

Volume 4, Numero 1
gennaio – giugno 2019



ASL
CITTÀ DI TORINO

NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA Speciale Oncologia



SOMMARIO

- ✓ **NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA**
- ✓ **CORSI ECM FAD GRATUITI DI FARMACOVIGILANZA**
- ✓ **SEGNALAZIONI DI ADR IN PIEMONTE ANNI 2017-2018**
- ✓ **IL CASO CLINICO**

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

Si riporta una sintesi delle Note Informative Importanti (NII) pubblicate da AIFA da gennaio a giugno 2019. Il testo integrale è consultabile sul sito web dell'AIFA (www.aifa.gov.it) nella sezione **Sicurezza dei farmaci**.

EMA RACCOMANDA LA REVOCA DELL'AIC DEL MEDICINALE LARTRUVO® (26 aprile, 6 maggio 2019)

Lartruvo® (olaratumab) è stato autorizzato nell'UE il 9 novembre 2016 per il trattamento di pazienti adulti con sarcoma avanzato dei tessuti molli. A questo medicinale è stata concessa una "approvazione condizionata", poiché i dati sulla sua efficacia erano limitati a causa dei pochi pazienti inclusi nello studio principale a supporto della richiesta di autorizzazione. Il medicinale, quindi, ha ottenuto l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), a condizione che l'azienda titolare fornisse ulteriori dati a conferma dei benefici e della sicurezza del medicinale. Uno studio di fase 3 denominato ANNOUNCE, in cui Lartruvo® è utilizzato in pazienti con sarcoma avanzato o metastatico dei tessuti molli in combinazione con doxorubicina, non ha confermato il beneficio clinico della combinazione dei due medicinali rispetto alla sola doxorubicina. Inoltre, lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario di prolungare la sopravvivenza nella popolazione complessiva o nel sottogruppo con leiomiomasarcoma. Non è stato mostrato alcun beneficio in termini di prolungamento della sopravvivenza libera da progressione nella popolazione generale, che era uno degli obiettivi secondari dello studio.

Di conseguenza, l'AIC di Lartruvo® sarà revocata e nessun nuovo paziente potrà più ricevere il medicinale. I pazienti già in trattamento devono essere trattati con le opzioni terapeutiche disponibili.

REVISIONE EMA INERENTE LO SCREENING DEI PAZIENTI PRIMA DEL TRATTAMENTO CON FLUOROURACILE, CAPECITABINA, TEGAFUR E FLUCITOSINA (15 marzo 2019).

L'EMA ha avviato una revisione che riguarda i medicinali a base di fluorouracile per iniezione o per uso topico, nonché i medicinali contenenti capecitabina e tegafur assunti per via orale, che vengono convertiti in fluorouracile nell'organismo. La revisione include anche la flucitosina, antifungino somministrato per iniezione o per via orale, una frazione del quale è convertita in fluorouracile nell'organismo.

La revisione esaminerà i metodi di *screening* esistenti e il loro valore nell'identificazione dei pazienti ad aumentato rischio di gravi effetti collaterali. Alcuni pazienti mancano della forma funzionante di diidropirimidinadeidrogenasi (DPD), enzima necessario per degradare il fluorouracile. I medici prescrittori potrebbero non sapere che i loro pazienti mancano di una DPD funzionante e se a questi pazienti vengono somministrati fluorouracile o sostanze correlate, il loro organismo non può degradarli, con conseguente accumulo di questi medicinali nel sangue. L'accumulo di fluorouracile può portare a effetti collaterali gravi e potenzialmente letali, quali: neutropenia, neurotossicità, grave diarrea e stomatite. Pertanto, ai pazienti con carenza totale di DPD non devono essere somministrati fluorouracile o farmaci che possono formarli nell'organismo. Le informazioni sul prodotto per la maggior parte di questi farmaci riportano l'avvertenza di non essere utilizzati in pazienti con deficit di DPD completo. Il test genetico per il deficit di DPD è raccomandato per la maggior parte dei medicinali usati nel trattamento del cancro, ma lo screening sistematico per il deficit di DPD prima di iniziare il trattamento non è obbligatorio. Inoltre, sono stati pubblicati di recente nuovi dati sui test genetici e altri metodi di screening della DPD che possono influire sulle raccomandazioni attuali. EMA valuterà i dati disponibili dei metodi di screening esistenti per rilevare il deficit di DPD e raccomanderà, se necessario, modifiche al modo in cui questi medicinali sono utilizzati, al fine di garantirne un uso sicuro.

RIVALUTAZIONE DEI DATI SULL'USO DEL MEDICINALE TYVERB® (30 aprile 2019 – 16 maggio 2019)

L'EMA sta aggiornando le informazioni sul medicinale Tyverb® (lapatinib) in seguito al rilevamento di errori nei risultati di uno studio che ha coinvolto donne in postmenopausa con carcinoma mammario HR+/HER2+ e la cui malattia era peggiorata nonostante il precedente trattamento con trastuzumab. I risultati avevano indicato un beneficio di Tyverb® rispetto a trastuzumab quando tali medicinali venivano somministrati insieme ad un inibitore dell'aromatasi. Gli errori rilevati erano stati inclusi nelle informazioni di prodotto del medicinale il 30 luglio 2018. Queste informazioni saranno rimosse e i dati saranno ri-analizzati.

Le indicazioni terapeutiche di Tyverb® (lapatinib) sono state modificate per inserire l'informazione che *“non sono disponibili dati sull'efficacia di lapatinib rispetto a trastuzumab entrambi usati in associazione con un inibitore dell'aromatasi, nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica positiva per il recettore ormonale, precedentemente trattate con trastuzumab o con un inibitore dell'aromatasi”*. Per quanto riguarda le pazienti attualmente in trattamento con lapatinib in associazione con un inibitore dell'aromatasi, in progressione dopo precedente terapia contenente trastuzumab, la decisione di continuare la terapia deve essere presa caso per caso.

REVISIONE EMA SUGLI ERRORI DI MANIPOLAZIONE DEI MEDICINALI CONTENENTI LEUPRORELINA IN FORMULAZIONE DEPOT (14 giugno 2019)

Le formulazioni depot dei medicinali contenenti leuprorelina sono usate per il trattamento del cancro alla prostata, del cancro al seno e di patologie che interessano il sistema riproduttivo femminile (endometriosi, miomatosi uterina, fibrosi uterina e pubertà precoce). L'EMA ha avviato una revisione dei medicinali contenenti leuprorelina a seguito di segnalazioni di *errori di manipolazione durante la preparazione e la somministrazione* di questi medicinali, che indicano che alcuni pazienti possono ricevere quantità insufficienti del farmaco, riducendo così i benefici del trattamento. Questa revisione riguarda le formulazioni a lento rilascio/depot, somministrate per iniezione sottocute, molte delle quali richiedono passaggi complessi nella preparazione delle iniezioni. Secondo quanto riferito, errori di manipolazione con queste formulazioni hanno portato a problemi, come perdite del farmaco dalla siringa o mancato rilascio dell'impianto dall'applicatore. Il comitato per la sicurezza (PRAC) dell'EMA valuterà tutti i dati disponibili e deciderà se sono necessarie misure per garantire che i medicinali siano preparati e somministrati in modo appropriato.



Sono online due corsi di formazione a distanza dedicati alla farmacovigilanza.

I corsi sono gratuiti e accreditati per tutti gli operatori sanitari del Servizio sanitario regionale (ASL, AO, IRCCS).

1. L'ABC della farmacovigilanza 2 - 10 crediti ECM (codice ECM 237491), è un corso di base che fornisce tutte le informazioni necessarie per comprendere l'importanza della farmacovigilanza e della segnalazione delle reazioni avverse da farmaco.

2. VigiFarmaco: la nuova piattaforma per la segnalazione online, 4,5 crediti ECM, (codice ECM 237702), è un corso sul nuovo sistema di segnalazione online che insegna in maniera rapida e semplice come fare una segnalazione di reazione avversa da farmaco in poco tempo.

I corsi fanno parte del programma indipendente FaViFAD (Formazione a distanza nella Farmacovigilanza), erogati sulla piattaforma SAEPE: www.saepe.it.

La Regione Piemonte ha deciso di aprire il corso a tutti gli operatori sanitari fino a un tetto massimo di 1.500 partecipanti a ciascun corso. Per definire il diritto d'accesso verrà considerato l'ordine cronologico di inizio del corso, fino a saturare il numero di accessi previsto dalla nostra Regione. Il modello scelto per questa formazione è quello didattico del caso, per cui i corsi sono imperniati su due aspetti:

1. dossier informativi (e relativi allegati)
2. casi con cui cimentarsi, all'interno dei quali vengono proposte le domande di valutazione ECM.

Accedere ai corsi è semplice, basta seguire le istruzioni:

1. andare sulla piattaforma SAEPE (www.saepe.it)
2. se si è già registrati sulla piattaforma SAEPE passare al punto 4. Se non si è mai registrati occorre registrarsi cliccando in alto a destra su registrati e compilando con attenzione tutti i campi della scheda di registrazione
3. inserire ID e PIN per loggarsi
4. cliccare nel box "Corsi in convenzione" il titolo del corso che interessa (ABC o VigiFarmaco)
5. cliccare sul primo caso del corso
6. leggere le fonti informative
7. affrontare il caso rispondendo via via alle domande a risposta multipla che appariranno
8. una volta superato il primo caso (che può essere ripetuto più volte in caso di mancato superamento) passare ai successivi. Chi non supera il corso ha la possibilità di rifarlo.
1. Per superare il corso ed acquisire i crediti ECM occorre rispondere correttamente all'80% delle domande proposte.
9. Solo al superamento di tutti i casi previsti si otterranno i crediti ECM
10. dopo il superamento, l'attestazione dei crediti ECM è immediatamente disponibile sulla piattaforma nella propria "Situazione crediti" in alto a destra.

In caso di dubbi è attivo un help desk : gestione@saepe.it, con risposta entro 24 ore lavorative

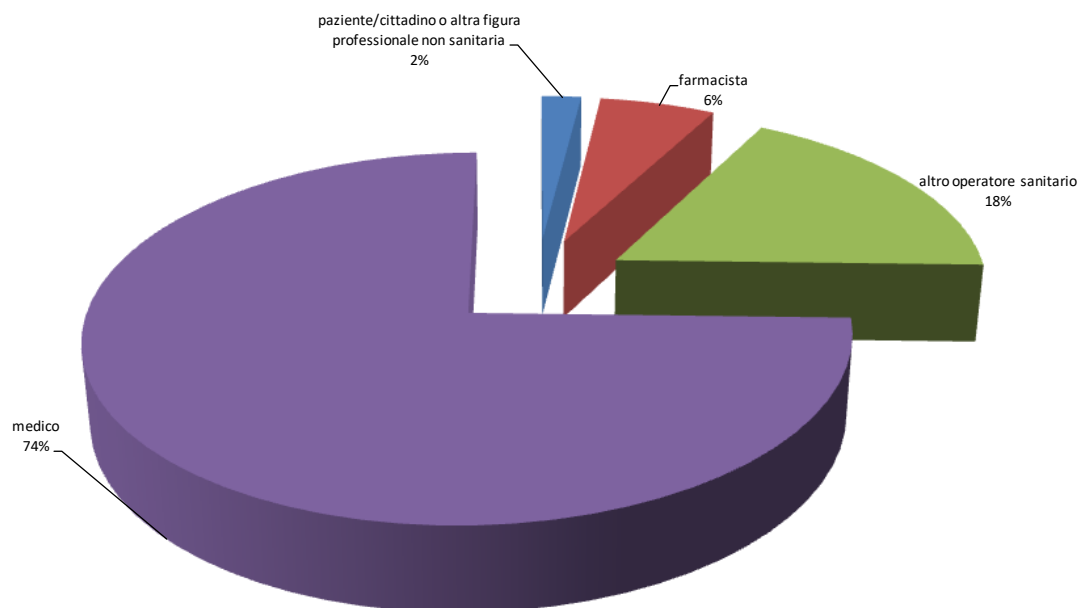
SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE A FARMACI ONCOLOGICI IN REGIONE PIEMONTE NEGLI ANNI 2017-2018

Nel 2017 e 2018, nella Regione Piemonte, sono state inserite nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) 603 schede di segnalazione di sospette reazioni avverse (ADR) da farmaci antitumorali (ATC L01), pari all'11% circa del totale delle segnalazioni inserite nello stesso biennio (5.670). In particolare, nel 2017 le segnalazioni sono state 326, nel 2018 sono state 277 (-15% rispetto all'anno precedente).

Le segnalazioni spontanee sono state 561 (93% del totale), mentre quelle da studio (compassionevole, osservazionale o di farmacovigilanza attiva) sono state 42 (7%).

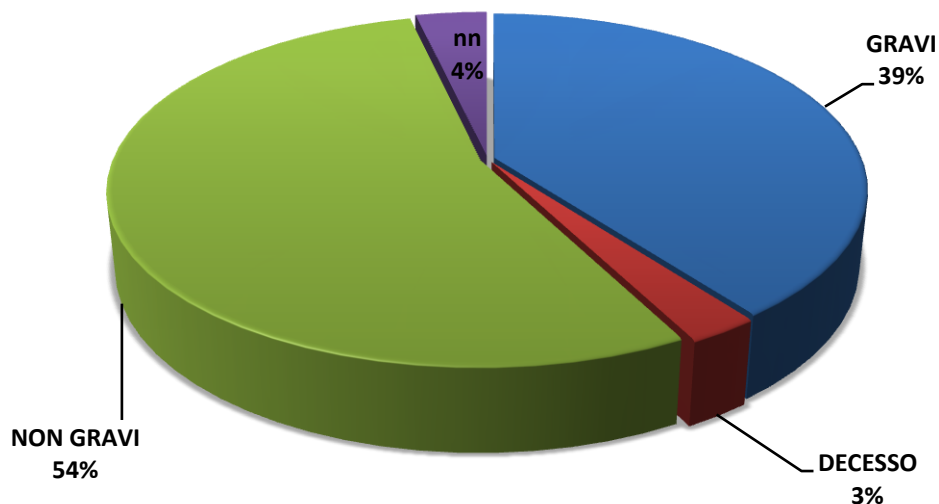
Il 74% delle segnalazioni è stato fatto da un medico, il 18% da un altro operatore sanitario (infermiere, ...) e il 6% da un farmacista monitor dei progetti regionali di farmacovigilanza.

DISTRIBUZIONE DELLE SEGNALAZIONI PER TIPOLOGIA DI SEGNALATORE



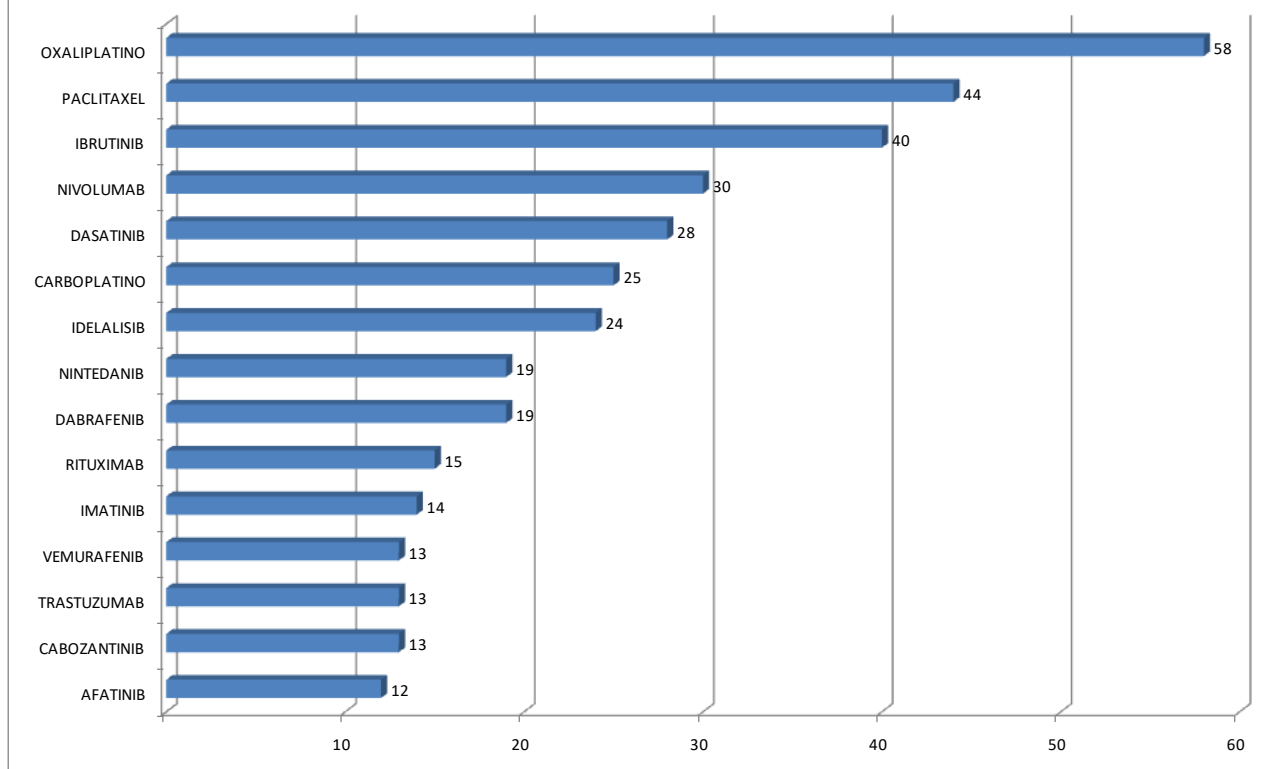
Considerando le reazioni avverse secondo il criterio della gravità, 326 (54%) casi sono stati classificati **non gravi**, 239 (40%) casi **gravi** e 16 (3%) sono stati i casi di **decesso**.

DISTRIBUZIONE ADR PER GRAVITA'



Nell'istogramma successivo sono riportati i primi 15 principi attivi per numero di segnalazioni, ai primi tre posti si collocano: oxaliplatino, paclitaxel e ibrutinib.

PRIMI 15 MEDICINALI PER NUMERO DI SEGNALAZIONI



Le ADR segnalate con maggior frequenza sono state: eritema, diarrea, dispnea, piressia e neutropenia.

Reazione avversa	Casi n.
Eritema	52
Diarrea	51
Dispnea	36
Piressia	33
Neutropenia	30
Vomito	29
Astenia	28
Eruzione cutanea	28
Trombocitopenia	27
Nausea	27
Prurito	27
Dolore dorsale	24
Versamento della pleura	23
Dolore addominale	21
Anemia	17
Infiammazione della mucosa	16
Ipotensione	16
Appetito ridotto	15
Dolore addominale superiore	14
Malessere	14

La segnalazione spontanea rimane, soprattutto per i farmaci di nuova immissione in commercio, uno degli strumenti più efficaci per identificare le ADR e definire il profilo di sicurezza/tossicità dei farmaci.

Fonte dati: Database VIGISEGN



Il caso clinico

ARRESTO RESPIRATORIO E CARDIACO DURANTE TERAPIA DI SUPPORTO CON TATIONIL® (glutazione).

Paziente di 77 anni, affetto da adenocarcinoma della flessura splenica diagnosticato a febbraio 2019, RAS WT, stadio IV di malattia per secondarietà epatiche diffuse (non passibili di chirurgia per numero delle lesioni -almeno sette- e loro sede bilobare). Comorbidità di rilievo: non segnalate. In anamnesi riferita generica allergia a pollini.

Viste le buone condizioni generali del paziente, l'esito dell'analisi molecolare RAS e l'estensione di malattia, si proponeva avvio di chemioterapia secondo schema Panitumumab + Folfox-4 q14 con rivalutazione strumentale TAC dopo 6 cicli. Si illustravano al paziente schema di trattamento, potenziali effetti collaterali e i consigli da pratica clinica per la prevenzione della tossicità cutanea. In data 12.03.2019 il paziente eseguiva il primo ciclo di chemioterapia di I linea (schema Panitumumab + Folfox-4) a dose 100%.

In data 22.03.2019 il paziente eseguiva valutazione clinica in DH per comparsa di mucosite G2 con afte orali ed eruzione papulo-follicolitica su base eritematosa del volto e del tronco G2 compatibile con quadro di tossicità cutanea da panitumumab. Si prescriveva, da assumere a domicilio, per la mucosite: Mycostatin sciacqui 3 al dì e, se non miglioramento, Diflucan 50 mg 2 compresse al giorno per 5 giorni; per la tossicità cutanea: Minocin 100 mg 1 compressa die per 7-10 giorni e applicazione topica bid di crema base + clindamicina.

Il 25.03.2019 il paziente accedeva in DH per visita in urgenza per netto peggioramento della tossicità cutanea (da grado G2 a G4) correlata a panitumumab e persistenza di mucosite G2. Dopo valutazione clinica eseguiva terapia di supporto ev con Trimeton una fiala SF 100cc, Antra 40 mg SF 100 cc, Decadron 8 mg SF 100cc, Glutazione sodico (TAD) 1800 mg in SF 500 cc (a scopo idratativo/detossificante).

Durante l'infusione del supporto ev (SF 500 cc con TAD 3 fiale di cui infusi circa 250 cc), il paziente riferiva al personale medico e infermieristico comparsa di fame d'aria improvvisa e ingravescente associata ad agitazione psicomotoria. Alla valutazione clinica il paziente presentava PA 140/100, Sat O2 85% AA, FC 50', T 36.5°. Il paziente era cosciente con polso valido, ritmico e cute non sudata. Si applicava O2 terapia ad alto flusso con cannula nasale e si allertava l'Unità di Rianimazione Ospedaliera (PREMI) per valutazione al letto. Dopo pochi minuti il paziente riferiva

ulteriore peggioramento della dispnea. EOP: non broncospasmo, non edema della lingua, non rantoli umidi. Si somministrava Idrocortisone 500 mg ev, si applicava maschera O2 con reservoir a 12 litri/minuto e si somministravano due cc sequenziali di Adrenalina da cannula centrale seguito da lavaggio con SF 10 cc senza alcun beneficio sulla desaturazione e dispnea, se pur il paziente fosse ancora cosciente con polso valido. Si ventilava quindi il paziente con Ambu, si posizionava monitor cardiaco e si prendeva accesso periferico. Nonostante le azioni intraprese, nessun miglioramento clinico. Interveneva quindi il PREMI ed iniziavano le manovre per intubazione del paziente in quadro di importante edema della glottide. Venivano infine avviate le manovre di rianimazione cardio-vascolare per arresto cardiocircolatorio in asistolia con ROSC a 6'.

Il paziente eseguiva in PS TC encefalo, torace addome negativa per patologia acuta e veniva ricoverato presso il Reparto di Rianimazione Ospedaliera (CAR).

Presso il CAR veniva eseguita ipotermia terapeutica con obiettivo 35,5 e avviata la sedo-analgesia. Dal 26.03.19 per comparsa di fascicolazioni peribuccali e della lingua è stata avviata terapia con Levetiracetam. All'EEG: tracciato indicativo di sofferenza encefalica diffusa con florida attività parossistica epilettica sulle derivazioni posteriori bilateralmente. Veniva aggiunta terapia con Fenitoina su indicazione neurologica. PESS: N20 presente bilateralmente.

In data 06.04.19 il paziente era sottoposto a cardioversione elettrica su FA con ripristino del RS.

Il data 10.04.19 è stata posta indicazione a ridurre progressivamente i dosaggi degli antiepilettici fino a loro sospensione. Ai tracciati EEG, dopo svezzamento da antiepilettici si registrava un miglioramento progressivo del quadro neurologico, se pur con persistenza di sofferenza encefalica diffusa su base ipossica.

In data 11.04.19 veniva richiesta dai Colleghi della Rianimazione valutazione prognostica dal punto di vista oncologico in paziente intubato e in coma vigile.

Data la patologia oncologica (adenocarcinoma del colon sx con metastasi epatiche multiple e sincrone) per cui il paziente ha effettuato un solo ciclo di chemioterapia in associazione a farmaco biologico anti-EGFR di I linea, in assenza di terapia specifica citostatica (che non è proponibile vista l'attuale situazione), si stimava un'evoluzione infausta nei successivi 3-6 mesi.

Il 21.04.2019 si assisteva a un miglioramento del quadro neurologico con ripresa di coscienza e esecuzione di ordini semplici.

Il 25.04.2019 il paziente veniva sottoposto a estubazione e rapido svezzamento dell'ossigeno terapia.

Il 29.04.2019 il paziente veniva trasferito dal CAR presso nostro Reparto di Degenza Oncologica per proseguire cure del caso.

Complessivamente il paziente all'ingresso presentava un quadro clinico da correlarsi a encefalopatia post arresto cardiocircolatorio da verosimile shock anafilattico. Il paziente alla visita presentava mediocri condizioni generali, era disartrico, non del tutto responsivo a ordini semplici, con grande difficoltà motoria dei 4 arti con co-presenza di fascicolazioni. Dal punto di vista nutrizionale veniva impostata dapprima nutrizione enterale attraverso SNG, poi una alimentazione per os con dieta cremosa per disfagia ai solidi.

Inoltre, dal 30.04.2019 il paziente avviava presa in carico fisiatria riabilitativa per consentire il recupero della massima autonomia possibile.

Durante la degenza nel nostro Reparto il paziente è stato clinicamente libero da sedazione, allettato, vigile e con coscienza fluttuante, in respiro spontaneo in aria ambiente. Ha presentato emodinamica stabile libera da supporto aminico, FA persistente in corso scoagulazione con eparina non frazionata, diuresi valida spontanea.

In data 16.05.2019 il paziente è stato trasferito in Hospice/FARO per prosecuzione dell'assistenza palliativa.

Un mese dopo il paziente è deceduto.

Discussione: l'associazione di farmaci anti-EGFR, quali il panitumumab, alla chemioterapia standard ha permesso di ottenere un aumento dell'attività e dell'efficacia in I e III linea di trattamento del carcinoma del colon metastatico. L'utilizzo di questi farmaci biologici è gravato da tossicità dermatologica che incorre in circa il 90% dei pazienti sotto forma di eruzione eritemato-papulo-pustolosa, spesso impattante la qualità di vita e responsabile a volte di riduzione di dose o sospensione del trattamento¹.

In accordo con le linee guida e sulla base di dati ottenuti da studi randomizzati, per la gestione preventiva o terapeutica della tossicità cutanea si raccomanda l'utilizzo di creme cortisoniche e/o antibiotiche associate a creme idratanti e creme protettive solari (SPF ≥ 15). Inoltre, l'associazione di antibiotici per os specifici per la cute quali doxiciclina (100 mg x 2/die) o minociclina (100 mg/die) si è dimostrata in grado di ridurre di oltre il 50% l'incidenza del rash di grado ≥ 2 correlato all'uso di panitumumab, senza diminuirne l'efficacia antineoplastica².

Nel nostro caso il paziente ha riportato dopo il primo ciclo di chemioterapia + panitumumab una tossicità cutanea G4, poco responsiva alla terapia sintomatica prescritta per os e che quindi ha richiesto un supporto ev.

Durante tale supporto, il paziente ha presentato un verosimile shock anafilattico al Tationil, data la correlazione temporale dell'insorgenza del quadro clinico acuto durante la somministrazione del farmaco stesso.

Il quadro clinico acuto descritto si è instaurato nel paziente abbastanza tardivamente, dopo circa 250 cc di SF + TAD, probabilmente perché la somministrazione del TAD è stata preceduta dall'antistaminico e dal cortisonico ev.

Il caso clinico presentato è stato per noi significativo, non solo per la gravità di presentazione clinica che ha necessitato di una gestione intraospedaliera particolarmente articolata, ma anche per essere stato scatenato dalla somministrazione di un farmaco, che solitamente possiede un ottimo profilo di sicurezza parenterale.

In data 16.04.2019 insieme alla Responsabile di Farmacovigilanza della AOU Città della Scienza e della Salute di Torino è stata effettuata la segnalazione ad AIFA di sospetta reazione avversa al Tationil 1800 mg ev e ai farmaci somministrati ev prima o dopo il 25.03.2019 (Antra 40 mg, Trimeton 10 mg, Decadron 8 mg) e ai farmaci concomitanti assunti dal paziente a domicilio dal 22.03 al 25.03.2019 (Minocin 200 mg die per os). In data 18.4.2019 è pervenuta conferma via mail di riceuta di invio in Rete Nazionale di Farmacovigilanza della sospetta reazione avversa inviata (prot. n. 41036).

Da una revisione su Pubmed della letteratura disponibile ad oggi, non sono stati trovati casi di sospetto shock anafilattico al TAD parenterale. Molto raramente sono state segnalate eruzioni

cutanee dopo somministrazione intramuscolare del farmaco, scomparse sospendendo la terapia. È stata, inoltre, riportata talvolta dolenzia nella sede di iniezione³.

Quanto emerso dalla revisione della letteratura è stato confermato anche dalla revisione delle segnalazioni presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, che abbiamo controllato grazie al supporto del nostro Farmacista di Reparto.

Bibliografia

1. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. 2005; Sep;16(9): 1425-33
2. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ et al for MASCC Skin Toxicity Study Group. Clinical Practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer 2011; 19: 1079-95
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Sara Bustreo

SC Oncologia 1, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino

Patrizia Racca

SSD ColoRectal Cancer Unit, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino



Notizie di Farmacovigilanza - Speciale Oncologia

a cura di

Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco e Farmacovigilanza ASL Città di Torino

(Dott.ssa Eleonora Marrazzo - Dott.ssa Elisabetta Geninatti)

Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta - Gruppo Colon Retto

(Dott.ssa Patrizia Racca - Dott. Alex Luca Gerbino)