

Volume 2, Numero 1
gennaio – giugno 2017



NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA *Speciale Oncologia*



SOMMARIO

- ✓ *Note informative importanti AIFA*
- ✓ *Notizie dalle Agenzie Regolatorie e dalla letteratura*
- ✓ *VIGIFARMACO: il nuovo applicativo per la segnalazione online*
- ✓ *Il caso clinico*

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

Si riporta una sintesi delle Note Informative Importanti (NII) pubblicate da AIFA da gennaio a giugno 2017. Il testo integrale è consultabile sul sito web dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it) nella sezione **sicurezza**.

REVISIONE EMA DEL MEDICINALE DOCETAXEL (10 marzo 2017, 9 giugno 2017)



L'EMA ha avviato un riesame del docetaxel, medicinale antitumorale, a seguito di casi di enterocolite neutropenica verificatisi in Francia in molti pazienti trattati con docetaxel per un cancro mammario operabile. L'enterocolite neutropenica è una grave condizione infiammatoria dell'intestino ed è una reazione avversa del docetaxel nota e rara (può interessare al massimo 1 persona su 10.000).

La revisione è stata effettuata nel contesto di un segnale di sicurezza. Un segnale di sicurezza riguarda un evento avverso, nuovo o non completamente documentato, potenzialmente causato da un farmaco, che necessita di ulteriori approfondimenti. Una valutazione preliminare del PRAC indica che la frequenza dei casi di enterocolite neutropenica non è aumentata negli ultimi due anni. I tassi di segnalazione nell'UE, nel loro insieme, non forniscono alcuna prova di un aumento dell'incidenza di enterocolite neutropenia. Dopo aver valutato i dati disponibili, l'EMA ha concluso che il recente aumento delle segnalazioni di enterocolite neutropenica osservato in Francia potrebbe essere dovuto ad una maggiore consapevolezza di questa reazione avversa tra i professionisti del settore sanitario. L'enterocolite neutropenica si conferma come una rara reazione avversa da docetaxel che continuerà ad essere monitorata e sarà valutata durante le revisioni periodiche dei medicinali a base di docetaxel.

I medici che prescrivono docetaxel sono invitati a seguire le raccomandazioni presenti nelle informazioni del prodotto autorizzate, incluse quelle relative alla prevenzione e alla gestione della neutropenia che si manifesta nei pazienti con enterocolite neutropenica

MONITORAGGIO CARDIACO DURANTE LA TERAPIA CON HERCEPTIN® (trastuzumab) (22 marzo 2017)

Hoffmann-La Roche, in accordo con EMA ed AIFA, ha diffuso una nota informativa in cui sottolinea l'importanza di aderire alle istruzioni per il monitoraggio cardiaco durante la terapia con Herceptin® (trastuzumab), mirate a ridurre la frequenza e la severità della disfunzione del ventricolo sinistro e dell'insufficienza cardiaca congestizia.

La nota ha lo scopo di mettere in evidenza l'importanza delle informazioni sul monitoraggio cardiaco connesso al trattamento con trastuzumab e sul relativo algoritmo terapeutico illustrato nell'RCP di Herceptin®, per garantire un'adeguata gestione della disfunzione del ventricolo sinistro e dell'insufficienza cardiaca congestizia. Sebbene con la terapia a base di trastuzumab non siano emersi nuovi segnali di rischio in materia di sicurezza cardiaca, i risultati delle indagini hanno dimostrato che l'aderenza al



monitoraggio cardiaco può essere migliorata, per ridurre la frequenza e la severità della disfunzione del ventricolo sinistro e dell'insufficienza cardiaca congestizia nei pazienti trattati con trastuzumab. In alcuni casi, il rischio cardiaco associato alla terapia con trastuzumab si è dimostrato reversibile all'interruzione del trattamento; questo aspetto sottolinea l'importanza di monitorare la funzione cardiaca dei pazienti durante la terapia e dopo la sua interruzione.

Herceptin® deve essere usato soltanto in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico o in fase iniziale e carcinoma gastrico metastatico, che presentano iperespressione o amplificazione del gene HER2 determinata da un test preciso e validato.

EMORRAGIA GRAVE E RABDOMIOLISI CON COBIMETINIB (21 aprile 2017)

F. Hoffmann-La Roche, in accordo con EMA ed AIFA, ha diffuso due avvertenze aggiuntive relative al medicinale Cotellic® (cobimetinib) indicato, in associazione con vemurafenib, nel trattamento di pazienti adulti affetti da melanoma non resecabile o metastatico con mutazione di BRAF V600.

Nel corso degli studi clinici e dopo la commercializzazione, sono stati registrati eventi emorragici gravi, tra cui sanguinamenti intracranici e del tratto gastrointestinale, oltre a rabdomiolisi ed aumento dei livelli di creatinfosfochinasi.



Emorragia. In caso di sanguinamenti di grado 3 o 4, il trattamento con cobimetinib deve essere interrotto e, dopo eventi di grado 4 o emorragie cerebrali attribuite al farmaco, non deve essere ripreso. Dopo eventi di grado 3 occorre valutare attentamente la possibilità di riprendere la terapia. Il farmaco deve essere utilizzato con cautela quando somministrato a pazienti con fattori di rischio supplementari per sanguinamento (es. metastasi cerebrali) e/o che fanno uso concomitante di medicinali che aumentano il rischio emorragico.

Rabdomiolisi. I livelli sierici di CPK e creatinina devono essere misurati prima dell'inizio del trattamento per determinare i valori basali, ed essere monitorati mensilmente durante la terapia o secondo quanto clinicamente indicato. In caso di CPK elevate,

verificare la presenza di segni e sintomi di rabdomiolisi o di altre cause.

Se si verificano: rabdomiolisi, un aumento sintomatico di CPK, un aumento asintomatico di CPK di grado 4 è necessario sospendere la terapia. Se si osservano dei miglioramenti, entro quattro settimane, è possibile riprendere il trattamento con un dosaggio ridotto. La terapia non deve essere ripresa se, dopo quattro settimane, i livelli di CPK non sono migliorati.

INCREMENTO DI MORTALITA' CON LEVACT® (bendamustina) (23 giugno 2017)

In recenti studi clinici è stato osservato un incremento della mortalità quando la bendamustina è stata utilizzata in trattamenti combinati non approvati o al di fuori delle indicazioni autorizzate. Gli eventi tossici fatali registrati sono stati causati principalmente da infezioni opportunistiche, ma si sono registrati anche eventi fatali per tossicità di tipo cardiaco, neurologico e respiratorio. I dati di sicurezza post-marketing, hanno fatto emergere alcuni importanti aspetti sulla sicurezza della terapia con bendamustina. In seguito a quanto è stato evidenziato da questi studi, il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto è stato aggiornato con avvertenze in merito alle infezioni opportunistiche.

NOTIZIE DALLA LETTERATURA

FOCUS

ECCESSO DI MORTALITÀ CON GLI INIBITORI DEL CHECK POINT IMMUNITARIO – Focus Aprile 2017

Abdel-Rahman O, Helbling D, et al. Treatment-related death in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017; 29:218-30. e-mail ricercatore: omar.abdelrhman@med.asu.edu.eg

Una revisione sistematica¹ ha evidenziato un eccesso di mortalità correlata al trattamento con inibitori del check point immunitario, farmaci usati in ambito oncologico. I dati sono stati ricavati da 18 studi clinici di fase 2 o 3 relativi a 10.849 pazienti trattati con gli inibitori del check point. Un aumento del rischio di morte si è osservato in realtà solo con i farmaci attivi sulla via CTLA-4, come ipilimumab e tremelimumab (odds ratio 1,8, limiti di confidenza al 95% da 1,25 a 2,59, p=0,002) ma non con quelli attivi sulla via PD-1, come nivolumab, pembrolizumab e atezolizumab (odds ratio 0,63, limiti di confidenza al 95% da 0,31 a 1,3, p=0,22).

Le cause più frequenti di morte correlate ai farmaci erano diarrea/colite grave, sepsi neutropenica e tossicità epatica acuta. Non si è osservata alcuna associazione tra il tipo di neoplasia trattata (melanoma, cancro del polmone non a piccole cellule, miscelanea di altri tumori) e il rischio di morte. Gli inibitori del check point immunitario sono ormai più che una promessa tra i farmaci antitumorali. Delle due sottoclassi di farmaci gli anticorpi anti CTLA-4 hanno fatto per primi il loro ingresso sul mercato e, stando ai risultati di questa metanalisi, avrebbero un profilo di sicurezza peggiore.



DENOSUMAB E OSTEONECROSI DEL CANALE Uditivo ESTERNO

Denosumab (Prolia, Xgeva ▼): reports of osteonecrosis of the external auditory canal. Drug Safety Update vol. 10 (11), June 2017

Denosumab è associato al rischio di osteonecrosi della mascella e, recentemente, è stato osservato anche un rischio di osteonecrosi del canale uditivo esterno, con 5 casi segnalati a livello globale con denosumab 60 mg utilizzato in pazienti con osteoporosi. Tra i fattori di rischio per l'insorgenza di questa reazione avversa, rara ma grave, ci sono l'uso di steroidi e la chemioterapia, con o senza fattori di rischio locali come infezioni o trauma pregresso.

Pertanto, nei pazienti in terapia con denosumab (per qualunque indicazione) che presentano dei sintomi a livello auricolare, come infezioni croniche o un sospetto colesteatoma, è opportuno considerare la possibile insorgenza di osteonecrosi del canale uditivo esterno e raccomandare di

riferire tempestivamente qualunque dolore alle orecchie, eventuale fuoriuscita di liquidi o infezioni auricolari.



ARANESP® E RISCHIO DI GRAVI REAZIONI AVVERSE CUTANEE

ARANESP - Risk of Severe Skin Reactions: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. InfoWatch – Health Canada, May 5, 2017

In alcuni pazienti Aranesp® (darbepoetina alfa) è stato associato a reazioni cutanee gravi come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi epidermica tossica (TEN).

SJS e TEN sono condizioni pericolose per la vita, che spesso si manifestano inizialmente con sintomi simil-influenzali, tra cui febbre, stanchezza, dolori muscolari e articolari, seguiti da rash diffuso con arrossamento e vesciche della pelle, aumento delle secrezioni a livello della bocca, degli occhi, del naso, della gola o dell'area genitale. Questo porta spesso ad esfoliazione e distacco della pelle colpita che assume l'aspetto di una grave ustione.

Dall'inizio di aprile 2017 sono stati segnalati, a livello internazionale, 11 casi di SJS e 4 casi di TEN in pazienti trattati con Aranesp®. Si stima che, ad ottobre 2016, la popolazione esposta ad Aranesp® a livello globale fosse superiore a 6 milioni di pazienti/anno.

E' importante informare il paziente sul rischio di insorgenza di tali gravi reazioni avverse, di modo che possa segnalare tempestivamente qualsiasi reazione cutanea al proprio medico. Se si verifica una grave reazione cutanea o si sospettano SJS/TEN è necessario interrompere immediatamente il farmaco.



VIGIFARMACO: IL NUOVO APPLICATIVO PER LA SEGNALAZIONE ONLINE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

L'attuale normativa sulla farmacovigilanza consente e richiede a tutti gli operatori sanitari ed ai cittadini di segnalare tutte le sospette reazioni avverse a farmaci: gravi e non gravi, note e non note.

Oggi, oltre all'invio della scheda di segnalazione di segnalazione AIFA (cartacea o elettronica), c'è la possibilità di fare la segnalazione direttamente *online* tramite l'applicativo VigiFarmaco (www.vigifarmaco.it).

VigiFarmaco è un'applicazione che permette di inviare *online* le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini, creata dal Centro regionale di farmacovigilanza (CRFV) del Veneto e messa a disposizione di AIFA.

L'applicativo è supportato da tutti i browser attuali (Internet Explorer, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, Opera etc), vi si può accedere (oltre che dal sito web) anche scansionando il **QR code** riportato qui di seguito:



Una volta entrati ci si trova di fronte alla schermata seguente:



Per accedere alla scheda si clicca su “Invia una segnalazione di reazione avversa”, si aprirà la procedura guidata per la compilazione della scheda di segnalazione. Terminata la compilazione, la scheda sarà inoltrata automaticamente al Responsabile di farmacovigilanza della propria ASR, che provvederà a validarla e ad inserirla nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

L'applicativo genera in automatico un'email di notifica al segnalatore, una volta che la segnalazione è stata inserita nella RNF.



Il caso clinico

PRECOCE E SEVERA TOSSICITÀ DA 5-FLUOROURACILE IN UN PAZIENTE CON DEFICIT DI DIIDROPIRIMIDINADEIDROGENASI

Caso clinico. Donna di 74 anni, non comorbilità di rilievo in anamnesi. A febbraio 2017 eseguito intervento di gastrectomia subtotale per Adenocarcinoma gastrico di tipo tubulare, infiltrante sino alla sottosierosa, pT3pN2 (5/18 linfonodi), stadio IIIA. Non secondarietà alla TAC di stadiazione preoperatoria. Pronta ripresa delle condizioni



generali nel periodo postoperatorio. In considerazione dell'interessamento linfonodale di malattia, visto il buon performance della paziente, posta indicazione a successiva chemioterapia a titolo adiuvante secondo schema TCF settimanale (docetaxel, cisplatino, 5-fluorouracile in infusione continua).

Il 14.03.2017 avviato trattamento chemioterapico a dosi piene; non tossicità registrata dopo le prima settimana. In occasione della visita per l'inizio della terza settimana di terapia la paziente si presentava in condizioni generali mediocri per la comparsa di mucosite orale G2-3 CTC con conseguente riduzione dell'apporto alimentare, alvo diarroico da circa 48 ore e stato di prostrazione. Nonostante la sospensione dell'infusione di fluorouracile (5FU) e l'attuazione di terapia steroidea, idratante e con loperamide e miconazolo non si assisteva ad alcun miglioramento, pertanto la paziente veniva ricoverata. Agli ematochimici non si osservavano alterazioni di rilievo eccetto neutropenia G4 CTC e discreta anemizzazione. In corso di ricovero veniva impostata nutrizione parenterale, eseguita terapia con filgrastim, fluconazolo e levofloxacina e trasfuse due sacche di emazie con lento miglioramento delle condizioni generali. Particolarmente lenta è stata la guarigione della mucosa orale con notevole compromissione dell'alimentazione per bocca. La paziente veniva dimessa dopo 14 giorni di ricovero, in discrete condizioni generali. Data la precoce ed intensa tossicità registrata si poneva indicazione ad eseguire il test di analisi mutazionale del gene DPYD codificante per l'enzima diidropirimidinadeidrogenasi (DPD) deputato alla metabolizzazione del 5FU. Il test, eseguito presso il laboratorio di Genetica molecolare dell'A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino, evidenziava la presenza della variante genetica associata a tossicità da 5FU per deficit di DPD in eterozigosi *IVS14+1G>A (c.1905+1G>A, DPYD*2A; metodica utilizzata PCR + Reverse Dot Blot)*.

Alla successiva visita oncologica di controllo, la paziente si presentava in buone condizioni generali, ancora modicamente sintomatica per faringodinia, ma non tale da compromettere la normale alimentazione. Dopo aver preso visione dell'esito del test di analisi mutazionale, si conveniva con la paziente che, dato l'incerto vantaggio (in termini di riduzione del rischio di recidiva) ottenibile dalla prosecuzione della chemioterapia adiuvante a dosaggi forzatamente ridotti e considerando il potenziale rischio di tossicità cumulativa con il rischio di dover nuovamente sospendere il trattamento, non si poneva indicazione alla ripresa della terapia adiuvante.

Discussione. I chemioterapici sono tra i farmaci con l'indice terapeutico più ristretto. I recenti progressi nelle tecniche analitiche e di sequenziamento genetico hanno permesso il riconoscimento di varianti geniche di enzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci, nella loro farmacocinetica e farmacodinamica, con conseguente ripercussione sull'efficacia, tossicità e tolleranza. Tra i dati più consistenti presenti ad oggi in letteratura alcuni riguardano la DPD ed il metabolismo delle fluoropirimidine.

Il 5FU ed il suo profarmaco capecitabina sono ampiamente utilizzati in oncologia, specie nel settore delle neoplasie gastroenteriche. L'impiego di questi farmaci può essere associato a tossicità gastroenterica ed ematologica, talora anche severa e raramente mortale (0,5% dei casi). Il 5FU viene inattivato in sede epatica dalla DPD, la cui carenza enzimatica, indotta dalla presenza di polimorfismi nella regione del gene codificante DPYD, può determinare tossicità di grado severo

comprendente diarrea protratta, mucosite orale, neutropenia febbrile, dermatite. In letteratura sono riportati oltre trenta polimorfismi diversi della DPD e tra questi, la variante c.IVS14+1G>A (DPYD*2A) è la più frequente, rappresentando circa il 50% di tutti i casi ed essendo presente nel 1% circa della popolazione. La sua mutazione in eterozigosi impone l'effettuazione della terapia con 5FU a dosi almeno dimezzate, mentre la mutazione omozigote del gene implica l'assoluta controindicazione alla terapia per il rischio di tossicità talora anche fatali.

Negli anni passati i risultati di analisi farmacocinetiche e di valutazione dell'attività enzimatica nei tessuti periferici pur segnalando il maggior rischio di tossicità in pazienti con deficienza di DPD, non hanno chiarito completamente il problema, verosimilmente per l'interferenza di altri enzimi coinvolti. Recenti dati suggeriscono che il test di genotipizzazione, mediante sequenziamento diretto del gene, sia un metodo più affidabile, rapido ed economico. Le attuali linee guida AIOM consigliano l'effettuazione delle analisi farmacogenetiche per DPD nei seguenti casi:

1. in pre-terapia ogni qual volta, a giudizio dell'oncologo, il trattamento venga proposto per un paziente in cui, per le caratteristiche cliniche (comorbidità, PS, stadio di malattia), sia elevato il rapporto rischio/beneficio.
2. Durante la terapia, nei casi di tossicità gastrointestinale di grado ≥ 3 o ematologica di grado 4 e nei casi di tossicità inattesa.

E' plausibile, però, che la maggior accessibilità di tali metodiche possa determinare presto un'estensione all'indicazione ad eseguire i test di farmacogenetica in tutti i pazienti che debbano iniziare una chemioterapia adiuvante con fluoropirimidine.

Per saperne di più:

1. *Del Re M. et al: Pharmacogenetics and metabolism from science to implementation in clinical practice: the example of dihydropyrimidine dehydrogenase. Curr Pharm Des. 2017 Jan 25. [Epub ahead of print].*
2. *Meulendijks D et al: Improving safety of fluoropyrimidine chemotherapy by individualizing treatment based on dihydropyrimidine dehydrogenase activity - Ready for clinical practice? Cancer Treat Rev. 2016 Nov;50:23-34.*

Alex Luca GERBINO

Oncologia Ospedale Cottolengo, Torino



Notizie di Farmacovigilanza - Speciale Oncologia

a cura di

Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco e Farmacovigilanza ASL TO 2

(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)