

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...

- *A real-world disproportionality analysis of mepolizumab based on the FDA adverse event reporting system..... 2*
- *A real-world study of dupilumab in patients with atopic dermatitis including patients with malignancy and other medical comorbidities..... 3*
- *Incident glaucoma and ocular hypertension after periocular and intravitreal steroid injections: a claims-based analysis..... 4*
- *Analysis of Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients with Epilepsy: An Intensive Pharmacovigilance Study..... 5*
- *Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy..... 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)

Rosy Ruscica (Borsista)

Salvatore Spoto (Borsista)

Umberto Signorelli (Specializzando)



A real-world disproportionality analysis of mepolizumab based on the FDA adverse event reporting system

JanHuqun Li, Chongshu Wang, Aiping Deng and Cuilian Guo.

Frontiers in Pharmac. 2023

L'asma rappresenta una patologia eterogenea di natura infiammatoria che affligge circa 360 milioni di persone nel mondo. Lo standard di cura è rappresentato da corticosteroidi e beta-2 agonisti per via inalatoria. Recentemente, diversi agenti biologici, diretti contro specifiche vie di segnalazione, sono stati sviluppati come terapia add-on. Tra questi, mepolizumab, anticorpo monoclonale anti IL-5, è stato approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA) nel 2015 per il trattamento dell'asma eosinofilo severo e della granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) a partire dai 6 anni di età, ma anche in pazienti adulti con rinosinusite cronica con poliposi nasale (CRSwNP) e con sindrome ipereosinofila (HES). Nonostante mepolizumab abbia dimostrato un'ottima efficacia e sicurezza a lungo termine negli studi clinici, i dati di sicurezza disponibili sono limitati.

Pertanto, è stata condotta un'analisi di disproporzionalità, con l'obiettivo di valutare il profilo di sicurezza di mepolizumab, basandosi sulle segnalazioni presenti nel database *Adverse Event Reporting System* di FDA (FAERS) tra ottobre 2015 e dicembre 2022. Inoltre, è stato valutato il profilo di sicurezza a lungo termine anche nella popolazione pediatrica.

Sono stati identificati 13.947 eventi avversi nel periodo di riferimento, di cui i più frequenti includono dispnea, stanchezza, bronchite, cefalea, ipertensione e artralgia, in accordo con quanto riportato in scheda tecnica. Tra le reazioni avverse inattese sono state segnalate tosse, malessere, dolore al petto, cataratta e polmonite, quest'ultima riscontrata anche nella popolazione pediatrica. La maggior parte delle reazioni sono insorte nel primo mese di trattamento, di cui circa la metà durante il primo giorno di somministrazione. Le reazioni avverse riscontrate dopo 1 anno di trattamento sono state dispnea, tosse, polmonite e riacutizzazione dell'asma.

In conclusione, i risultati ottenuti sono utili per incrementare le conoscenze sul profilo di sicurezza di mepolizumab, che risulta in linea con quanto emerso dagli studi clinici, anche se sono state identificate reazioni avverse inattese. Maggiore attenzione deve essere posta in merito alla sicurezza a lungo termine, così come nella popolazione pediatrica.

Ulteriori studi sono necessari per ottimizzare il trattamento a base di mepolizumab, identificando al meglio la durata della terapia e la popolazione target.

A real-world study of dupilumab in patients with atopic dermatitis including patients with malignancy and other medical comorbidities

Dea Metko, Maha Alkofide, Mohannad Abu-Hilal

JAAD Int. 2024

Dupilumab è un anticorpo monoclonale approvato per il trattamento della dermatite atopica da moderata a grave (MtS-AD). Ha come bersaglio la subunità alfa del recettore dell'interleuchina 4 (IL-4Ra) condivisa sia dall'interleuchina 4 (IL-4) che dall'IL-13, citochine chiave nella patogenesi dell'AD. Diversi studi clinici hanno stabilito l'efficacia e la sicurezza del farmaco, tuttavia mancano dati di real-world su pazienti trattati con dupilumab in presenza di comorbidità.

In questo studio retrospettivo sono stati raccolti i dati delle cartelle cliniche di pazienti seguiti presso l'*Hamilton Health Sciences Centre* e la *McMaster University* di Hamilton, Ontario, dal 1° dicembre 2017 al 31 luglio 2023, con diagnosi clinica di MtS-AD e punteggi *Physician Global Assessment* (PGA) di 3 o 4, trattati con dupilumab per 52 settimane. L'obiettivo è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di dupilumab per il trattamento di MtS-AD in una popolazione canadese di pazienti adulti, compresi quelli con altre comorbidità significative come neoplasie. Sono stati individuati 155 pazienti adulti con DA trattati con dupilumab, e asma come comorbidità più comune. L'80% dei pazienti sono stati trattati con fototerapia e/o almeno un agente sistemico (metotrexato e ciclosporina) prima dell'inizio di dupilumab. Il punteggio PGA di 0 o 1 è stato raggiunto dal 64% dei pazienti alla settimana 52. Gli eventi avversi, tra cui reazioni nel sito di iniezione, disturbi oculari, arrossamento del viso e del collo e artropatia, si sono verificati rispettivamente nel 6%, 10%, 8% e 6% dei pazienti. Tre pazienti hanno continuato a ricevere dupilumab durante la gravidanza, mantenendo tutte un punteggio PGA di 0 o 1 senza alcun impatto sulla gravidanza, sul parto o sul neonato. Sono state incluse dodici pazienti con neoplasia progredita o attiva, senza impatto negativo sulla stessa.

I dati di real-world di questo studio contribuiscono a incrementare le conoscenze sul profilo di sicurezza di dupilumab, che si dimostra un'opzione efficace e sicura per i pazienti con DA, inclusi quelli con neoplasie maligne ed altre comorbidità.

Incident glaucoma and ocular hypertension after periocular and intravitreal steroid injections: a claims-based analysis

Polski A, Liu KC, Gupta D, Grewal DS, Horns J, Wirostko BM, Stagg BC.

BMJ Open Ophthalmol. 2023

L'associazione tra somministrazione di steroidi e sviluppo di glaucoma e di ipertensione oculare è ben nota e documentata, tuttavia pochi studi hanno confrontato direttamente il rischio di glaucoma con le diverse vie di somministrazione oculare di steroidi.

Questo studio retrospettivo ha permesso di esaminare i dati estratti dall'ampio database *IBM MarketScan* relativi a 19.156 adulti che hanno ricevuto iniezioni oculari di steroidi tra il 2011 e il 2022. Nello specifico, sono stati valutati i dati demografici dei pazienti e i dati relativi al trattamento steroideo, con l'obiettivo di determinare il rischio di sviluppo di glaucoma o ipertensione oculare entro 5 anni dalla prima iniezione di steroidi.

Secondo questo studio, i pazienti che ricevono iniezioni intravitreali di steroidi, impianti intravitreali di steroidi a rilascio prolungato o iniezioni multiple di steroidi sono a rischio significativamente maggiore di sviluppare ipertensione oculare e glaucoma rispetto ai pazienti che ricevono iniezioni di steroidi perioculari.

Complessivamente, all'interno della coorte, 3.932 pazienti (20,5%) hanno ricevuto una diagnosi di glaucoma o ipertensione oculare, 3.345 (17,5%) hanno richiesto un trattamento farmacologico per il glaucoma e 435 (2,27%) sono stati sottoposti ad una procedura laser o chirurgica entro 5 anni dalla prima iniezione di steroidi. Le iniezioni sottocongiuntivali di triamcinolone si associavano a un rischio inferiore di glaucoma e ipertensione oculare rispetto alle iniezioni retrobulbari o intravitreali (hazard ratio - HR 0,68, limiti di confidenza al 95% da 0,59 a 0,79), mentre l'impianto intravitreale di fluocinolone acetonide si associava a un rischio più elevato (HR 2,01, limiti di confidenza al 95% da 1,34 a 3,02).

Inoltre è emerso che il rischio di glaucoma era maggiore nei pazienti che ricevevano iniezioni ripetute di steroidi, con un picco dopo tre iniezioni (HR per due iniezioni 1,15, limiti di confidenza al 95% da 1,06 a 1,23; HR per tre iniezioni 1,42, limiti di confidenza al 95% da 1,29 a 1,56).

Sulla base di questi risultati, i pazienti che ricevono iniezioni oculari di steroidi dovrebbero essere attentamente monitorati per lo sviluppo di glaucoma, in particolare nel contesto della somministrazione intravitreale e/o ripetuta di steroidi.

Analysis of Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients with Epilepsy: An Intensive Pharmacovigilance Study

Hernández García E, Naranjo L, Pichardo-Macías LA, Bernad Bernad MJ, Castro-Pastrana LI, Ruíz García M, García Bernal TA, Mendoza Solís JL, Calderón Guzmán D, Díaz-García L, Mendoza-Torreblanca JG, Chávez Pacheco JL.

Children, 2023

L'epilessia è un disturbo cronico neurologico con manifestazioni cliniche eterogenee che colpisce circa 50 milioni di persone nel mondo, con un'elevata incidenza nella popolazione pediatrica. Lo schema di trattamento è molto importante, in quanto gli episodi possono risultare invalidanti o anche fatali per il paziente. Generalmente la monoterapia rappresenta il gold standard in circa il 70% dei pazienti, anche se spesso si ricorre a terapie di associazione, incrementando così la possibilità di eventi avversi, interazioni farmacologiche ed i costi del trattamento.

L'obiettivo del presente studio osservazionale, condotto da Ottobre 2012 a Dicembre 2022, è stato quello di identificare ed analizzare le reazioni avverse (ADR) da farmaci antiepilettici, quali acido valproico (VPA), oxcarbazepina (OXC), fenitoina (PHT), levetiracetam (LEV) e topiramato (TPM), somministrati sia in mono che politerapia ai pazienti pediatrici presso il *National Institute of Pediatrics* di Città del Messico.

Su un totale di 1.034 pazienti, 315 (176 maschi e 139 femmine) rientravano nei criteri di inclusione e tra questi 211 hanno manifestato ADR al trattamento. Sono state identificate 548 ADR, in particolare sonnolenza, irritabilità, piastrinopenia, alopecia e bassi livelli di VPA.

Alopecia, iperammoniemia, trombocitopenia, sonnolenza ed irritabilità sono state associate a VPA, queste ultime rilevate anche in seguito al trattamento con LEV. LEV e OXC hanno determinato principalmente ADR non gravi, mentre PHT ADR gravi.

Nel 26% dei casi (144 ADR), le ADR erano prevedibili, in particolare ADR gravi, poiché associate a un trattamento inappropriato, storia di allergie o precedenti reazioni avverse; il 62% erano probabilmente prevedibili (340 ADR) poiché non erano state adottate misure preventive adeguate, monitoraggi periodici dei livelli plasmatici o valutazione delle possibili interazioni. L'11% (64 ADR) non erano prevedibili.

In conclusione, questo studio evidenzia come la politerapia sia il fattore di rischio più importante per l'insorgenza e la gravità delle ADR, mentre la maggior parte delle ADR gravi sono risultate prevedibili.

Alla luce di questi risultati, sebbene con diversi limiti, questi studi risultano essenziali per comprendere il profilo di sicurezza di farmaci utilizzati nella popolazione pediatrica.

Safety of GLP-1 Receptor Agonists and Other Second-Line Antidiabetics in Early Pregnancy

Cesta CE, Rotem R, Bateman BT, Chodick G, Cohen JM, Furu K, Gissler M, Huybrechts KF, Kjerpeseth LJ, Leinonen MK, Pazzagli L, Zoega H, Seely EW, Patorno E, Hernández-Díaz S.

JAMA Intern Med. 2024

L'utilizzo, anche non intenzionale nel primo trimestre, di farmaci antidiabetici non insulinici di seconda linea in donne in gravidanza con diabete di tipo 2 è in crescita, comportando una possibile esposizione fetale con un rischio teratogeno tuttora sconosciuto. Pertanto, sono necessari studi in grado di orientare clinici, pazienti e agenzie regolatorie sul potenziale rischio di questi farmaci.

Questo studio di coorte multinazionale ha valutato l'associazione tra l'utilizzo periconcezionale di questi farmaci ed un aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori nel nascituro.

Lo studio è stato condotto su 51.826 donne in gravidanza con diabete di tipo 2 utilizzando i dati provenienti da quattro database di popolazione di Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia (dal 2009 al 2020), dal database statunitense *MarketScan* (2012-2021) e dal database israeliano *Maccabi Health Services* (2009-2020). L'obiettivo è stato quello di valutare il rischio teratogeno di diversi farmaci antidiabetici non insulinici, quali agonisti del GLP-1, sulfaniluree, inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4) e del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), assunti in epoca periconcezionale, ovvero da 90 giorni prima della gravidanza alla fine del primo trimestre di gestazione.

L'esposizione periconcezionale ai farmaci antidiabetici non insulinici di seconda linea variava tra i diversi paesi (32, 295 e 73 per 100.000 gravidanze nei paesi nordici, negli Stati Uniti e in Israele, rispettivamente) e aumentava nel corso dello studio, soprattutto negli Stati Uniti. La prevalenza di malformazioni congenite maggiori era del 3,7% in tutti i nati (n = 3.514.865), del 5,3% nei nati da madri con diabete di tipo 2 (n = 51.826), del 9,7% nei nati da madri esposte alle sulfaniluree (n = 1.362), del 6,1% agli inibitori DPP-4 (n = 687), del 8,3% agli agonisti del recettore GLP-1 (n = 938), del 7,0% agli inibitori SGLT2 (n = 335) e del 7,8% all'insulina (n = 5.078). Rispetto all'insulina, il rischio relativo per malformazioni congenite maggiori era pari a 1,18 per i nati da madri esposte a sulfaniluree (limiti di confidenza al 95% da 0,94 a 1,48), 0,83 per gli esposti ad inibitori DPP-4 (limiti di confidenza al 95% da 0,64 a 1,06), 0,95 per gli esposti ad agonisti del recettore GLP-1 (limiti di confidenza al 95% da 0,72 a 1,26) e 0,98 per gli esposti ad inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (limiti di confidenza al 95% da 0,65 a 1,46).

In conclusione, dall'analisi non è emerso un aumento del rischio delle malformazioni congenite maggiori nei nati da madri esposte ad antidiabetici non insulinici, tuttavia sono necessari ulteriori studi ed un monitoraggio continuo per avere informazioni più precise sulla sicurezza in gravidanza di questi farmaci.