen Reyes, Luz M León-Muñoz, Andrea Pistillo, Sigrún Alba Jóhannesdóttir Schmidt, Kasper Bruun Kristensen, Diana Puente, Ana Llorente-García, Consuelo Huerta-Álvarez, Anton Pottegård, Talita Duarte-Salles.

Front Pharmacol. 2022 Dec 22

Prendendo spunto da un precedente studio effettuato in Danimarca, nel quale era stato evidenziato un rischio aumentato di melanoma associato all'utilizzo di flecainide, è stato condotto uno studio caso-controllo multi-database in Spagna (database SIDIAP [Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària] per il periodo 2005-2017 e database BIFAP [Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria] per il periodo 2007-2017) e Danimarca (registri danesi per il periodo 2007-2018) finalizzato a valutare l'associazione tra l'utilizzo del farmaco ed il rischio di neoplasie cutanee. Nello studio sono stati inclusi casi di melanoma o di tumori cutanei non melanomatosi (NMSC) insorti in pazienti di età ≥ 18 anni e con un minimo di 2 anni di dati precedenti alla comparsa della neoplasia (almeno 10 anni per la Danimarca), abbinati per età e sesso ai controlli in rapporto 10:1. Dallo studio sono stati esclusi pazienti con immunosoppressione o con anamnesi positiva per altre neoplasie. La regressione logistica condizionale è stata utilizzata per calcolare gli Odds Ratio (OR) (IC 95%) aggiustati per farmaci fotosensibilizzanti, farmaci antineoplastici, farmaci specifici per malattia e comorbidità. Il numero totale di casi di melanoma/NMSC inclusi è risultato pari a 7.809/64.230 nel database SIDIAP, 4.661/31.063 nel database BIFAP e 27.978/152.821 nei registri danesi. In Danimarca, l'uso di dosi cumulative di flecainide di almeno 200 gr (high-use) è risultato associato ad un aumento degli OR aggiustati per neoplasia cutanea rispetto al non utilizzo (never-use) del farmaco [melanoma: OR 1,97 (1,38-2,81); NMSC: OR 1.34 (1.15-1.56)]. Anche in Spagna è stata osservata un'associazione tra high-use di flecainide e NMSC [BIFAP: OR 1,42 (1,04-1,93); SIDIAP: OR 1,19 (0,95-1,48)]. Risultati simili sono stati osservati anche nei pazienti con almeno una dispensazione di flecainide (ever-use). Nessun significativo pattern dose-risposta è stato rilevato nei tre database analizzati.

In conclusione, l'uso di flecainide è risultato associato ad un aumentato rischio di melanoma (solo Danimarca) e NMSC (sia in Danimarca che in Spagna) ma senza evidenza di pattern dose-risposta. Ulteriori studi sono necessari per valutare possibili fattori confondenti non presi in considerazione.