

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...

- *Real-world pharmacovigilance analysis of galsulfase: a study based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database.....* 2
- *Indications and adverse events of teriparatide: based on FDA adverse event reporting system (FAERS).....* 3
- *Disease-modifying therapies and hematological disorders: a systematic review of case reports and case series.....* 5
- *Post-marketing risk analysis of bendamustine: a real-world approach based on the FAERS database* 7
- *Risk of acute pancreatitis among new users of empagliflozin compared to sulfonylureas in patients with type 2 diabetes: A post-authorization safety study* 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)

Salvo Spoto (Borsista)

Giulia Spinelli (Borsista)

Umberto Signorelli (Specializzando)

Real-world pharmacovigilance analysis of galsulfase: a study based on the FDA adverse event reporting system (FAERS) database

Shangze Li, Runcheng Huang, Yuanyuan Meng, Yijia Liu, Jiao Qian, Junjie Zou, Jun Yang

Front Pharmacol, 2024 Aug

La mucopolisaccaridosi di tipo VI (MPS VI) è una malattia da deposito lisosomiale con coinvolgimento multisistemico progressivo, associata al deficit di arilsulfatasi B (ASB), che causa un accumulo di glicosaminoglicani (GAG). Nel trattamento della MPS VI, il medicinale galsulfase (Naglazyme®), la forma ricombinante dell'enzima N-acetilgalattosamina-4-solfatasi, indispensabile per il catabolismo dei glicosaminoglicani, viene ampiamente utilizzato come terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Ad oggi non sono disponibili studi sistematici relativi agli eventi avversi (AE) di questo farmaco, necessari per migliorare la comprensione del profilo di sicurezza e quindi consentire un uso appropriato della terapia.

Pertanto, scopo di questo studio è stato quello di identificare i potenziali rischi e le reazioni avverse associate all'uso di galsulfase utilizzando i dati riportati nel database FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) tra il secondo trimestre del 2005 e il quarto trimestre del 2023.

Nel periodo di riferimento sono state analizzate 20.281.876 di segnalazioni, di cui 3.195 legate al galsulfase. L'associazione tra galsulfase e AE è stata studiata utilizzando il *reporting odds ratio* (ROR), il *proportional reporting ratio* (PRR), il *Bayesian confidence propagation neural network* (BCPNN) e *multi-item gamma Poisson shrinker* (MGPS). Un'associazione significativa è stata riscontrata per disturbi respiratori, toracici e mediastinici [n = 1,219, ROR (95%CI) = 3.56 (3.35–3.78)] e infezioni e infestazioni [n = 1,136, ROR (95%CI) = 2.92 (2.74–3.11)]. Inoltre, sono state identificate reazioni avverse non attese secondo quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP), tra cui glomerulonefrite, sindrome nefritica, polmonite, convulsioni, infezioni dell'orecchio, sindrome da apnea del sonno, cianosi, tachicardia e idrocefalo.

Gli eventi hanno avuto un tempo mediano di insorgenza di 1.471 giorni (*range* 523-2.706 giorni), con oltre la metà dei casi verificatisi entro i primi 5 anni dall'inizio del trattamento.

I risultati di questo studio sottolineano l'importanza di una continua sorveglianza, per garantire la sicurezza dei pazienti in trattamento con galsulfase. L'identificazione di eventi precedentemente non riportati giustifica l'esecuzione di ulteriori indagini.

Indications and adverse events of teriparatide: based on FDA adverse event reporting system (FAERS)

Ming-Tao Wen, Jia-Cheng Li, Bo-Wen Lu , Hua-Rong Shao , Pei-Xue Ling , Fei Liu, Gang Li, Di Luo

Front Pharmacol, 2024 Aug

Teriparatide, un polipeptide sintetico ricombinante dell'ormone umano paratiroideo, viene utilizzato nel trattamento di alcune forme di osteoporosi, favorendo l'attività osteoblastica e quindi la formazione ossea. Dato l'uso diffuso del farmaco e i rischi di eventi avversi gravi riportati in scheda tecnica, una continua sorveglianza post-marketing è fondamentale per approfondirne il profilo di sicurezza.

Scopo di questo studio è stato quello di identificare i potenziali rischi e le reazioni avverse associate all'uso di teriparatide utilizzando i dati riportati nel database FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) tra il 2004 e il terzo trimestre del 2023. Per la valutazione del segnale sono stati utilizzati il *reporting odds ratio* (ROR), il *proportional reporting ratio* (PRR), il *Bayesian confidence propagation neural network* (BCPNN) e *multi-item gamma Poisson shrinker* (MGPS).

Su un totale di 17.035.572 di segnalazioni di eventi avversi presenti nel database FAERS nel periodo di riferimento, 107.123 riportavano teriparatide come principale farmaco sospetto; dopo aver escluso i casi con dati di età non noti (43,57%), le pazienti di sesso femminile superavano significativamente i pazienti di sesso maschile (89,58% contro 9,26%) e una notevole percentuale di pazienti aveva 45 anni o più (44,79%), in linea con l'epidemiologia dell'osteoporosi. In termini di gravità, gli eventi che hanno portato all'ospedalizzazione o al prolungamento dell'ospedalizzazione sono stati i più frequenti (47,87%), seguiti da altri eventi gravi (38,88%) o decesso (2,59%).

Solo il 20% delle segnalazioni è stato presentato da operatori sanitari.

I principali eventi avversi includevano dolore alle estremità (n = 8,094, ROR 4.63, PRR 4.54, IC 2.15, EBGM 4.43), spasmi muscolari (n = 5,524, ROR 5.18, PRR 5.11, IC 2.27, EBGM 4.96) ed aumento dei livelli di calcio (n = 1,988, ROR 51.02, PRR 50.73, IC 5.22, EBGM 35.8).

Per quanto riguarda l'indicazione terapeutica, gli usi off-label sono stati rilevati in condizioni come l'artrite (0,57%) e il cancro (0,12%). Nel caso di pazienti trattati per osteoporosi, i principali effetti avversi sono stati dolore (18,2%), fratture (12,4%), spasmi muscolari (7,7%) e nausea (6,5%).

I dati di questo studio, forniscono importanti informazioni di sicurezza su teriparatide, sebbene richiedano cautela nell'interpretazione poiché provenienti da segnalazioni non effettuate da operatori sanitari.

Disease-modifying therapies and hematological disorders: a systematic review of case reports and case series

Scavone C, Liguori V, Adungba OJ, Cesare DDG, Sullo MG, Andreone V, Sportiello L, Maniscalco GT, Capuano A.

Front Neurol. 2024 Jun

La sclerosi multipla (SM), una delle condizioni neurologiche più diffuse e invalidanti nel mondo, è una malattia infiammatoria cronica immuno-mediata, il cui trattamento prevede l'uso di terapie modificanti la malattia (*Disease modifying therapies*, DMT) in grado di ridurre il numero di ricadute e ritardare la progressione della malattia.

Questi farmaci mostrano profili di efficacia/sicurezza distinti e sono classificati come trattamenti a bassa/moderata o alta efficacia. Tra le terapie a bassa/moderata efficacia, generalmente più sicure rispetto agli agenti a più alta efficacia, vi sono gli IFN β , il glatiramer acetato (GA), la teriflunomide e il dimetil fumarato (DMF). D'altro canto, gli anticorpi monoclonali (ocrelizumab, natalizumab, alemtuzumab e ofatumumab), i modulatori del recettore della sfingosina 1-fosfato (S1PR, fingolimod, siponimod, ozanimod e ponesimod), la cladribina e il mitoxantrone mostrano profili di efficacia più elevati, ma sono associati a maggiori rischi di reazioni avverse (ADR).

In questo studio è stata effettuata una revisione sistematica degli studi pubblicati fino al 5 gennaio 2024 sui database Medline ed Embase con l'obiettivo di analizzare i casi di disturbi ematologici insorti durante il trattamento con DMT in pazienti con SM.

Nello specifico, sono stati identificati 56 *case report* e 11 *case series* riguardanti 84 pazienti adulti (55 di sesso femminile, 68 di età inferiore ai 50 anni, per lo più affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente) che hanno manifestato tossicità ematologica durante il trattamento con un DMT (più della metà relativi ad alemtuzumab, natalizumab e ocrelizumab) e 13 neonati che hanno manifestato questo tipo di tossicità a seguito dell'esposizione materna.

Nella maggior parte dei casi sono stati segnalati disturbi ematologici a insorgenza tardiva (eventi verificatisi più di 30 giorni dopo la prima somministrazione di DMT), rappresentati principalmente da neutropenia, anemia emolitica autoimmune e trombocitopenia.

La neutropenia è stata la reazione più frequente, in particolare nei pazienti trattati con ocrelizumab.

Anche l'anemia emolitica autoimmune con anticorpi caldi (AIHA) è stata segnalata di frequente, soprattutto durante il trattamento con alemtuzumab.

Complessivamente, i DMT più comunemente segnalati come sospetti sono stati alemtuzumab, natalizumab, ocrelizumab, IFN e fingolimod. Per alemtuzumab il rischio di neutropenia e piastrinopenia grave era già emerso a seguito di una revisione del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), sebbene eventi rari.

Tutti i casi hanno avuto esito favorevole, ad eccezione di un evento con esito fatale. Tra i casi correlati all'uso di natalizumab, troviamo i disturbi ematologici insorti in 13 neonati da madri in trattamento con il farmaco.

I dati di questo studio suggeriscono che la maggior parte dei DMT attualmente utilizzati per il trattamento della SM sembrano essere associati alla comparsa di disturbi ematologici, anche se in misura diversa a seconda del farmaco. Per questo, è necessario effettuare esami ematochimici prima di iniziare il trattamento con uno specifico DMT. Inoltre, in aggiunta ad un monitoraggio regolare dell'emocromo, per prevenire le conseguenze potenzialmente gravi (infezioni ed emorragie che potrebbero portare al decesso) e per migliorarne la gestione, i pazienti che ricevono DMT devono essere istruiti sui segni e i sintomi di mielosintossicità, come affaticamento inspiegabile, infezioni ricorrenti e/o emorragie. Sono comunque necessari ulteriori studi per valutare il rischio di disturbi ematologici da DMT.

Post-marketing risk analysis of bendamustine: a real-world approach based on the FAERS database

Dan Li, Yuan Zhang, Jia Qi Ni, Juan Zhu, Wen Ting Lu, Ya Lin Chen, Lei Cheng, Yu Qi Wang, Qian Jiang Li, Jie Wang, YanBingLu, JiaChen and LiChen.

Frontiers in Pharmacology, May 2024

La bendamustina, antineoplastico che combina l'attività alchilante a quella antimetabolita, è approvata nel trattamento della leucemia linfatica cronica, del linfoma non Hodking e del mieloma multiplo. Nonostante i benefici terapeutici, la sicurezza a lungo termine rimane ancora da stabilire.

La maggior parte dei dati di sicurezza deriva da trial clinici o revisioni di letteratura, pertanto l'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare le reazioni avverse (*adverse drug reactions*, ADR) associate al trattamento con bendamustina utilizzando il database *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS).

In particolare, è stata condotta un'analisi di disproporzionalità, considerando tutte le segnalazioni inserite da gennaio 2017 a settembre 2023.

Su un totale di 9.461.874, sono state individuate 5.195 segnalazioni che indicavano bendamustina come farmaco sospetto, principalmente in soggetti maschi (57.73%), di età media pari a 62.8 anni.

In oltre 2.400 casi si trattava di eventi gravi, che hanno determinato ospedalizzazione (30.38%) o decesso (20.41%). Le reazioni appartenenti alla *System Organ Class* (SOC) "Infezione ed Infestazione" sono state le più frequenti (22.16%), seguite da disturbi del sistema emolinfopoietico (19.14%) e reazioni sistemiche ed al sito di iniezione (14.21%). Infatti, le ADR più rappresentate comprendono ipertensione, neutropenia, infezione polmonare, trombocitopenia, anemia, infezione da Cytomegalovirus, leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), vasculite al sito di iniezione, tutti eventi avversi attesi.

Inoltre, sono state identificate 16 reazioni avverse inattese, tra cui casi di neuropatia periferica, sepsi, ipogammaglobulinemia e reazione anafilattica anche dopo 8 ore dalla somministrazione. La maggior parte delle reazioni sono insorte durante il primo mese di trattamento (58.78%), riducendosi nei successivi, con una mediana di insorgenza di 13 giorni (*range* 0-59 giorni).

Questi risultati, pur con i limiti dello studio, evidenziano alcuni potenziali segnali associati all'uso di bendamustina, fornendo importanti informazioni per un uso sicuro ed efficace del farmaco.

Risk of acute pancreatitis among new users of empagliflozin compared to sulfonylureas in patients with type 2 diabetes: A post-authorization safety study

Soulmaz Fazeli Farsani, Kristy Iglay, Ling Zhang, Christian Niyonkuru, Laurieann Nessralla, Cynthia J. Girman

Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2024

Il trattamento con empaglifozin, appartenente alla classe degli inibitori del co-trasporto sodio-glucosio (*Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor*, SGLT-2i), risulta ben tollerato, con un rischio basso di eventi avversi gravi. Tuttavia, diversi eventi avversi sono stati associati, seppur raramente, al trattamento con SGLT2-i, tra cui infezioni del tratto genitourinario, chetoacidosi diabetica e fratture oltre che ad episodi di pancreatite, sebbene il rischio rimanga da stabilire.

Pertanto, scopo di questo studio è stato quello di valutare il potenziale rischio di pancreatite acuta da empaglifozin in pazienti affetti da diabete di tipo 2. Sono stati analizzati i dati provenienti da 2 database (*MarketScan CCAE/MDCR* e *Optum CDM*), includendo i pazienti che assumevano metformina che hanno iniziato il trattamento con empaglifozin o sulfaniluree, escludendo i pazienti che assumevano altri antidiabetici come inibitori della dipeptilpeptidasi o analoghi del peptide 1 simile al glucagone, dato il rischio di pancreatite associato a questi ultimi.

Dal 2014 al 2021, sono stati identificati 72.661 nuovi pazienti in trattamento con empaglifozin e 42.2018 con sulfaniluree, in associazione a metformina. Dopo un periodo di *follow-up* di 6 mesi, il tasso di incidenza di pancreatite acuta era di 10.30 eventi (95% confidence interval [CI] 9.29– 11.39) per 1.000 pazienti-anno trattati con empaglifozin e 11.65 (95% CI 10.59–12.77) eventi per 1.000 pazienti-anno trattati con sulfaniluree, non indicando un aumento significativo di rischio di pancreatite (HR 0.88 [0.76-1.02]) rispetto ai 75.621 pazienti-anno in *follow-up*.

In conclusione, i risultati ottenuti sono in linea con studi precedenti, confermando che l'uso di empaglifozin non è associato ad un aumento del rischio di pancreatite acuta.