

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...

- *Drugs associated with systemic sclerosis: An updated list of suspected drugs using the WHO pharmacovigilance database.* 2
- *Anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors associated gastrointestinal obstruction, perforation, and ulceration: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS).* 3
- *Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials.* 4
- *Post-Marketing Surveillance of CAR-T-Cell Therapies: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database.* 5
- *Updated Insights on Cardiac and Vascular Risks of Proton Pump Inhibitors: A Real-World Pharmacovigilance Study.* 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)



### *Drugs associated with systemic sclerosis: An updated list of suspected drugs using the WHO pharmacovigilance database*

*Anaël Dumont, Charles Dolladille, Hubert de Boysson, Joachim Alexandre, Alexandre Nguyen, Samuel Deshayes, Achille Aouba*

*Autoimmun Rev 2022 Sep*

I meccanismi fisiopatologici coinvolti nella sclerosi sistemica (SSc), in particolare i fattori scatenanti, sono ancora poco conosciuti. L'uso di alcuni farmaci è stato associato con l'insorgenza di disturbi scleroderma-like, anche se spesso i dati a supporto derivano da case report, case series o studi precedenti su vecchie molecole. L'importanza di identificare una relazione causale con un farmaco è legata alla eventualità che la malattia si risolva (o che non progredisca) alla sospensione, qualora possibile.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di aggiornare l'elenco dei farmaci sospetti associati all'insorgenza di sclerosi sistemica, analizzando il database di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Vigibase). Sono stati analizzati tutti gli *Individual Case Safety Reports* (ICSRs) di farmaci presumibilmente associati a SSc segnalati dal 1967, utilizzando i termini "sclerosi sistemica" e "sclerodermia". Per ciascun farmaco è stata eseguita un'analisi di disproporzionalità. Sono stati identificati 509 ICSRs e 38 farmaci sospetti associati alla sclerosi sistemica. I farmaci antitumorali sono stati i più rappresentati (42% di farmaci sospetti e il 62,3% di ICSRs), in particolare i taxani, la bleomicina, la vinblastina, l'imatinib, la dacarbazina, il pembrolizumab e il pemetrexed. Tra gli altri medicinali, sono stati associati a un segnale significativo la terapia ormonale sostitutiva, il romiplostim e l'eculizumab.

In conclusione, lo studio ha permesso di confermare l'associazione tra SSc e alcuni farmaci antitumorali precedentemente descritta con case-report/case series, e di identificare diversi nuovi farmaci potenzialmente implicati nello sviluppo della sclerosi sistemica. Alla luce di questi risultati, gli oncologi dovrebbero porre particolare attenzione alla comparsa di segni di SSc nei pazienti in trattamento, mentre internisti, reumatologi e pneumologi dovrebbero considerare l'insorgenza di SSc in pazienti con anamnesi oncologica positiva.

*Anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors associated gastrointestinal obstruction, perforation, and ulceration: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS)*

*Jing Huang, Yibei Zhao, Yanni Cao, Qingxia Zhang, Dongzhi Ran, Jinyan Li, Ling Luo, Feng Qiu, Long Meng*

*Int J Clin Pharm 2022 Aug*

L'analisi del database di segnalazione spontanea della FDA (FAERS) ha rilevato una potenziale associazione tra l'uso di inibitori della chinasi del linfoma anaplastico (ALK-TKI, alectinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, lorlatinib), indicati nel carcinoma polmonare non a piccole cellule, e disturbi gastrointestinali gravi (ostruzione, perforazione e ulcerazione gastrointestinale).

E' stata, pertanto, condotta un'analisi di disproporzionalità per valutare la potenziale associazione tra eventi gastrointestinali gravi e uso di ALK-TKI.

Su un totale di 14.125 eventi avversi associati all'uso di ALK-TKI, sono stati identificati 279 casi di ostruzione, perforazione e ulcerazione gastrointestinale tra gennaio 2011 e dicembre 2020, di cui il 16% associati a decesso del paziente.

Sono stati osservati tassi di segnalazione significativamente aumentati di 'ostruzione gastrointestinale' (*Reporting Odds Ratio* - ROR 1.77, limiti di confidenza al 95% da 1.45 a 2.15) e 'perforazione gastrointestinale' (ROR 1.61, limiti di confidenza al 95% da 1.28 a 2.02) per l'intera classe farmacologica, e di 'ulcerazione gastrointestinale' per crizotinib (ROR 1.23, limiti di confidenza al 95% da 1.01 a 1.50).

Nel complesso, dall'analisi emerge un incremento, lieve ma significativo, delle segnalazioni di ostruzione e perforazione gastrointestinale nei pazienti trattati con ALK-TKI, che può causare esiti gravi, anche fatali. Ulteriori studi sono necessari per validarne il nesso di causalità.

*Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Use With Risk of Gallbladder and Biliary Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials*

*Liyun He, Jialu Wang, Fan Ping, Na Yang, Jingyue Huang, Yuxiu Li, Lingling Xu, Wei Li, Huabing Zhang*

*JAMA Intern Med 2022 May 1.*

Gli agonisti del recettore del GLP-1 sono ampiamente raccomandati per il controllo glicemico e la riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e, di recente, anche per la perdita di peso nell'obesità. Ad oggi, l'associazione tra l'uso di questi farmaci e la comparsa di disturbi della colecisti o delle vie biliari rimane controversa.

È stata, pertanto, condotta una revisione sistematica con metanalisi su 76 studi clinici controllati e randomizzati, che hanno coinvolto 103.371 pazienti. Dall'analisi è emerso un aumento del rischio di malattie della colecisti o delle vie biliari (rischio relativo 1.37, limiti di confidenza al 95% da 1.23 a 1.52), in particolare di colelitiasi (rischio relativo 1.27, limiti di confidenza al 95% da 1.10 a 1.47), di colecistite (rischio relativo 1.36, limiti di confidenza al 95% da 1.14 a 1.62) e di malattie biliari (rischio relativo 1.55, limiti di confidenza al 95% da 1.08 a 2.22).

Il rischio era maggiore negli studi che utilizzavano gli agonisti del recettore del GLP-1 per la perdita del peso corporeo (rischio relativo 2.29, limiti di confidenza al 95% da 1.64 a 3.18), a dosi più elevate (rischio relativo 1.56, limiti di confidenza al 95% da 1.36 a 1.78) e per periodi più lunghi di trattamento (rischio relativo 1.40, limiti di confidenza al 95% da 1.26 a 1.56) rispetto all'uso di dosi più basse (rischio relativo 0.99, limiti di confidenza al 95% da 0.73 a 1.33) e ad una durata di trattamento più breve (rischio relativo 0.79, limiti di confidenza al 95% da 0.48 a 1.31)

Questi risultati evidenziano un aumentato rischio di malattie della colecisti o delle vie biliari con gli agonisti del recettore del GLP-1, specialmente con l'utilizzo per la perdita del peso corporeo, per periodi prolungati e alle dosi più elevate.

## *Post-Marketing Surveillance of CAR-T-Cell Therapies: Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Database*

*Michele Fusaroli, Valentina Isgrò, Paola Maria Cutroneo, Carmen Ferrajolo, Valentina Cirillo, Francesca Del Bufalo, Emanuel Raschi, Elisabetta Poluzzi & Gianluca Trifirò*

*Drug Safety 45, 891-908 (2022)*

Sempre più terapie a base di cellule T del recettore dell'antigene chimerico (CAR-T) sono ormai disponibili nell'armamentario dell'ematologo per il trattamento di leucemie e linfomi, pertanto sta emergendo la necessità di monitorare la sicurezza post-marketing su larga scala.

L'obiettivo dello studio è stato quello di caratterizzare meglio il profilo di sicurezza delle CAR-T disponibili sul mercato, concentrandosi sulla sindrome da rilascio di citochine e identificando eventuali segnali emergenti di rilevanza clinica. È stato utilizzato il sistema di segnalazione degli eventi avversi della *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti (FAERS) per analizzare le sospette reazioni avverse ai farmaci tisagenlecleucel (tisa-cel) e axicabtagene ciloleucel (axi-cel) nel periodo compreso tra ottobre 2017 e settembre 2020.

Le analisi di disproporzionalità (*reporting odds ratio*, ROR) sono state eseguite confrontando le terapie CAR-T con tutti gli altri farmaci (gruppo di riferimento 1) e altri farmaci onco-ematologici con un'indicazione simile, indipendentemente dall'età (gruppo di riferimento 2) o limitati agli adulti (gruppo di riferimento 3). La notorietà è stata valutata attraverso le schede tecniche e i piani di gestione del rischio. Sono stati analizzati, inoltre, il tempo di insorgenza della reazione avversa al farmaco e le caratteristiche della sindrome da rilascio di citochine.

Complessivamente sono state identificate 3.225 segnalazioni (1.793 con axi-cel; 1.433 con tisa-cel). Le reazioni avverse più frequentemente segnalate sono state sindrome da rilascio di citochine (52,2%), febbre (27,7%) e neurotossicità (27,2%). La sindrome da rilascio di citochine e la neurotossicità sono state spesso riportate insieme e il 75% degli eventi si è verificato nei primi 10 giorni.

L'analisi di disproporzionalità ha confermato le reazioni avverse note a questi farmaci e ha mostrato associazioni inaspettate, tra cui axi-cel con cardiomiopatie (ROR 2.3; intervallo di confidenza al 95% 1.2-4.4) e perforazioni gastrointestinali (2.9; 1.2-7.3), tisa-cel con epatotossicità (2.5; 1.1-5.7) e disturbi pupillari (15.3; 6-39.1).

Lo studio ha confermato le reazioni avverse già note e rilevato problemi di sicurezza potenzialmente emergenti, specifici per CAR-T: è stato evidenziato che tisa-cel è maggiormente legato a fenomeni di immunodeficienza (ipogammaglobulinemia, infezioni) e a coagulopatie, mentre axi-cel si associa maggiormente a neurotossicità.

### *Updated Insights on Cardiac and Vascular Risks of Proton Pump Inhibitors: A Real-World Pharmacovigilance Study*

*Yinghong Zhai, Xiaofei Ye, Fangyuan Hu, Jinfang Xu, Xiaojing Guo, Zhen Lin, Xiang Zhou, Zhijian Guo, Yang Cao and Jia He*

*Front Cardiovasc Med. 2022*

Gli inibitori di pompa protonica (PPI) sono tra i farmaci più prescritti nella pratica clinica, tuttavia rimangono dubbi sui potenziali rischi di uso nel lungo termine. Lo studio ha l'obiettivo di valutare la sicurezza dei PPI e i potenziali rischi cardiovascolari in un setting di real-world.

L'analisi è stata condotta sul database di segnalazione spontanea statunitense (FAERS).

Sono state considerate 62.140 segnalazioni di eventi cardiovascolari associati all'uso di inibitori di pompa protonica raccolte tra gennaio 2015 e dicembre 2019.

Nonostante gli inibitori di pompa nel loro insieme non siano risultati associati a un aumento del rischio cardiovascolare rispetto ai farmaci dell'intero database, sono emersi alcuni segnali sui singoli principi attivi.

Il pantoprazolo è il farmaco della classe che ha mostrato il più ampio spettro di rischio cardiovascolare, con l'insorgenza tra l'altro di porpora trombotica trombocitopenica e emangioma renale. L'esomeprazolo è risultato associato a emorragie da ulcera duodenale e nefropatia ipertensiva e il rabeprazolo a ectasia vascolare gastrica antrale ed enterocolite emorragica.

I segnali riguardano più eventi vascolari che eventi cardiaci. La nefropatia ipertensiva e l'emangioma renale sono emersi come i segnali più forti associati a diversi farmaci della classe.

Considerando i diversi profili di tossicità dei vari inibitori di pompa protonica, occorre cautela nella scelta del principio attivo, specialmente nei pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari.