

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 pharmacovigilance study investigating the toxicities of histone deacetylase inhibitors*..... 2
- *COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals*..... 4
- *A real-world data analysis of tirzepatide in the FDA adverse event reporting system (FAERS) database*..... 5
- *Adverse drug reactions in paediatric surgery: prospective study on frequency and risk related factors*..... 6
- *Real-world safety data of the orphan drug onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) for the SMA rare disease: a pharmacovigilance study based on the EMA adverse event reporting system*..... 8

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)



Nunzia Garofalo (Borsista)

Giorgia Loreto (Borsista)

Giulia Spinelli (Borsista)

Salvatore Spoto (Borsista)

Umberto Signorelli (Specializzando)

A real-world pharmacovigilance study investigating the toxicities of histone deacetylase inhibitors

Wenjie Li, Yiming Fu, Wei Wang

Annals of Hematology. 2024 March

L'istone deacetilasi rappresenta un enzima cruciale nella regolazione della trascrizione genica e questo ruolo chiave ha permesso lo sviluppo di inibitori selettivi (*Histone Deacetylases inhibitors* – inibitori HDAC) come terapia promettente nel trattamento di tumori ematologici, con potenziali applicazioni anche nei tumori solidi. In totale, sono stati approvati 5 farmaci, tra cui vorinostat approvato per il linfoma cutaneo a cellule T e belinostat per il mieloma multiplo. Nonostante siano stati introdotti da diversi anni, la conoscenza sul loro profilo di sicurezza nella pratica clinica è ancora limitata.

Pertanto, l'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare gli eventi avversi (AE) correlati all'uso di questa categoria di medicinali, utilizzando i dati del database *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) dal 2004 al 2023. Gli eventi sono stati analizzati mediante analisi statistiche come il *reporting odds ratio* (ROR), il *proportional reporting ratio* (PRR) e l'*Empirical Bayes Geometric Mean* (EBGM).

Nello specifico, sono stati individuati 9.275 AE associati al trattamento con inibitori HDAC, principalmente nella popolazione maschile rispetto a quella di sesso femminile (45.2 % vs 36.9%), senza nessuna differenza per età. Il 26.1% degli eventi (767) ha determinato il decesso del paziente, mentre il 39% (1.143) ne ha determinato l'ospedalizzazione. Secondo la classificazione per *System Organ Class* (SOC) gli AE più frequenti sono stati reazioni sistemiche (n=1.415, 15%; ROR: 0.82, 95% CI: 0.78–0.87; PRR: 0.85; EBGM: 0.85, p = 4.32E-10), eventi a carico del sistema gastrointestinale tra cui diarrea, nausea e vomito (n=1.244, 13%; ROR: 1.70, 95% CI: 1.60–1.80; PRR: 1.61; EBGM: 1.61, p = 4.32E-10), anomalie degli esami di laboratorio (n=1.128, 12%; ROR: 2.24, 95% CI: 2.11–2.38; PRR: 2.09; EBGM: 2.089, p = 0), infezioni ed infestazioni (n=796, 8%; ROR: 1.67, 95% CI: 1.55–1.80; PRR: 1.61; EBGM: 1.61, p = 5.80E-43) e reazioni a carico del sistema emolinfopoietico tra cui trombocitopenia, anemia, neutropenia febbrile (n=778, 8%; ROR: 5.56, 95% CI: 5.16–5.98; PRR: 5.18; EBGM: 5.17, p = 0). Considerando i diversi principi attivi, romidepsin e belinostat sono associati a più AE rispetto a vorinostat e panobinostat. Inoltre, lo studio ha identificato un'associazione tra il trattamento con inibitori HDAC e la comparsa di fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca, respiratoria e renale e disfunzione epatica. In particolare, la fibrillazione atriale è stato l'evento clinico da sottoporre ad una maggiore attenzione.

La mediana di insorgenza degli AE è stata di circa 46,8 giorni e comunque tra il primo ed il secondo mese successivo all'inizio della terapia. Tuttavia, è interessante notare come gli eventi di natura cardiovascolare possano insorgere anche 300 giorni dopo l'avvio del trattamento.

Pur con diversi limiti, questo studio fornisce informazioni importanti sulla sicurezza degli inibitori HDAC, fornendo indicazioni sulle modalità di gestione dei pazienti in trattamento, in particolare in relazione al rischio di cardiotossicità, tossicità respiratoria, renale ed epatica.

COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals

Faksova K, Walsh D et al.

Vaccine. 2024 Apr

Il progetto *Global COVID Vaccine Safety* (GCoVS), istituito nel 2021 nell'ambito del *Global Vaccine Data Network™* (GVDN®), facilita una valutazione completa della sicurezza della vaccinazione per COVID-19, valutando il rischio di eventi avversi di particolare interesse (AESI) registrati in 10 siti di otto paesi.

Utilizzando un protocollo comune, questo studio osservazionale di coorte ha confrontato i tassi osservati con quelli attesi di 13 AESI selezionati per esiti neurologici, ematologici e cardiaci. I tassi attesi sono stati ottenuti dai centri partecipanti utilizzando i dati sanitari pre-vaccinazione COVID-19 stratificati per età e sesso. Nell'analisi primaria sono state inclusi gli AESI verificatisi fino a 42 giorni dopo la vaccinazione con vaccini a mRNA (BNT162b2 e mRNA-1273) e a vettore virale (ChAdOx1). I rischi sono stati valutati utilizzando i rapporti osservati rispetto a quelli attesi (OE) con intervalli di confidenza al 95%. I potenziali segnali di sicurezza prioritari erano quelli con il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% (LBCI) maggiore di 1,5.

I partecipanti includevano 99.068.901 individui vaccinati. In totale, durante il periodo di studio sono state somministrate nei centri partecipanti 183.559.462 dosi di BNT162b2, 36.178.442 dosi di mRNA-1273 e 23.093.399 dosi di ChAdOx1. Potenziali segnali di sicurezza prioritari sono stati osservati per la sindrome di Guillain-Barré (OE = 2,49, IC 95%: 2,15, 2,87) e per la trombosi del seno venoso cerebrale (OE = 3,23, IC 95%: 2,51, 4,09) dopo la prima dose di vaccino ChAdOx1, per l'encefalomielite acuta disseminata dopo la prima dose di vaccino mRNA-1273 (OE = 3,78, IC 95%: 1,52, 7,78), per miocardite e pericardite dopo BNT162b2, mRNA1273 e ChAdOx1 (OE significativamente aumentati con LBCI > 1,5).

Questa analisi multinazionale ha confermato i segnali di sicurezza per miocardite, pericardite, sindrome di Guillain-Barré e trombosi del seno venoso cerebrale. Gli altri potenziali segnali di sicurezza identificati (mielite trasversa, paralisi di Bell, convulsioni febbrili, piastrinopenia, embolia polmonare) richiedono ulteriori studi di conferma.

A real-world data analysis of tirzepatide in the FDA adverse event reporting system (FAERS) database

Liyuan Liu

Front Pharmacol. 2024 Jun

La tirzepatide, un agonista del recettore del polipeptide insulino-tropico glucosio-dipendente (GIP) e del recettore del peptide glucagone-simile-1 (GLP-1), è indicata per la gestione cronica del peso negli adulti affetti da obesità o sovrappeso, in aggiunta ad una dieta a ridotto contenuto calorico ed a una maggiore attività fisica. Oltre agli effetti sul peso e sulla glicemia, il farmaco ha dimostrato una significativa efficacia nella riduzione del rischio cardiovascolare e degli eventi correlati al diabete nei pazienti obesi. Tuttavia, può essere associato ad eventi avversi (AE), tra cui effetti gastrointestinali lievi-moderati (nausea, vomito, diarrea, stipsi), riduzione dell'appetito, ipoglicemia, reazioni al sito di iniezione, ipersensibilità, cefalea, nasofaringite e pancreatite.

Considerato l'ampio utilizzo del farmaco nella pratica clinica, è possibile che alcuni eventi gravi non siano ancora stati identificati.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare le segnalazioni di AE dal primo trimestre del 2022 al terzo trimestre del 2023 presenti nel database *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) al fine di identificare e caratterizzare eventi inattesi conseguenti all'uso di tirzepatide.

Nel periodo di riferimento sono state individuate 1.904.481 segnalazioni, di cui 20.043 associate all'uso di tirzepatide, per lo più in pazienti di età pari a 50-59 anni (10,5%) e di sesso femminile (67,9%).

Le reazioni avverse (ADR) con il segnale più forte includevano reflusso gastroesofageo, dispepsia, somministrazione di dose errate, vomito e glicemia alterata.

Tra le ADR inattese, quelle con il segnale più forte includevano somministrazione di dose errate, emorragia al sito di iniezione e aumento dell'appetito, schedula di somministrazione inappropriata e incremento degli ormoni tiroidei.

Questo studio ha permesso di identificare diverse ADR non riconosciute in precedenza per tirzepatide, consentendo una migliore comprensione del profilo di sicurezza del farmaco e offrendo nuove prospettive sul monitoraggio, la sorveglianza e la gestione dei pazienti nella pratica clinica.

Adverse drug reactions in paediatric surgery: prospective study on frequency and risk related factors

Pérez-Ingidua C, Rivas-Paterna AB, González-Perrino C, Aleo-Luján E, Ascaso-Del-Rio A, Laredo-Velasco L, Portolés-Pérez A, Vargas-Castrillón E.

BMC Pediatr. 2024 May

La ricerca in ambito pediatrico è caratterizzata da numerose difficoltà, incluse le implicazioni etiche e legali delle sperimentazioni di fase precoce, lo scarso interesse industriale e la difficoltà ad ottenere il consenso da parte dei genitori. Pertanto, fino al 90% di tutte le prescrizioni in questa popolazione risulta off-label. Inoltre, i pazienti pediatrici sono particolarmente inclini a sviluppare reazioni avverse (ADR), specialmente nel corso di interventi chirurgici, a causa della somministrazione di diversi farmaci concomitanti e di proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche complesse.

Obiettivo di questo studio di coorte prospettico è stato quello di quantificare la frequenza delle ADR nei pazienti pediatrici sottoposti ad interventi chirurgici e di valutare i fattori di rischio associati allo sviluppo di ADR.

Tra l'agosto 2019 e l'ottobre 2021 sono stati arruolati 311 pazienti, di cui 117 di sesso femminile e 194 di sesso maschile, di età media 7,4 anni, sottoposti a intervento chirurgico o esame in anestesia.

Per 239 pazienti (76,8%) la durata della degenza in ospedale è stata inferiore a un giorno. Gli interventi più comuni includevano adenoidectomia (45, 12,1%), circoncisione (38, 10,2%) e tonsillectomia (30, 8,1%). Tutti i pazienti hanno ricevuto almeno un farmaco durante il ricovero, per un totale di 2.873 prescrizioni (9,24 prescrizioni per paziente). Il numero più alto di farmaci somministrati ad un singolo paziente è stato 21. Ottanta pazienti (25,7%, 27 di sesso femminile e 53 di sesso maschile) hanno manifestato almeno una ADR, associate a 244 farmaci (8,5% delle prescrizioni), con un rischio più elevato nel caso di prescrizioni off-label. Tutte le ADR si sono verificate durante l'induzione dell'anestesia o immediatamente dopo il recupero. Nessuna ADR ad insorgenza tardiva è stata osservata o comunicata dopo la dimissione. In totale, sono stati osservati 13 diversi tipi di ADR, di cui ipotensione (32; 35%), nausea (16; 15,5%) e delirio (16; 15,5%) sono state le più frequenti. L'84,5% delle ADR erano attese in base al meccanismo d'azione del farmaco mentre nel 15,5% si trattava di reazioni idiosincratice inaspettate. La maggior parte degli eventi si sono verificati a causa di interazioni farmacologiche, in particolare tra sevoflurano e fentanil (31,1% delle ADR).

L'associazione di questi due farmaci e del propofol ha causato 13 ADR (12,6%). Infine, l'aggiunta di dipirone a sevoflurano + fentanil + propofol ha causato il 9,7% di tutte le ADR.

In conclusione, questo studio ha mostrato un tasso di incidenza elevato di ADR in una coorte di pazienti pediatrici sottoposti a chirurgia e ha individuato l'uso off-label come un fattore di rischio chiave per lo sviluppo di ADR.

Real-world safety data of the orphan drug onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) for the SMA rare disease: a pharmacovigilance study based on the EMA adverse event reporting system

Ruggiero R, Balzano N, Nicoletti MM, di Mauro G, Fraenza F, Campitiello MR, Rossi F, Capuano A.

Pharmaceuticals. 2024 Mar

La recente introduzione della terapia innovativa a base di onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) ha rivoluzionato il panorama terapeutico dell'atrofia muscolare spinale (SMA). Si tratta della prima terapia genica per la SMA, che ha dimostrato miglioramenti funzionali nei bambini trattati, con dati di sicurezza ancora da approfondire.

Pertanto, è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo per valutarne il profilo di sicurezza, analizzando i casi raccolti nel database europeo di farmacovigilanza (Eudravigilance) tra il 1° gennaio 2019 e 22 settembre 2023.

Nel periodo di riferimento sono stati riportati su Eudravigilance 661 casi secondari all'uso di onasemnogene abeparvovec, con un aumento costante nel corso degli anni. La maggior parte delle segnalazioni sono state inviate da operatori sanitari (88,5%) e si riferivano a pazienti della fascia di età 2 mesi-2 anni (59,9%), per lo più di sesso femminile (43,4%). Inoltre, in più del 90% dei casi, Zolgensma® è stato l'unico farmaco sospetto segnalato.

In totale sono state segnalate 2.744 reazioni avverse (ADR). Le reazioni più comunemente riportate sono state aumento degli enzimi epatici, febbre, vomito e trombocitopenia.

Nel 56,9% dei casi si trattava di reazioni gravi, con esito fatale per il 4,7% delle ADR (arresto cardiaco, arresto o insufficienza respiratoria e insufficienza epatica acuta).

Aritmie, insufficienza epatica acuta e citolisi epatica sono emersi tra gli eventi cardiaci e i disturbi epatici.

In conclusione, i dati di questo studio confermano l'epatotossicità come il principale problema di sicurezza di Zolgensma® utilizzato nella pratica clinica. Pertanto, è necessario monitorare la funzione epatica nei pazienti sottoposti al trattamento. Inoltre, considerato il possibile rischio di cardiotoxicità, è importante eseguire anche un monitoraggio cardiologico, sebbene siano necessari ulteriori studi per confermare questa correlazione. Infine, il follow-up dei pazienti potrà contribuire a chiarire il profilo di sicurezza nel lungo termine, in particolare in relazione al rischio di insorgenza di neoplasie.