

Volume 3, Numero 1
gennaio – giugno 2018



ASL
CITTÀ DI TORINO

NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA Speciale Oncologia



SOMMARIO

- ✓ ***NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA***
- ✓ ***VIGIFARMACO: IL NUOVO APPLICATIVO PER LA SEGNALAZIONE ONLINE DELLE ADR***
- ✓ ***NOTIZIE DALLE AGENZIE REGOLATORIE E DALLA LETTERATURA***
- ✓ ***CASO CLINICO: TROMBOCITOPENIA AD INSORGENZA ACUTA INDOTTA DA OXALIPLATINO***

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

Si riporta una sintesi delle Note Informative Importanti (NII) pubblicate da AIFA tra gennaio 2018 e giugno 2018. Il testo integrale è consultabile sul sito web dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it) nella sezione **Sicurezza**.

UN RISCHIO AUMENTATO DI MORTALITÀ E FRATTURE USANDO XOFIGO®(radio-223 dicloruro) CON ZYTIGA® (abiraterone acetato) E PREDNISONE/PREDNISOLONE (9 e 19 marzo 2018)

L'EMA ha raccomandato di non usare il medicinale Xofigo® (radio-223 dicloruro) in contemporanea con Zytiga® (abiraterone acetato) e prednisone/prednisolone, a causa di un rischio aumentato di mortalità e fratture osservato con questa combinazione. Il PRAC dell'EMA ha valutato i dati preliminari di uno studio clinico in corso condotto in pazienti con cancro alla prostata metastatico, nel quale il 34,7% dei pazienti trattati con Xofigo®, Zytiga® e prednisone/prednisolone è deceduto, rispetto al 28,2% dei pazienti trattati con placebo, Zytiga® e prednisone/prednisolone. Inoltre, si sono verificate fratture più frequentemente con la combinazione con Xofigo® rispetto alla combinazione con placebo (26% versus 8,1%). In considerazione della gravità degli eventi osservati, il PRAC ha introdotto una controindicazione come misura temporanea per proteggere la sicurezza dei pazienti mentre è in corso una revisione approfondita dei benefici e dei rischi di Xofigo®. Ulteriori informazioni saranno rese disponibili una volta completata la valutazione delle evidenze al momento in corso.



NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU XGEVA® (denosumab) (16 maggio 2018)

Amgen, in accordo con EMA ed AIFA, informa che in un'analisi combinata di quattro studi di fase III, condotti su pazienti affetti da neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, l'insorgenza di un nuovo tumore maligno primitivo è stata riportata con maggiore frequenza nei pazienti trattati con Xgeva® (denosumab 120 mg una volta al mese) rispetto a quelli trattati con acido zoledronico (4 mg una volta al mese), durante le fasi di trattamento primario in doppio cieco di questi studi. L'insorgenza di un nuovo tumore maligno primitivo si è verificata in 54/3.691 (1,5%) pazienti trattati con Xgeva® e in 33/3.688 (0,9%) pazienti trattati con acido zoledronico. L'incidenza cumulativa a un anno è stata rispettivamente dell'1,1% per denosumab e dello 0,6% per l'acido zoledronico. Non è stato rilevato alcun pattern correlato al trattamento, né per tumori singoli né per raggruppamenti di tumori. L'azienda ha comunicato che sia l'RCP che il foglio illustrativo di Xgeva® saranno aggiornati per includere queste informazioni.

EMA LIMITA L'USO DI KEYTRUDA® (pembrolizumab) E TECENTRIQ® (atezolizumab) NEL CANCRO DELLA VESCICA (1 giugno 2018)

L'EMA ha raccomandato di limitare l'uso di Keytruda® (pembrolizumab) e Tecentriq® (atezolizumab), quando indicati come trattamenti di prima linea nel cancro uroteliale (cancro della vescica e delle vie urinarie).

Infatti, i dati preliminari degli studi Keynote-361 e IMvigor130 mostrano nei pazienti con carcinoma uroteliale, localmente avanzato o metastatico che non hanno ricevuto una precedente terapia e con tumori con bassa espressione di PD (*programmed cell death-1*)-L1, una sopravvivenza ridotta con pembrolizumab e atezolizumab rispetto alla chemioterapia. Sono state aggiornate le schede tecniche dei farmaci con le nuove indicazioni d'uso sulla base dei livelli di PD-L1 espresso dal paziente.

Non ci sono modifiche nell'uso di questi medicinali in pazienti con tumore uroteliale che sono già stati sottoposti alla chemioterapia o in pazienti con altri tumori per i quali questi medicinali sono approvati.

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

L'attuale normativa sulla farmacovigilanza consente/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:

**Aiutaci a rendere
i farmaci più sicuri.**

Invia una segnalazione di reazione avversa

(che hai sperimentato in prima persona o di cui sei a conoscenza)

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.

NOTIZIE DALLA LETTERATURA



NIVOLUMAB, PEMBROLIZUMAB E: CARDIOMIOPATIE – La Revue Prescrire 2018; 38 (413): 188

Nivolumab (Opdivo®) e pembrolizumab (Keytruda®), autorizzati per diverse indicazioni oncologiche, sono due anticorpi monoclonali che bloccano il recettore PCD-1 (*programmed cell death-1*) espresso principalmente sui linfociti T.

In Francia, sono state analizzate le segnalazioni di cardiomiopatia correlate a nivolumab o a pembrolizumab, registrate a livello nazionale tra il 1° settembre 2015 e il 31 dicembre 2016. Sono stati individuati 10 casi di cardiomiopatia in pazienti, di età compresa tra i 32 e gli 88 anni, trattati con nivolumab (8 casi) e pembrolizumab (2 casi) per melanoma (5), cancro polmonare non a piccole cellule (4) o linfoma di Hodgkin (1). Due pazienti erano anche in trattamento con ipilimumab. Il tempo di insorgenza medio dei disturbi cardiaci è stato di 21 giorni dall'inizio del trattamento. Nell'80% dei casi i problemi cardiaci sono migliorati o si sono risolti, un solo paziente non è migliorato e due sono deceduti (età 72 e 88 anni).



In letteratura sono descritti altri otto casi di cardiomiopatie da nivolumab (3), pembrolizumab (2) e nivolumab+ipilimumab (3). L'analisi dei dati disponibili ha dimostrato che le cardiomiopatie da nivolumab e pembrolizumab insorgono soprattutto durante i primi cicli di terapia, portano ad un rapido deterioramento della funzione ventricolare sinistra e nella maggior parte dei casi non vi sono

pregresse patologie cardiache né segni di miosite. Il meccanismo delle cardiomiopatie è autoimmune, legato all'attivazione linfocitaria con un'infiltrazione del miocardio da parte dei linfociti T. Questi farmaci anti PCD-1, di recente autorizzazione, hanno un profilo di reazioni avverse ancora poco noto, soprattutto di tipo immunitario. E' molto importante collegare la

comparsa dei problemi, in questo caso cardiaci, ai farmaci assunti e segnalare sempre le sospette reazioni avverse riscontrate nella pratica clinica.

MEMURAFENIB: MALATTIA DI DUPUYTREN – *La Revue Prescrire 2018; 38 (414): 264*

Nel 2017, le informazioni di sicurezza del farmaco vemurafenib (Zaltrap®), inibitore della serina-treonina chinasi BRAF, utilizzato nel trattamento del melanoma, sono state aggiornate includendo il rischio di insorgenza della malattia di Dupuytren, patologia del tessuto connettivo della mano che porta all'impossibilità progressiva di tendere una o più dita della mano. Questo aggiornamento è avvenuto a seguito di dettagliate segnalazioni di problemi, caratteristici della patologia, insorti nei mesi successivi all'inizio del trattamento con vemurafenib.

L'insorgenza di questa patologia, come reazione avversa ad un farmaco, è un evento estremamente raro. All'inizio del 2018, nel Martindale, testo di riferimento per la farmacologia clinica, l'unico altro farmaco noto per la possibilità di insorgenza di malattia di Dupuytren era il fenobarbitale. Oltre a fenobarbitale e vemurafenib, possono esserci altri farmaci causa di questa patologia senza che siano stati riconosciuti. Pertanto, qualora comparissero sintomi della patologia è bene ipotizzare che questa possa essere correlata ad un farmaco e, data la rarità dell'evento, risulta molto importante fare la segnalazione di sospetta reazione avversa.



CEROTTI TRANSDERMICI A BASE DI OPIOIDI – RACCOMANDARE UNA CORRETTA APPLICAZIONE - *Prescriber Update 2018; 39 (1)*

In Nuova Zelanda è stato recentemente segnalato un caso in cui l'applicazione non corretta di un cerotto di buprenorfina può aver contribuito al decesso del paziente. Il rischio di problemi derivanti dall'uso non corretto dei cerotti transdermici a base di oppioidi può essere gestito:

- iniziando la terapia con un basso dosaggio
- interrompendo gli altri oppioidi assunti quando il cerotto è applicato
- evitare la prescrizione contemporanea di benzodiazepine e altri farmaci depressivi del SNC che possono portare ad un rischio di sedazione profonda, depressione respiratoria, coma e morte
- non sospendere immediatamente, ma gradualmente, la terapia con il cerotto
- informare il paziente per un uso corretto e sicuro del cerotto, raccomandando di tenerlo fuori dalla portata dei bambini
- monitorare le reazioni avverse e le possibili interazioni, anche dopo la rimozione del cerotto, dal momento che le concentrazioni di oppioidi non si riducono immediatamente dopo averlo tolto.



Medicines &
Healthcare products
Regulatory Agency

XGEVA ▼ E RISCHIO DI IPERCALCEMIA CLINICAMENTE RILEVANTE - *Drug Safety Update 2018; 11 (11):2*

Nel corso di un trial clinico¹ su pazienti adulti e adolescenti scheletricamente maturi, con tumore osseo a cellule giganti, sono stati riscontrati casi di ipercalcemia *rebound*, clinicamente rilevanti, fino a 9 mesi dopo la fine della terapia con denosumab. È importante monitorare nei pazienti, i segni e i sintomi di ipercalcemia al termine del trattamento, valutare periodicamente i livelli sierici di calcio, rivalutare la supplementazione di calcio e vitamina D nei pazienti. Avvisare i pazienti di riportare

eventuali sintomi di ipercalcemia come sete eccessiva, affaticamento, sonnolenza, confusione, perdita di concentrazione, depressione, nausea, vomito, stitichezza e dolore muscolare e/o osseo.

1. Uday S, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Rebound Hypercalcemia in Young People Treated With Denosumab for Giant Cell Tumor of Bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 596–603.



Il caso clinico

TROMBOCITOPENIA AD INSORGENZA ACUTA INDOTTA DA OXALIPLATINO

Uomo di 56 anni, non comorbidity di rilievo in anamnesi. Nel maggio 2006 il paziente è stato sottoposto a intervento chirurgico di emicolectomia destra con ileo trasverso anastomosi L-L meccanica per adenocarcinoma del grosso intestino, scarsamente differenziato, pT2N2 (4/48 linfonodi metastatici). Il paziente ha effettuato successivamente trattamento chemioterapico adiuvante secondo lo schema FOLFOX4 per un totale di 12 cicli, terminati nel dicembre 2006 con buona tolleranza. Veniva eseguito regolare follow-up fino ad aprile 2010 quando la TC evidenziava la comparsa di una metastasi polmonare dx nel segmento laterale del lobo medio di 18 mm, confermata alla PET-TC. Nel maggio 2010 il paziente veniva sottoposto a intervento chirurgico di resezione polmonare del lobo superiore, medio e inferiore dx; l'esame istologico confermava la presenza di metastasi da adenocarcinoma intestinale (analisi k-ras: mutazione Gly 12Val). Dal 20/07/2010 al 21/12/2010 il paziente ha eseguito altri 12 cicli di CT secondo lo schema FOLFOX6 con buona tolleranza. Veniva impostato follow-up. Nel novembre 2013 riscontro clinico e strumentale di metastasi sottocutanea in regione mammaria dx, pertanto in data 20 novembre 2013 il paziente veniva sottoposto a intervento chirurgico di mastectomia radicale secondo Halsted (lesione di 3 cm); l'esame istologico confermava localizzazione di adenocarcinoma con morfologia e immunofenotipo compatibili con primitività intestinale con infiltrazione del muscolo scheletrico fino in prossimità del margine di resezione profondo, 6 linfonodi indenni da metastasi. Veniva programmato avvio trattamento CT e a seguire trattamento radioterapico locale per R1.

E' stato avviato trattamento chemioterapico secondo lo schema FOLFOX6; al 3° ciclo di chemioterapia, durante la somministrazione di oxaliplatino, comparsa di reazione allergica con stato di shock, gengivorragia e piastrinopenia grave (0 piastrine). Pertanto, il paziente veniva ricoverato e sottoposto a terapia cortisonica ad alte dosi, terapia antistaminica, immunoglobuline e trasfusione di pool piastrinico con rapida remissione del quadro clinico e laboratoristico (2 giorni). Tutti gli accertamenti di laboratorio eseguiti non hanno evidenziato segni di coagulopatia da consumo e/o emolisi.

La dimissione è avvenuta in 4° giornata con paziente in ottime condizioni cliniche, asintomatico e piastrinopenia G1. All'ultima visita di follow-up di febbraio 2018 nel paziente permane assenza di ripresa di malattia e con lieve piastrinopenia G1.

Discussione

I pazienti trattati con oxaliplatino possono sviluppare ipersensibilità e reazioni idiosincratice e, raramente, sono stati segnalati eventi avversi ematologici acuti durante o poco dopo il completamento dell'infusione di oxaliplatino. Sorbye et al. descrivono un paziente che ha sviluppato trombocitopenia grave senza segni di coagulopatia da consumo ed emolisi immediatamente dopo il 9° ciclo di oxaliplatino; dopo trasfusioni di piastrine, eritrociti e plasma, i parametri ematologici sono migliorati e il paziente è stato dimesso. Un altro paziente ha avuto un episodio simile con anomalie di laboratorio meno importanti durante il 13° ciclo del trattamento. Dold et al. hanno riportato il caso di un paziente che improvvisamente sviluppò trombocitopenia grave, senza segni di coagulazione intravascolare disseminata, circa 4 ore dopo aver completato il ciclo 19 della chemioterapia con oxaliplatino. È stata riscontrata anemia G3 sebbene le indagini sul caso non siano state coerenti con l'emolisi. Il paziente è stato trasfuso con piastrine ed eritrociti. Inoltre, è stato segnalato un caso di trombocitopenia fatale indotta da oxaliplatino senza anemia emolitica associata. Desrame et al. hanno descritto un altro caso di emolisi acuta dopo trattamento con oxaliplatino con esito fatale, nonostante trattamento tempestivo.

Le reazioni allergiche sono risposte immunitarie eccessive o incontrollate che si traducono in un danno tissutale locale o in modifiche sistemiche in risposta ad una sostanza estranea.

Le reazioni allergiche ai farmaci antineoplastici rappresentano un problema di grande rilevanza clinica, sia per la limitazione delle metodologie diagnostiche a disposizione sia per la mancanza di terapie alternative.

L'incidenza è molto variabile (5-40%) e si differenzia in base al composto somministrato.

I farmaci che più comunemente inducono tali reazioni comprendono: i derivati del platino e i taxani, ma anche le asparaginasi, le epipodofilotossine, la procarbazine e i farmaci biologici (cetuximab, bevacizumab, trastuzumab, rituximab...)

I meccanismi alla base delle reazioni allergiche non sono del tutto chiariti e includono reazioni sia di tipo IgE-mediato che di tipo non IgE-mediato. Sono generalmente classificate in quattro categorie:

TIPO I (IgE-mediate)

- caratterizzate dalla degranolazione dei mastociti e/o dei basofili con rilascio di fattori quali istamina, prostaglandine etc...;
- immediate: possono verificarsi in secondi o minuti;
- sintomatologia: orticaria, angioedema, prurito, rash maculo-papulare ma anche anafilassi;
- categoria più frequentemente associata a reazioni allergiche ai chemioterapici (taxani, complessi del platino e farmaci biologici).

TIPO II (reazioni di tipo citotossico)

- conseguenti all'azione di anticorpi circolanti (IgG e IgM) contro antigeni circolanti con attivazione del complemento;
- ex trombocitopenia da oxaliplatino

TIPO III (reazioni da immunocomplessi):

- caratterizzate da immunocomplessi formati da IgM e IgG con antigeni in circolo e conseguente attivazione dei leucociti da parte del complemento;
- sintomatologia: malattie sistemiche come infiltrati polmonari da eosinofili, glomerulonefriti, vasculiti cutanee, artriti etc...;
- ex vasculiti cutanee e polmonari da metotrexate.

TIPO IV (reazioni di ipersensibilità ritardata)

- reazioni cellulo-mediate (linfociti T CD4+ o CD8+);
- ritardate: insorgenza dopo 2-3 giorni;
- sintomatologia: dermatiti

Type I	IgE mediated	Acute anaphylaxis Urticaria
Type II	C-dependent cytotoxicity	Haemolytic anaemia Thrombocytopenia Interstitial nephritis
Type III	Immune complex damage	Serum sickness Drug fever Cutaneous eruptions and vasculitis
Type IV	Cellular hypersensitivity	Contact dermatitis Morbilloform eruptions

In conclusione, trombocitopenia a insorgenza acuta potenzialmente pericolosa per la vita, emorragia ed emolisi potrebbero essere considerate un ulteriore evento avverso grave, seppur raro, della terapia con oxaliplatino. L'efficacia dell'oxaliplatino in una varietà di tumori solidi, in particolare nel carcinoma del colon-retto, è ora ben documentata e, con l'uso crescente di questo agente, è importante che gli oncologi siano a conoscenza anche di possibili emergenze ematologiche ad esordio acuto e grave.

Bibliografia

1. SIAIC (Società italiana di allergologia ed immunologia clinica). Memorandum SIAIC sulla diagnosi di allergia/intolleranza a farmaci. *it J allergy clin immunol* 1998;8:573-5
2. Aberer W, Bircher a, romano a, Blanca M, campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *allergy* 2003;58:854-63
3. Lau PM, Stewart K, Dooley M. The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Supportive care in cancer* 2004;12:626-33.
4. Zanotti KM, Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf* 2001;24:767-79.
5. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs. *clin rev allergy immunol* 2003;24:253-62.
6. Santini D, tonini G, Salerno a, Vincenzi B, Patti G, Battistoni F, et al. Idiosyncratic reaction after oxaliplatin infusion. *ann oncol* 2001;12:132-3.
7. Thomas rr, Quin MG, Schuler B, Grem JI. Hypersensitivity and idiosyncratic reactions to oxaliplatin. *cancer* 2003;97:2301-7.
8. Maindrault-Goebel F, andre t, tournigand c, louvet c, Perez-Staub n, Zeghib n, et al. Allergic-type reactions to oxaliplatin: retrospective analysis of 42 patients. *eur J cancer* 2005;41:2262-7
9. Petit-laurent F, conroy t, Krakowski i, Barbaud a, trechot P. Delayed urticaria with oxaliplatin. *Gastroenterol clin Biol* 2000;24:851-2.
10. Lieberman P, Kemp SF, oppenheimer J, INSERIRE ALTRI 3 AUTORE PRIMA DI "ET AL.", et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S483-S523.

11. Lenz G, Hacer Ut, Kern W, Schalhorn a, Hiddemann W. Adverse reactions to oxaliplatin: a retrospective study of 25 patients treated in one institution. anticancer Drugs 2003;14:731-3.
12. Sthal M, Koster W, Wilke H. Reaction after oxaliplatin-prevention with corticosteroids? ann oncol 2001;12:874.
13. [Suzuki K¹](#), [Oda H](#), [Sugawara Y](#), [Masuya M](#), [Nakase K](#), [Fujioka M](#), [Imai H](#), [Katayama N](#), Oxaliplatin-induced acute thrombocytopenia: a case report and review of the literature, [Intern Med](#). 2013;52(5):611-5. Epub 2013 Mar 1.
14. [Koutras AK¹](#), [Makatsoris T](#), [Paliogianni F](#), [Kopsida G](#), [Onyenadum A](#), [Gogos CA](#), [Mouzaki A](#), [Kalofonos HP](#). Oxaliplatin-induced acute-onset thrombocytopenia, hemorrhage and hemolysis, [Oncology](#). 2004;67(2):179-82.
15. [James E¹](#), [Podoltsev N](#), [Salehi E](#), [Curtis BR](#), [Saif MW](#). Oxaliplatin-induced immune thrombocytopenia: another cumulative dose-dependent side effect, [Clin Colorectal Cancer](#). 2009 Oct;8(4):220-4. doi: 10.3816/CCC.2009.n.037
16. Sorbye H, Bruserud O, Dahl O: Oxaliplatin-induced haematological emergency with an immediate severe thrombocytopenia and haemolysis. Acta Oncol 2001; 40: 882–883.
3. 17. Dold FG, Mitchell EP: Sudden-onset thrombocytopenia with oxaliplatin. Ann Intern Med 2003; 139: 156–157.
4. 16. Desrame J, Broustet H, Darodes de Tailly P, Girard D, Saissy JM : Oxaliplatin-induced haemolytic anaemia. Lancet 1999; 354: 1179– 1180.

Maria Emanuela NEGRU

S.C. Oncologia Medica

Azienda Ospedaliero - Universitaria Maggiore della Carità di Novara



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)