



NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

Il testo integrale è consultabile sul sito web dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it) nella sezione **sicurezza**.

POMALIDOMIDE (IMNOVID®): NUOVE IMPORTANTI RACCOMANDAZIONI PER RIDURRE AL MINIMO I RISCHI DI GRAVE EPATOTOSSICITÀ, MALATTIA POLMONARE INTERSTIZIALE ED INSUFFICIENZA CARDIACA (23 aprile 2015)

Pomalidomide, in associazione con desametasone, è indicata nel trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivato e refrattario, sottoposti ad almeno due precedenti regimi di trattamento comprendenti sia lenalidomide sia bortezomib, e con dimostrata progressione della malattia nell'ultima terapia. Una revisione, condotta dalle Autorità Europee nell'ambito dei periodici controlli sulla sicurezza, ha concluso che la pomalidomide può causare grave epatotossicità, malattia polmonare interstiziale (ILD) e insufficienza cardiaca.

La revisione si è basata sulla valutazione di dati provenienti da studi clinici, da segnalazioni derivanti dalla pratica clinica e da pubblicazioni di casi clinici. L'Azienda Celgene, in accordo con EMA ed AIFA, ha successivamente diffuso nuove informazioni sulla sicurezza della pomalidomide ed ha disposto l'aggiornamento del riassunto delle caratteristiche del prodotto. La pomalidomide è un nuovo principio attivo sottoposto a monitoraggio addizionale (▼) al fine di facilitare una rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza.

Le reazioni avverse da Imnovid® tempestivamente al Responsabile di Farmacovigilanza della struttura.

SOMMARIO

Pomalidomide: tossicità epatica, polmonare e cardiaca

Reazioni avverse ai farmaci oncologici: segnalazione spontanea e signal detection

Caso clinico: resistenza al 5-FU



I medici e gli altri operatori sanitari devono, a norma di legge, trasmettere le segnalazioni di sospette rea-



NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA DALLE AGENZIE REGOLATORIE E DALLA LETTERATURA



REAZIONI AVVERSE AI FARMACI ONCOLOGICI: SEGNALAZIONE SPONTANEA E SIGNAL DETECTION - E' davvero difficile raccogliere e analizzare le segnalazioni sui nuovi farmaci oncologici, ma è indispensabile farlo per la sicurezza dei pazienti

[Focus Farmacovigilanza 2015;87(4):3]

Marco Tuccori¹, Sabrina Montagnani²

¹A.O.U. Pisana, Centro Regionale Toscano di Farmacovigilanza

²Centro Interdipartimentale di Ricerche di Farmacologia Clinica e Terapia Sperimentale, Università di Pisa



Per quanto la segnalazione spontanea sia considerata lo strumento più efficace per l'identificazione di reazioni avverse ai farmaci sconosciute e clinicamente rilevanti, in alcuni settori della medicina questo metodo può avere delle limitazioni, legate alla peculiarità dei pazienti trattati e dei farmaci utilizzati. Uno di questi settori è l'oncologia. In considerazione della rilevanza clinica della patologia, la ricerca di nuovi farmaci in campo oncologico è estremamente attiva e nuove molecole vengono autorizzate, in alcune circostanze, con procedure accelerate rispetto a farmaci destinati alla cura di altre patologie. Una fase pre-registrativa più rapida implica, almeno in linea teorica, che le conoscenze sulla sicurezza di questi farmaci al momento dell'approvazione per l'uso siano più limitate. Uno studio

condotto da Seruga et al. nel 2011 ha confrontato i riassunti aggiornati delle caratteristiche del prodotto (RCP) di 12 farmaci oncologici mirati (*target therapy*, es. gli anticorpi monoclonali) con i RCP degli stessi farmaci pubblicati al momento della prima autorizzazione all'immissione in commercio, identificando 76 reazioni gravi (di cui 38 potenzialmente fatali). Di queste, 49 (58%) non erano riportate nel RCP al momento della prima autorizzazione¹. Questo ed altri studi testimoniano la necessità di un monitoraggio "intensivo" della sicurezza di queste terapie che, tuttavia, incontra alcune resistenze. Se la sottosegnalazione è un problema comune in farmacovigilanza, è verosimile che per i farmaci oncologici il fenomeno sia particolarmente marcato per diversi motivi. Un primo motivo risiede nella complessi-

tà delle terapie stesse, che complica enormemente la segnalazione. I dettagli necessari per una buona segnalazione (es. le linee di trattamento precedenti, la somministrazione di boli e dosi cicliche che possono variare nel tempo in base alla risposta terapeutica, ecc.) possono essere registrati con difficoltà nelle schede di segnalazione standard². Altri motivi possono essere ricercati nell'attitudine dell'oncologo a segnalare la reazione avversa; la percezione del rapporto beneficio/rischio di un trattamento è normalmente condizionata dalla gravità della prognosi della malattia da trattare. Pertanto, le reazioni avverse ai farmaci oncologici potrebbero essere considerate come problemi secondari, collocando la segnalazione spontanea tra le attività a bassa priorità nella pratica clinica *routinaria*.

La tendenza, in generale, sarebbe quella di segnalare solo reazioni molto gravi o insolite, poiché, considerato l'alto numero di reazioni osservate, è necessario attuare una qualche "discrezione pratica". Inoltre, l'identificazione di un rapporto di causa-effetto è piuttosto complicata, è più facile attribuire un evento avverso alla progressione del tumore o ad altre patologie concomitanti che spesso si osservano nei pazienti oncologici. E' importante anche notare che le nuove terapie oncologiche assicurano una maggiore efficacia rispetto al passato, sia in termini di numerosità dei pazienti che rispondono alla terapia, sia in termini di sopravvivenza libera da malattia. Questo implica che il livello di "accettabilità" della tossicità sia più alto, con ulteriore diminuzione della segnalazione. Infine, le conoscenze sulla sicurezza dei nuovi farmaci sono estremamente dinamiche, solitamente nelle fasi pre-registrative essi vengono valutati su pazienti terminali e l'approvazione è sempre condizionata dall'impiego come seconde o terze linee di trattamento. Se il farmaco è efficace, progressivamente, diventa una prima linea di

trattamento e viene usato in pazienti molto meno fragili, il implica una maggiore sopravvivenza e la necessità di indagare effetti avversi "a medio e a lungo termine" che non possono essere identificati nei pazienti terminali delle fasi pre-registrative. Per esempio, gli effetti cardiovascolari a lungo termine delle terapie oncologiche sono diventati una priorità che non era mai stata considerata in precedenza, tanto da favorire lo sviluppo di una disciplina dedicata come la "cardio-oncologia"³. Anche le reazioni neuropsichiatriche dei farmaci oncologici sembrano essere identificate con difficoltà e richiedono anni di raccolta dati, sia perché il 25-30% dei pazienti oncologici ha una patologia psichiatrica (ansia, malattie stress-correlate, depressione) che molto spesso può essere attribuita a sindromi paraneoplastiche (es. metastasi cerebrali) e quindi non c'è la segnalazione; sia perché le reazioni psichiatriche sono comuni per molti farmaci, situazione che "diluisce" il segnale. Un altro potenziale ostacolo sta nel fatto che molti nuovi farmaci antitumorali sono anticorpi monoclonali; per questa superclasse di farmaci è stato

dimostrato un profilo diverso di segnalazione rispetto ai farmaci oncologici tradizionali⁴.

Un approccio praticabile

L'identificazione di reazioni avverse a farmaci oncologici sembra fattibile e utile per uno



screening periodico della sicurezza di un certo protocollo di trattamento, sebbene la qualità dei dati possa influire molto sui risultati dell'analisi. L'introduzione di strategie per migliorare la qualità dei dati sulle segnalazioni dei farmaci oncologici, come per esempio l'introduzione di schede di segnalazione specifiche, potrebbe potenziare la capacità di individuare precocemente reazioni nuove e inattese per queste terapie.

Bibliografia

1. J Clin Oncol 2011;29:174-85. CDI
2. Clin Pharmacol Ther 2010;88:231-6. CDI
3. Intern Emerg Med 2012;7:113-31. CDI
4. Pharmacotherapy 2004;24:743-9. CDI NS

ERUZIONE PSORIASIFORME CON NIVOLUMAB [Focus Farmacovigilanza 15 05 2015]

I dermatologi dell'Università di Fukushima hanno segnalato un caso di eruzione psoriasiforme in una donna di 80 anni in trattamento con nivolumab per un melanoma non reseccabile della mucosa orale. La paziente aveva ricevuto le prime 4 somministrazioni dell'anticorpo diretto contro il recettore PD-1 (Programmed Death-1) secondo una schedula che prevedeva la dose di 2 mg/kg ogni 3 settimane, con iniziale regressione del tumore allorché è comparsa l'eruzione cutanea, accompagnata da malessere, modesto rialzo febbrile, disestesia e dolore

alle estremità. La reazione era di tipo psoriasiforme con placche ipercheratosiche ed eritematose distribuite sul tronco e sugli arti. Le indagini di laboratorio hanno mostrato un incremento della PCR e, a livello del derma delle aree lese, un'infiltrazione di cellule mononucleate alcune delle quali positive per IL-17 e IL-23. Dopo una puntata con temperatura elevata nel corso del giorno di ricovero, la paziente è stata messa in terapia con prednisolone (0,7 mg/kg) con immediato miglioramento del quadro clinico. L'eruzione e la febbre sono recidivate e hanno nuovamente risposto al prednisolone. Per quanto riguarda gli effetti antitumorali, a 3 mesi dalla conclusione del

ciclo con nivolumab, la mucosa labiale si manteneva libera da malattia.

Da quanto emerge da una revisione della letteratura, si tratta del primo caso di eruzione psoriasiforme riconducibile all'impiego di nivolumab. Le altre reazioni cutanee sporadicamente descritte sono vitiligo o reazioni acneiformi, talora associate a prurito.

Ohtsuka M, Miura T, et al. Occurrence of psoriasiform eruption during nivolumab therapy for primary oral mucosal melanoma. JAMA Dermatol 2015; doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0249.

e-mail ricercatore: motsuka@fmu.ac.jp



Si ricorda l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni d'impiego.

Tutte le informazioni segnalate sono consultabili nella versione integrale sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it).

Le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaco devono essere inviate, utilizzando l'apposito modulo, al responsabile di farmacovigilanza dell'ASL/AO/AOU di competenza del segnalatore.

I riferimenti dei responsabili di farmacovigilanza delle ASR della Regione Piemonte sono reperibili al seguente link

<http://www.regione.piemonte.it/sanita/cms2/farmaceutica/farmacovigilanza>

CASO CLINICO: Donna di 67 anni, ipertesa, affetta da adenocarcinoma del sigma sottoposto a sigmoidectomia, stadio patologico pT3N2a; TC post-operatoria negativa per lesioni metastatiche; resistenza al 5-FU: assente. Posta indicazione a chemioterapia adiuvante secondo schema capecitabina e oxaliplatino (XELOX) per 8 cicli. Dopo i primi 5 giorni del I ciclo comparsa di diarrea G4 scarsamente responsiva alla loperamide, nausea ed emesi acute e tardive G2, mucosite aftosa G3, neutropenia febbrile G4, anemia e piastrinopenia G2. Sospensione della capecitabina e ricovero con contestuale quadro di insufficienza renale acuta e shock settico, risolti dopo adeguata terapia di supporto. Posta successivamente indicazione a sospensione del trattamento adiuvante ed intrapreso follow-up. Dopo circa 11 mesi di follow-up comparsa di severe algie addominali e riscontro a TC e TC/PET di recidiva linfonodale multipla e bulky intraddominale; all'analisi molecolare: RAS e BRAF wild-type. Posta indicazione a trattamento con panitumumab in associazione a fluorouracile/leucovorin e oxaliplatino (FOLFOX4, dose ridotta del 30%). Dopo II ciclo comparsa di diarrea G3, responsiva alla loperamide, e mucosite G2; successivo ricovero ospedaliero e sospensione definitiva della somministrazione di fluoropirimidine. Posta indicazione a prosecuzione con solo panitumumab.



DISCUSSIONE

Il metabolismo delle fluoropirimidine (5-fluorouracile, 5-FU, o il suo profarmaco orale capecitabina) coinvolge sistemi enzimatici la cui attività può essere ridotta da mutazioni/polimorfismi a carico di alcuni geni chiave, in particolare a carico dell'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD), in grado di catalizzare la reazione $5\text{-FU} \rightarrow 5\text{-fluoro-diidrouracile (5-FDHU)}$ [van Kuilenburg AB, Pharmacogenetics, 2002; 555-8].

Un ridotto metabolismo del farmaco (definito come "resistenza alle fluoropirimidine") è in grado di determinare un accumulo da parte di metaboliti e conseguenti tossicità severe (grado 3 o 4), principalmente

di tipo gastroenterico o midollare, ai dosaggi comunemente utilizzati nella chemioterapia del carcinoma coloretale [Li Q, Gastroenterol Res Pract 2014; 827989]

In presenza, invece, di un normale metabolismo del farmaco, il tasso di incidenza di tossicità severe di tipo gastroenterico o midollare, dopo utilizzo di doppiette di farmaci a base di fluoropirimidine (FOLFOX/XELOX o FOLFIRI/XELIRI), è nella pratica clinica inferiore al 20% [Tournigand C, J Clin Oncol 2004; 229-37].

Sono disponibili alcune metodiche di analisi in grado di identificare alcuni tra i più comuni polimorfismi causa di ridotta attività della DPD, in particolare uno dei polimorfismi in grado di ridurre maggiormente l'attività della DPD è il polimorfismo DPYD IVS14+1(G>A), presente in omozigosi in

circa lo 0,9% della popolazione caucasica [Magné N et al, Br J Clin Pharmacol, 2007; 237-40]. Tuttavia, data l'elevata eterogeneità nella popolazione del gene della DPD e delle cause stesse di ridotta attività della DPD, la negatività a tali analisi non esclude la possibile insorgenza di tossicità severe ripetute. Il trattamento delle tossicità severe deve essere in ogni caso tempestivo ed accurato. Per il trattamento di neutropenia, nausea, mucosite ed anemia si rimanda alle linee guida ESMO aggiornate (www.esmo.org/guidelines/supportive-care). Relativamente alla diarrea, spesso determinata da un profondo danno alla mucosa del tenue e del colon residuo, l'utilizzo della loperamide, inizialmente come trattamento al bisogno e, nei casi resistenti, ad orari fissi, rimane il farmaco di scelta. Ulteriori farmaci di rilievo nei casi resistenti possono essere costituiti da octreotide e antibiotici. La presenza di un quadro occlusivo ne costituisce tuttavia controindicazione assoluta e, pertanto, l'analisi obiettivo-strumentale di I livello (esame clinico, ematochimici ed RX addome) costituisce, unitamente ad un approccio multidisciplinare nei casi severi, il momento fondamentale per la corretta gestione di tale effetto collaterale [Andreyev V, Lancet Oncol 2014; e447-60].

La gestione dei pazienti con nota resistenza al 5-FU, data la rarità di tale riscontro, deriva da limitate casistiche. Uno studio del 2011 ha mostrato la fattibilità della riduzione della dose in funzione del genotipo: nel caso del polimorfismo IVS14+1(G>A) il dosaggio della capecitabina in pazienti con carcinoma colorettaie metastatico era ridotto del 50%. Né PFS né OS erano alterate in presenza di tale polimorfismo [Deenen MJ, Clin Cancer Res 2011; 3455-68].

PER APPROFONDIRE

- Papanastopoulos P, Stebbing J. Molecular basis of 5-fluorouracil-related toxicity: lessons from clinical practice. Anticancer Res. 2014 Apr;34(4):1531-5. Review.
- Rosmarin D, Palles C, Church D, et al. Genetic markers of toxicity from capecitabine and other fluorouracil-based regimens: investigation in the QUASAR2 study, systematic review, and meta-analysis. J Clin Oncol 2014; 32: 1031-9

Patrizia Racca, Agostino Ponzetti

*Colorectal Cancer Unit - AOU Città della Salute, Torino
pracca@cittadellasalute.to.it*



**Notizie di Farmacovigilanza - Speciale Oncologia a cura di
Centro Regionale di Documentazione sul Farmaco - ASL TO 2
(Dott.sse Eleonora Marrazzo - Elisabetta Geninatti)
Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta - Gruppo
Colon Retto**

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