

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...

- *Renal Sarcoidosis-like Reaction Induced by PD-1 Inhibitor Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Report and Literature Review*..... 2
- *Adverse Event Profiles of Antiseizure Medications and the Impact of Coadministration on Drug Tolerability in Adults with Epilepsy*..... 3
- *Membranous nephropathy caused by dimercaptosuccinic acid in a patient with Wilson's disease: a case report and literature review*..... 5
- *Progressive multifocal leukoencephalopathy with natalizumab extended or standard interval dosing in the United States and the rest of the world*..... 6
- *Adverse Event Profile of Azacitidine: Analysis by Route of Administration using Japanese Pharmacovigilance Database*.....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)

Renal Sarcoidosis-like Reaction Induced by PD-1 Inhibitor Treatment in Non-Small Cell Lung Cancer: A Case Report and Literature Review

Park SD, Kim MS, Han MH, Kim YJ, Jung HY, Choi JY, Cho JH, Park SH, Kim CD, Kim YL, Lim JH.

Medicina (Kaunas). 2023 May 21

Gli anticorpi monoclonali diretti contro i checkpoint immunitari (*immune checkpoint inhibitors*, ICIs) sono ampiamente utilizzati per il trattamento di diversi tipi di tumore e sono risultati associati ad outcome clinici favorevoli. Tuttavia, possono indurre eventi avversi immuno-correlati, tra cui reazioni simil-sarcoidosi (*sarcoidosis-like reactions*, SLR) a carico di diversi organi.

L'articolo descrive un caso di SLR renale comparso dopo trattamento con un ICI, accompagnato da una revisione della letteratura. Un paziente coreano di 66 anni con carcinoma polmonare non a piccole cellule ha sviluppato un'insufficienza renale dopo aver ricevuto quattordici dosi di pembrolizumab. La biopsia renale ha rivelato la presenza di granulomi multipli a cellule epitelioidi, con diversi aggregati linfoidi nell'interstizio renale ed un moderato grado di infiltrazione di cellule infiammatorie nell'interstizio tubulare. È stata, pertanto, avviata una terapia steroidea a dosaggio moderato con parziale ripristino dei livelli di creatinina sierica dopo quattro settimane di trattamento.

Questi dati, unitamente alla revisione della letteratura effettuata, hanno messo in luce la necessità di un attento monitoraggio del rischio di SLR renale e l'importanza di una diagnosi tempestiva tramite biopsia renale al fine di poter effettuare un trattamento appropriato.

Adverse Event Profiles of Antiseizure Medications and the Impact of Coadministration on Drug Tolerability in Adults with Epilepsy

Willems LM, van der Goten M, von Podewils F, Knake S, Kovac S, Zöllner JP, Rosenow F, Strzelczyk A.

CNS Drugs. 2023 Jun 4

I farmaci anticonvulsivanti, utilizzati in monoterapia o in associazione con altri farmaci, rappresentano il trattamento di scelta per la maggior parte dei pazienti con epilessia. La conoscenza degli eventi avversi tipici di questi medicinali, anche alla luce dell'utilizzo di altri in associazione, è essenziale per operatori sanitari e pazienti. Al fine di identificare il profilo di eventi avversi tipico di questi medicinali e determinare l'impatto su di essi dei farmaci concomitanti nella pratica clinica, è stata effettuata un'analisi retrospettiva sui dati di un ampio studio prospettico multicentrico tedesco (Epi2020) utilizzando il Liverpool AE Profile (LAEP), una scala validata di valutazione della tollerabilità nella quale un punteggio più alto indica la presenza di sintomi più frequenti.

I farmaci anticonvulsivanti sono stati raggruppati in base al meccanismo di azione mentre i farmaci concomitanti in base all'indicazione terapeutica.

Complessivamente, sono stati analizzati i dati di 486 pazienti (67% affetti da epilessia focale, 21% da epilessia generalizzata, 11% sindrome non nota), di cui 464 (95%) assumevano regolarmente 1,8 antiepilettici (mediana 2, range 0-6) e 142 (30%) almeno un farmaco concomitante. I profili di eventi avversi delle varie classi di anticonvulsivanti e dei singoli medicinali sono risultati corrispondenti a quelli riportati in letteratura. I modulatori della glicoproteina 2A della vescicola sinaptica (SV2A) e del canale del sodio voltaggio-dipendente (VGSC) hanno evidenziato profili di eventi avversi favorevoli, mentre il brivaracetam è risultato superiore al levetiracetam per quanto riguarda gli eventi avversi psico-comportamentali. L'analisi multivariata ha rivelato, oltre alla frequenza delle crisi convulsive, gli antidepressivi ed i modulatori dell'acido α -ammino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolo-propionico (AMPA) come predittori indipendenti di valori LAEP elevati. Perampanel, zonisamide, topiramato e acido valproico sono risultati rilevanti per la previsione di eventi avversi significativi, come gli agenti cardiovascolari, gli analgesici e gli antipsicotici tra i farmaci concomitanti.

In conclusione, l'analisi ha evidenziato come gli anticonvulsivanti abbiano profili di eventi avversi caratteristici altamente riproducibili e che devono essere presi in considerazione nel processo decisionale terapeutico. L'utilizzo di perampanel come modulatore AMPA deve essere considerato con cautela a causa del profilo di eventi avversi non favorevole. I farmaci che agiscono tramite i recettori VGSC e SV2A sono meglio tollerati rispetto ad altre classi di anticonvulsivanti o singoli farmaci quali il topiramato, la zonisamide ed il valproato. Il passaggio a brivaracetam è consigliabile nei pazienti con eventi avversi psico-comportamentali che assumono levetiracetam. A causa delle possibili interazioni farmacocinetiche, è necessario considerare il profilo cumulativo determinato dall'uso di farmaci concomitanti.

Membranous nephropathy caused by dimercaptosuccinic acid in a patient with Wilson's disease: a case report and literature review

Li X, Hu F, Xu G.

BMC Nephrol. 2023 May 26

L'acido dimercaptosuccinico (dimercaptosuccinic acid, DMSA) viene utilizzato come terapia chelante per i pazienti affetti da malattia di Wilson. Rispetto agli altri medicinali utilizzati per questa indicazione, l'uso di DMSA è associato con eventi avversi lievi e raramente viene interrotto per problemi di sicurezza.

La nefropatia membranosa rappresenta un evento avverso non comune al trattamento con DMSA.

L'articolo descrive il caso di un paziente di 19 anni che ha manifestato proteinuria durante la terapia a lungo termine con DMSA per la malattia di Wilson. In particolare, gli esami di laboratorio hanno rivelato livelli anormalmente bassi di ceruloplasmina sierica e di albumina sierica, unitamente ad una escrezione urinaria di proteine pari a 4.599,98 mg/24 h. La biopsia renale ha confermato la presenza di nefropatia membranosa, che, dopo aver escluso altre potenziali cause, è stata ricondotta al trattamento con DMSA. Il meccanismo con il quale il farmaco possa causare un danno renale non è noto, ma potrebbe essere legato alla presenza di gruppi sulfidrilici, che consentono il legame con diverse macromolecole formando apteni che stimolano la produzione anticorpale.

Il paziente è stato trattato con glucocorticoidi, con una significativa riduzione della proteinuria.

Questo caso mette in luce la possibilità di insorgenza di nefropatia membranosa indotta da DMSA e l'importanza di una diagnosi tempestiva nei pazienti in trattamento. Considerato l'ampio utilizzo nel morbo di Wilson, sono necessari ulteriori studi per comprendere il potenziale ruolo di questo farmaco nello sviluppo di danno renale, valutare eventuali fattori di rischio del paziente e consentire una diagnosi e un trattamento tempestivi.

Progressive multifocal leukoencephalopathy with natalizumab extended or standard interval dosing in the United States and the rest of the world

Dsilva L, McCarthy K, Lyons J, Cabigas B, Campbell N, Kong G, Adams B, Kuhelj R, Singhal P, Smirnakis K.

Expert Opin Drug Saf. 2023 Jun 5.

La leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) rappresenta un importante rischio noto associato al trattamento con natalizumab con intervallo di somministrazione standard di 4 settimane (standard interval dosing, SID). Le informazioni sul rischio di PML associato ad un intervallo di somministrazione superiore a 4 settimane (extended interval dosing, EID) di natalizumab sono invece limitate. È stata, pertanto, effettuata un'analisi retrospettiva dei casi confermati di PML associati a natalizumab EID e SID tra il 2006 e il 2021 utilizzando il sistema di farmacovigilanza dell'azienda farmaceutica.

In particolare, sono stati descritti i dati demografici dei pazienti, i fattori di rischio, le caratteristiche cliniche e gli outcome clinici.

Su 857 casi confermati di PML indotti da natalizumab, il 7.5% è risultato associato all'intervallo EID ed il 92.5% all'intervallo SID (Stati Uniti, US: 12.9% e 87.1%; resto del mondo: 5.4% e 94.6%). I fattori di rischio per PML hanno incluso un indice anti-JVC > 1.5 (US: EID 56.7% e SID 12.8%; resto del mondo: EID 44.1% e SID 21.0%), la durata media del trattamento con natalizumab (US: 90.0 e 70.2 mesi; resto del mondo: 54.1 e 49.8 mesi) ed una precedente terapia immunosoppressiva (US: 20.0% e 21.7%; resto del mondo: 11.8% e 18.0%). Nei gruppi EID e SID, il 68.8% ed il 76.0% dei pazienti era sopravvissuto a due anni dalla diagnosi.

Questo studio ha permesso di incrementare le conoscenze attuali sulla PML in pazienti trattati con natalizumab, in particolare sui casi insorti in pazienti trattati ad un intervallo EID, raccogliendo il maggior numero di casi ad oggi noto per questa sotto-popolazione.

Adverse Event Profile of Azacitidine: Analysis by Route of Administration using Japanese Pharmacovigilance Database

Yamaoka K, Fujiwara M, Uchida M, Uesawa Y, Muroi N, Shimizu T.

Oncology. 2023 Jun 6

L'azacitidina è un farmaco utilizzato nel trattamento delle sindromi mielodisplastiche e della leucemia mieloide acuta. Nei trial clinici, la tossicità ematologica e le infezioni hanno rappresentato i principali eventi avversi associati a questo medicinale. Tuttavia, non sono ancora disponibili informazioni specifiche sul tempo di insorgenza degli eventi avversi ad alto rischio e sui relativi *outcome*, così come sulle differenze nella frequenza di eventi avversi tra le diverse vie di somministrazione del farmaco.

Pertanto, al fine di caratterizzare meglio il profilo di sicurezza dell'azacitidina, è stato condotto uno studio utilizzando i dati del *Japanese Adverse Event Reporting Database* (JADER) relativi al periodo compreso tra Aprile 2004 e Giugno 2022, pubblicati dalla *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* ed effettuando un'analisi di disproporzionalità sull'incidenza degli eventi avversi, i tempi di latenza e gli *outcome*. La stima del rischio è stata effettuata utilizzando il *reporting odd ratio* (ROR), considerando indicativo di un segnale un limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% ≥ 1 .

Complessivamente, sono stati identificati 34 segnali di eventi avversi indotti da azacitidina. Tra questi, 15 erano relativi a tossicità ematologiche e 10 a infezioni e sono risultati associati ad un tasso di morte particolarmente elevato. Sono stati identificati anche altri segnali descritti in case-report, quali sindrome da lisi tumorale ed insufficienza cardiaca, anch'essi risultati associati ad un tasso di morte elevato. La maggior parte degli eventi analizzati si sono verificati entro il primo mese di trattamento.

I risultati di questo studio suggeriscono di porre maggiore attenzione nei pazienti in trattamento con azacitidina alla possibile insorgenza di insufficienza cardiaca, tossicità ematologica, infezioni e sindrome da lisi tumorale. Dal momento che negli studi clinici il farmaco è stato interrotto in presenza di eventi avversi gravi prima che l'effetto terapeutico fosse evidente, la definizione e l'utilizzo di adeguate misure di supporto, di riduzione della dose e sospensione dell'azacitidina risultano essenziali per la prosecuzione del trattamento.