

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...

- *Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and the potential risk of pancreatic carcinoma: a pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System and literature visualization analysis..... 2*
- *Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)... 3*
- *Baricitinib Safety for Events of Special Interest in Populations at Risk: Analysis from Randomised Trial Data Across Rheumatologic and Dermatologic Indications..... 4*
- *A post-marketing pharmacovigilance study of avapritinib: Adverse event data mining and analysis based on the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database..... 5*
- *Data mining and analysis for emicizumab adverse event signals based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database.....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)

Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and the potential risk of pancreatic carcinoma: a pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System and literature visualization analysis

Mingnan Cao, Chen Pan, Yue Tian, Li Wang, Zhigang Zhao, Bin Zhu

Int J Clin Pharm. 2023 Mar 28

Un crescente numero di dati sembra supportare un potenziale rischio di carcinoma pancreatico associato agli agonisti del recettore del peptide-1 simil-glucagone (glucagon-like peptide 1 receptor, GLP-1R). Al fine di verificare la suddetta associazione e di chiarirne il potenziale meccanismo è stata condotta un'analisi sull'Adverse Events Reporting System della FDA (FAERS) e sulla letteratura esistente. Per l'identificazione di potenziali segnali di sicurezza è stata effettuata un'analisi di disproporzionalità ed un'analisi Bayesiana utilizzando il reporting odds ratio (ROR), il proportional reporting ratio (PRR), l'information component (IC) e l'empirical Bayesian geometric mean (EBGM). Sono state analizzate anche la mortalità, gli eventi avversi life-threatening e le ospedalizzazioni.

Complessivamente, 3.073 casi di carcinoma pancreatico sono risultati correlati ad agonisti del GLP-1R. Potenziali segnali di carcinoma pancreatico sono stati identificati per cinque agonisti del GLP-1R. Il segnale più forte è stato identificato per la liraglutide (ROR 54.45, 95% CI 51.21-57.90; PRR 52.52, 95% CI 49.49-55.73; IC 5.59; EBGM 48.30). I segnali associati ad exesenaide (ROR 37.32, 95% CI 35.47-39.28; PRR 36.45, 95% CI 34.67-38.32; IC 5.00; EBGM 32.10) e lixisenaide (ROR 37.07, 95% CI 9.09-151.09; PRR 36.09; 95% CI 9.20-141.64; IC 5.17, EBGM 36.09) sono risultati più forti rispetto a quello associato a semaglutide (ROR 7.43, 95% CI 5.22-10.57; PRR 7.39; 95% CI 5.20-10.50; IC 2.88, EBGM 7.38) e dulaglutide (ROR 6.47, 95% CI 5.56-7.54; PRR 6.45; 95% CI 5.54-7.51; IC 2.67, EBGM 6.38). Il maggiore tasso di mortalità è risultato associato ad exesenaide (63.6%). Questo studio di farmacovigilanza ha, pertanto, evidenziato un'associazione tra gli agonisti del GLP-1R e lo sviluppo di carcinoma pancreatico.

Sulla base dell'analisi bibliometrica, l'AMPc/protein-chinasi, i canali del calcio, lo stress del reticolo endoplasmatico e lo stress ossidativo potrebbero essere coinvolti nella patogenesi del carcinoma pancreatico indotto da agonisti del GLP-1R.

Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)

Hardeep S Ahdi, Thomas Adam Wichelmann, Sasirekha Pandravada, Eli D Ehrenpreis

BMC Pharmacol Toxicol. 2023 Mar 6

L'osteonecrosi della mandibola è una rara ma grave reazione avversa comunemente associata alla terapia con bisfosfonati e denosumab. Una ricerca precedente aveva identificato nell'Adverse Event Reporting System della FDA (FAERS) diversi medicinali potenzialmente correlati alla sua insorgenza. Sulla base dei dati del FAERS precedentemente raccolti, è stata effettuata un'ulteriore analisi aggiornata per caratterizzare meglio l'evento di interesse ed i farmaci associati. A tal fine, sono stati ricercati tutti i casi di osteonecrosi correlata a farmaci riportati dal 2010 al 2021. Nell'analisi sono stati inclusi solo i casi relativi a pazienti adulti e segnalati da operatori sanitari. I casi che non riportavano l'età o il sesso del paziente sono stati esclusi ed è stata effettuata un'attenta rimozione dei duplicati. In totale, nel periodo 2010-2021, sono stati identificati nel FAERS 19.668 casi di osteonecrosi della mandibola, dei quali 8.908 hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Di questi, 3.132 sono relativi al periodo Aprile 2010-Dicembre 2014 e 5.776 al periodo Aprile 2015-Gennaio 2021. Per quanto riguarda i casi riportati nel periodo 2010-2014, il 64.7% ha riguardato donne ed il 35.3% uomini e l'età media riscontrata è stata di 66.1 ± 11.1 anni. Nel periodo 2015-2021, il 64.3% dei casi ha riguardato donne and il 35.7% uomini, con un'età media di 69.2 ± 11.5 anni. La revisione dei dati del periodo 2010-2014 ha identificato diversi nuovi farmaci associati ad osteonecrosi non descritti in precedenza, tra cui lenalidomide, corticosteroidi (prednisolone e desametasone), docetaxel e paclitaxel, letrozolo, metotrexato, imatinib e teriparatide. Tra i nuovi farmaci identificati nel periodo 2015-2021 troviamo, invece, palbociclib, pomalidomide, radio 223, nivolumab e cabozantinib. Il denosumab è risultato il farmaco più frequentemente associato all'evento avverso di interesse.

Complessivamente, i risultati dello studio forniscono una più ampia ed approfondita descrizione dei farmaci associati ad osteonecrosi della mandibola, correlando ai dati demografici dei pazienti. Inoltre, oltre alla già nota associazione con i bifosfonati e l'inibitore del RANKL denosumab, l'analisi condotta ha identificato nuovi farmaci e classi di farmaci, tra cui altri agenti antineoplastici non descritti in precedenza in letteratura. La comprensione del meccanismo d'azione di questi farmaci, tra cui l'anti-angiogenesi, l'immuno-modulazione, la citotossicità e gli effetti ormonali, potrà consentire di far luce sulla capacità di causare questa grave reazione avversa.

Baricitinib Safety for Events of Special Interest in Populations at Risk: Analysis from Randomised Trial Data Across Rheumatologic and Dermatologic Indications
Peter C Taylor, Thomas Bieber, Rieke Alten, Torsten Witte, James Galloway, Walter Deberdt, Maher Issa, Ewa Haladyj, Inmaculada De La Torre, Susanne Grond, Andreas Wollenberg.

Adv Ther. 2023 Apr

Il baricitinib, un inibitore delle Janus Chinasi (JAK) 1/2, è autorizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR), della dermatite atopica (DA) e dell'alopecia areata (AA).

Al fine di caratterizzare in maniera approfondita gli eventi avversi di interesse associati agli inibitori delle JAK in popolazioni a rischio e migliorare, in tal modo, la valutazione del rapporto beneficio-rischio per i singoli pazienti nelle diverse indicazioni terapeutiche, è stata effettuata un'analisi dei dati provenienti da studi clinici e studi di estensione a lungo termine nell'AR moderata-severa, nella DA moderata-severa e nell'AA severa. I tassi di incidenza (incidence rate, IR) per 100 pazienti-anni di eventi avversi cardiovascolari maggiori (major adverse cardiovascular event, MACE), neoplasie, tromboembolismo venoso (venous thromboembolism, VTE), infezioni gravi e mortalità sono stati calcolati sia per i pazienti a basso rischio (età inferiore ai 65 anni senza fattori di rischio specifici) che per quelli a rischio (età \geq 65 anni, malattia cardiovascolare aterosclerotica, diabete mellito, ipertensione, tabagismo, colesterolo HDL $<$ 40 mg/dL, BMI \geq 30 kg/m², scarsa mobilità in scala EQ-5D o storia di neoplasie). I dataset analizzati hanno incluso un'esposizione a baricitinib fino a 9.3 anni con 14.744 persone-anni di esposizione (person-years of exposure, PYE) per AR, 3.9 anni con 4.628 PYE per DA e 3.1 anni con 1.868 PYE per AA.

In pazienti a basso rischio (AR: 31%, DA: 48%, AA: 49%), i tassi di incidenza di MACE (0.05, 0.04, 0), neoplasie (0.20, 0.13, 0), VTE (0.09, 0.04, 0), infezioni gravi (1.73, 1.18, 0.6) e mortalità (0.20, 0.13, 0), rispettivamente nell'AR, della DA e nell'AA, sono risultati bassi. In pazienti a rischio (AR: 69%, DA: 52%, AA: 51%), sono stati rilevati i seguenti tassi di incidenza: 0.70, 0.25, 0.10 per MACE, 1.23, 0.45, 0.31 per neoplasie, 0.66, 0.12, 0.10 per VTE, 2.95, 2.30, 1.05 per infezioni gravi e 0.78, 0.16, 0 per mortalità, rispettivamente per AR, DA ed AA.

Le popolazioni a basso rischio hanno quindi mostrato una bassa incidenza di eventi avversi di interesse correlati a baricitinib. Nelle indicazioni dermatologiche, l'incidenza è risultata bassa anche per i pazienti a rischio.

A post-marketing pharmacovigilance study of avapritinib: Adverse event data mining and analysis based on the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database

Li Rong, Mengyuan Xie, Manxue Jiang, Hongyu Qiu, Lingti Kong.

Br J Clin Pharmacol. 2023 Jan 26

L'avapritinib è stato autorizzato dalla FDA nel gennaio 2020 e rappresenta il primo farmaco selettivo per il trattamento dei tumori stromali gastrointestinali con mutazione del recettore alfa del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFRA) D842V. Tuttavia, mancano dati su larga scala relativi agli eventi avversi correlati al suo utilizzo. L'obiettivo di questo studio è stato, pertanto, quello di valutare gli eventi avversi correlati ad avapritinib nella pratica clinica sulla base dei dati post-marketing. A tale scopo, sono state estratte tutte le segnalazioni relative ad avapritinib inserite nell'Adverse Event Reporting System della FDA (FAERS) fino a giugno 2022. Sono stati quindi calcolati, tramite analisi di disproporzionalità ed analisi Bayesiana, il reporting odds ratio (ROR), il proportional reporting ratio (PRR), l'information component (IC) e l'empirical Bayes geometric mean (EBGM), al fine di determinare l'eventuale presenza di associazioni significative tra avapritinib ed eventi avversi. Il sesso, l'età ed il tempo di insorgenza sono stati confrontati rispettivamente per eventi emorragici e non emorragici, gravi e non gravi, fatali e non fatali.

Complessivamente, sono stati riportati, nel periodo di riferimento, 3.120 casi correlati ad avapritinib, dei quali il 44% segnalati entro i primi 30 giorni dall'avvio del trattamento col farmaco. Sono stati identificati un totale di 331 segnali di eventi avversi, senza differenze significative tra uomini e donne. Sebbene il numero di eventi avversi associati ad alterazioni della cute e a disfunzione esecutiva sia risultato ridotto, l'intensità del segnale è risultata elevata, suggerendo una forte correlazione con l'uso del farmaco. L'analisi dei sottogruppi ha evidenziato una maggiore incidenza di eventi avversi gravi in pazienti anziani maschi. Nessuna differenza significativa è stata invece riscontrata nell'incidenza di eventi avversi emorragici in relazione a sesso ed età. L'analisi dei decessi dovuti ad eventi avversi correlati all'uso di avapritinib ha evidenziato come il sesso, l'età ed il tempo d'insorgenza fossero tutti significativamente correlati alla morte dei pazienti ($p < 0.05$). Lo studio ha, pertanto, permesso una accurata descrizione dell'incidenza e delle caratteristiche degli eventi avversi correlati all'uso di avapritinib, suggerendo di porre particolare attenzione nel trattamento di pazienti anziani di sesso maschile, specialmente nei primi trenta giorni di terapia.

Data mining and analysis for emicizumab adverse event signals based on the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System database

Lianhui Wei, Ye Tian, Xiao Chen, Xiaojing Guo, Chenxin Chen, Yi Zheng, Jinfang Xu, Xiaofei Ye.

Int J Clin Pharm. 2023 Feb 27

I dati relativi alla sicurezza in real-world di emicizumab, trattamento per i pazienti affetti da emofilia A, sono ancora limitati e le agenzie regolatorie, unitamente ai clinici, hanno sollevato preoccupazioni sul potenziale rischio di eventi avversi.

Al fine di evidenziare i segnali di eventi avversi associati al farmaco, è stata condotta un'analisi dei dati inseriti nell'Adverse Event Reporting System del FDA (FAERS) tra il quarto trimestre del 2017 ed il secondo trimestre del 2021. In particolare, è stata effettuata un'analisi di disproporzionalità utilizzando il reporting odds ratio (ROR) e l'information component (IC).

Nell'analisi sono stati inclusi in totale 5.598.717 pazienti, dei quali 1.244 avevano assunto emicizumab. Complessivamente, nel periodo di riferimento, sono stati estratti 703 segnali di eventi avversi correlati ad emicizumab e sono stati rilevati 101 segnali positivi. I segnali più intensi sono stati riscontrati per emartro (ROR/ROR975/ROR025 = 155.62/184.34/131.38, IC/IC975/IC025 = 7.28/7.48/7.01), emorragia (ROR/ROR975/ROR025 = 71.01/81.18/62.12, IC/IC975/IC025 = 6.15/6.31/5.94), emorragia muscolare (ROR/ROR975/ROR025 = 53.38/75.83/37.58, IC/IC975/IC025 = 5.74/6.16/5.15), emorragia traumatica (ROR/ROR975/ROR025 = 27.78/46.29/16.67, IC/IC975/IC025 = 4.80/5.40/3.92), ematoma (ROR/ROR975/ROR025 = 18.15/26.35/12.51, IC/IC975/IC025 = 4.18/4.63/3.55), trombosi correlata a dispositivo (ROR/ROR975/ROR025 = 21.27/37.57/12.04, IC/IC975/IC025 = 4.41/5.08/3.43) e prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata (ROR/ROR975/ROR025 = 20.68/36.51/11.71, IC/IC975/IC025 = 4.37/5.04/3.39). Emorragia, emartro, artralgia, caduta e dolore al sito di iniezione sono risultati gli eventi segnalati più frequentemente. Lo studio ha anche evidenziato diversi eventi avversi gravi correlati ad emicizumab non riportati in scheda tecnica, quali infarto acuto del miocardio e sepsi, che dovrebbero essere attentamente monitorati in corso di terapia con emicizumab per garantire la sicurezza dei pazienti.