

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...

- *Drug-Induced Acute Pancreatitis: A Real-Word Pharmacovigilance Study Using the FDA Adverse Event Reporting System Database*..... 2
- *Exploration of the potential association between GLP-1 receptor agonists and suicidal or self-injurious behaviors: a pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database*..... 3
- *Postmarketing Safety of Sacituzumab Govitecan: A Pharmacovigilance Study Based on the FDA Adverse Event Reporting System*..... 4
- *Tolerability of Olaparib Combined with Abiraterone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Further Results from the Phase 3 PROpel Trial*..... 5
- *Influence of genetic polymorphisms in vascular endothelial-related genes on the clinical outcome of axitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma*..... 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)

Rosy Ruscica (Borsista)

Salvatore Spoto (Borsista)

Umberto Signorelli (Specializzando)



Drug-Induced Acute Pancreatitis: A Real-World Pharmacovigilance Study Using the FDA Adverse Event Reporting System Database

Dongxuan Li, Hongli Wang, Chunmeng Qin, Dan Du, Yalan Wang, Qian Du and Songqing Liu.

Clinical Pharmacology and Therapeutics, March 2024

Il termine pancreatite acuta (AP) identifica una condizione infiammatoria, potenzialmente letale, del pancreas, con un'incidenza di circa 34 casi su 100.000 abitanti e che rappresenta la causa principale di ricovero ospedaliero per motivi gastro-intestinali in U.S.A. Tra le varie cause che possono determinare l'insorgenza di AP (genetiche, autoimmuni, infezioni, disordini metabolici) non si esclude quella legata al trattamento farmacologico, con una percentuale tra il 2.8 ed il 5.3% di tutti i casi di AP.

Obiettivo di questo studio è stato quello di identificare i principali farmaci sospetti di AP analizzando i dati del database *FDA Adverse Events Reporting System* (FAERS) dal 2004 al 2022. Mediante analisi di disproporzionalità sono stati identificati 1.175 farmaci sospetti di AP, di cui la metformina è risultata al primo posto per numero di eventi, seguita da quetiapina, liraglutide, exenatide e sitagliptin.

I farmaci antidiabetici sono stati, quindi, la classe farmacologica con il maggior numero di reazioni avverse (ADR) riportate, seguiti da immunosoppressori, psicolettici e analgesici. Inoltre, sono stati identificati 595 farmaci correlati positivamente ad un potenziale rischio di AP, di cui gli agenti antineoplastici, in particolare gli immunoterapici associati a pancreatite immuno-mediata, sono stati i più rappresentati, mentre 580 non hanno mostrato una correlazione positiva, anche se indicati come sospetti.

Lo studio fornisce per la prima volta una panoramica completa dei farmaci con potenziale rischio di AP, fornendo informazioni importanti ai pazienti, al personale sanitario e ai regolatori al fine di ottimizzare il trattamento nella pratica clinica, tenendo conto di fattori come il sesso, l'età o l'interazione farmacologica.

Exploration of the potential association between GLP-1 receptor agonists and suicidal or self-injurious behaviors: a pharmacovigilance study based on the FDA Adverse Event Reporting System database

Zhou J, Zheng Y, Xu B, Long S, Zhu LE, Liu Y, Li C, Zhang Y, Liu M, Wu X.

BMC Med. Feb 2024

Gli agonisti del recettore *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1RA) sono ampiamente utilizzati nei pazienti con diabete di tipo 2, in particolare con fattori di rischio cardiovascolare e comorbidità. Nonostante i potenziali vantaggi significativi in termini di efficacia, questi farmaci sono inevitabilmente associati con l'insorgenza di effetti avversi, nella maggior parte dei casi lievi. Tuttavia, destano preoccupazioni alcuni dati su possibile insorgenza di eventi gravi, tra cui tossicità epatica, carcinoma della tiroide e comportamenti suicidari e auto-lesivi.

Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la potenziale associazione tra gli agonisti del recettore del GLP-1 e i comportamenti suicidari o autolesivi (*suicidal or self-injurious behaviors*, SSIB), esaminando i dati post-marketing del database FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS), dal primo trimestre 2018 al quarto trimestre 2022.

Nello specifico sono stati identificati in totale 204 casi associati ai GLP-1RA, tra cui semaglutide, liraglutide, dulaglutide, exenatide e albiglutide. L'analisi del tempo di insorgenza non ha rivelato alcun meccanismo coerente per la latenza dei comportamenti suicidi o autolesivi nei pazienti che ricevono GLP-1RA. L'analisi di disproporzionalità non ha indicato alcuna correlazione. L'analisi della co-somministrazione ha rivelato 81 pazienti in trattamento con antidepressivi, antipsicotici e benzodiazepine, che potrebbero essere dunque indicatori di comorbidità di un disturbo psichiatrico.

In conclusione, nessuna evidenza suggerisce un'associazione tra GLP-1RA e comportamenti suicidari o autolesivi sulla base delle caratteristiche cliniche, del tempo di insorgenza, dell'analisi di disproporzionalità e dell'analisi delle co-somministrazioni dei farmaci.

Gli operatori sanitari, pertanto, dovrebbero prestare maggiore attenzione alla condizione psichica dei pazienti, monitorandoli attentamente al fine di considerare una eventuale maggiore suscettibilità a questi eventi.

Postmarketing Safety of Sacituzumab Govitecan: A Pharmacovigilance Study Based on the FDA Adverse Event Reporting System

Xingxing Li, Lin Zhang, Sang Hu, Dan Liu, Bin Hu, Jie Ran, Xiaofang Lin, Wei Mao and Jing Hu

Clinical pharmacology & therapeutics, February 2024

Il carcinoma della mammella rimane uno delle principali cause di morte nelle donne, in particolare, nel caso del sottotipo triplo-negativo (TNBC), la forma più aggressiva caratterizzata da ridotta espressione sia dei recettori ormonali che del fattore di crescita epiteliale 2 (HER-2).

Il sacituzumab govitecan è un anticorpo monoclonale diretto contro Trop-2 (*anti-trophoblast cell-surface antigen-2*), antigene ampiamente espresso in molti tumori, a cui è legato covalentemente SN-38, il metabolita attivo del chemioterapico irinotecan. Nel 2020 il farmaco è stato approvato da FDA per il trattamento di pazienti adulte affette da TNBC metastatico che non avevano risposto ad almeno 2 linee di chemioterapia.

Obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare i dati riportati tra la fine del 2020 e l'inizio del 2022 nel database *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS), relativi alle reazioni avverse (ADR) indotte da sacituzumab govitecan, con un focus sui fattori che hanno determinato l'insorgere di eventi gravi che hanno determinato o prolungato l'ospedalizzazione.

L'analisi di disproporzionalità ha identificato 114 ADR, insorte principalmente in donne rispetto a uomini (110 vs 14), riguardanti 20 *System Organ Class* (SOC), con una mediana di insorgenza di 6-7 giorni successivi al trattamento con sacituzumab govitecan. Tra le reazioni avverse, la colite neutropenica è stata la più frequente, seguita da progressione di malattia, fluttuazioni del peso, aplasia febbrile, sepsi neutropenica. L'analisi condotta in funzione dell'età non ha evidenziato differenze tra i pazienti >65 anni e <65 anni. L'analisi multivariata ha dimostrato come il sesso maschile e eventi quali colite, polmonite, neutropenia febbrile, sepsi, disidratazione e diarrea sono fattori di rischio di ospedalizzazione del paziente.

In conclusione, questa prima analisi retrospettiva ha dimostrato come la tossicità ematologica e gastrointestinale sono le più comuni associate al trattamento con sacituzumab govitecan, in linea con quanto riportato negli studi registrativi.

È necessario uno stretto monitoraggio delle reazioni avverse gravi, come diarrea, colite e sepsi, al fine di assicurare la sicurezza dei pazienti in terapia.

Tolerability of Olaparib Combined with Abiraterone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Further Results from the Phase 3 PROpel Trial

Saad F, Armstrong AJ, Oya M, Vianna K, Özgüroğlu M, Gedye C, Buchschacher GL Jr, Lee JY, Emmenegger U, Navratil J, Virizuela JA, Salazar A, Maillet D, Uemura H, Kim J, Oscroft E, Barker L, Degboe A, Clarke NW.

Eur Urol Oncol. 2024 Apr

Lo studio PROpel ha dimostrato un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza libera da progressione con olaparib più abiraterone rispetto a placebo più abiraterone nel trattamento di prima linea del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), indipendentemente dallo status mutazionale dei sistemi di riparazione del DNA.

In questo studio vengono riportate ulteriori analisi di sicurezza per comprendere meglio il profilo di eventi avversi (AE) di olaparib più abiraterone rispetto a placebo più abiraterone. Si tratta di uno studio randomizzato (1:1), in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 126 centri di 17 Paesi tra ottobre 2018 e gennaio 2020, su pazienti con mCRPC naïve al trattamento sistemico.

Gli eventi avversi più comuni, di tutti i gradi, per l'associazione olaparib - abiraterone rispetto a placebo - abiraterone sono stati anemia (46,0% vs 16,4%), nausea (28,1% vs 12,6%) e affaticamento (27,9% vs 18,9%). L'anemia di grado ≥ 3 si è verificata nel 15,1% dei pazienti in terapia con olaparib - abiraterone contro il 3,3% del gruppo placebo - abiraterone. L'incidenza di AE più comuni per olaparib - abiraterone ha raggiunto un picco precoce, entro 2 mesi, ed è stata gestita tipicamente con modifiche della dose o secondo la pratica clinica standard. Complessivamente, il 13,8% dei pazienti ha interrotto il trattamento con olaparib - abiraterone rispetto al 7,8% dei pazienti con placebo - abiraterone a causa di una reazione avversa; in particolare, il 3,8% dei pazienti in terapia con olaparib - abiraterone ha interrotto a causa dell'insorgenza di anemia contro lo 0,8% dei pazienti del gruppo placebo. Sono stati, inoltre, osservati più eventi di tromboembolismo venoso nel braccio olaparib - abiraterone (di qualsiasi grado, 7,3%; di grado ≥ 3 , 6,8%) rispetto al braccio placebo - abiraterone (di qualsiasi grado, 3,3%; grado ≥ 3 , 2,0%), più comunemente embolia polmonare (6,5% vs 1,8% per olaparib - abiraterone vs placebo - abiraterone).

In conclusione, lo studio PROpel ha evidenziato che l'aggiunta di olaparib alla terapia con abiraterone, standard di cura del mCRPC non trattato, non determina un aumento della tossicità da farmaco. La maggior parte degli effetti avversi causati dalla combinazione di olaparib con abiraterone potrebbe essere gestita con terapia di supporto, sospendendo la somministrazione di olaparib per un breve periodo di tempo e/o riducendo la dose di farmaco. La combinazione dei due farmaci risulta quindi avere un profilo di sicurezza prevedibile e gestibile nella maggior parte dei pazienti, aiutando nella scelta del regime di trattamento ottimale nei pazienti con mCRPC.

Influence of genetic polymorphisms in vascular endothelial-related genes on the clinical outcome of axitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma

Numakura K, Igarashi R, Takahashi M, Nara T, Kanda S, Saito M, Narita S, Inoue T, Niioka T, Miura M, Habuchi T.

Cancer Biol Ther. 2024 Dec

L'axitinib è un inibitore tirosin-chinasico multi-target utilizzato per il trattamento del carcinoma a cellule renali metastatico (mRCC). A causa dei gravi eventi avversi (AE) associati al farmaco, i pazienti spesso necessitano di riduzioni della dose o interruzione della terapia.

Lo scopo di questo studio è stato quello di indagare la correlazione tra polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) dei geni coinvolti nel meccanismo di azione di axitinib e l'outcome dei pazienti affetti da mRCC, in termini di prognosi e AE.

Sono stati esaminati 75 pazienti giapponesi affetti da mRCC trattati con axitinib in prima (47%), seconda (36%) o terza linea (17%), di età media di 67 anni (range 25-85 anni), 53 maschi (71%) e 22 femmine (29%). Sono stati valutati tre SNP in ciascuno dei tre geni candidati, ovvero l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), l'ossido nitrico sintasi 3 (NOS3) e il recettore dell'angiotensina II di tipo 1 (AT1R), tutti coinvolti negli effetti di axitinib sulla funzione endoteliale vascolare. La durata media del follow-up era pari a 13,4 mesi (range 3-60 mesi). Al momento dell'analisi 14 pazienti erano in trattamento con il farmaco, mentre 36 avevano interrotto axitinib per progressione e 21 per AE. Inoltre, 35 pazienti erano deceduti.

Non è stata rilevata alcuna associazione significativa tra la presenza di alleli mutati degli SNP e la risposta al trattamento, né l'interruzione del trattamento secondaria ad AE o il rischio di eventi di Grado 3 o più alto.

Tuttavia, nei pazienti portatori dell'allele di delezione *ACE rs4362* è stata riscontrata con maggiore frequenza la sindrome mano-piede (eritrodissiestesia palmo-plantare) ed una riduzione della funzione renale di Grado 2 o più alto ($p = 0.045$ e $p = 0.005$, rispettivamente), mentre i portatori dell'allele *G rs1799983 NOS3* hanno manifestato più frequentemente proteinuria ed eventi avversi multipli ($p = 0.025$ e $p = 0.036$, rispettivamente).

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che l'allele di delezione *ACE rs4362* e l'allele *G rs1799983 NOS3* possono essere associati a un aumento del rischio di tossicità da axitinib. La conferma di questi dati porterà a considerare in futuro un possibile approccio terapeutico basato sulle valutazioni di farmacogenetica.