



MONITORAGGIO DELLE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI BIOLOGICI PRESSO L'AZIENDA OSPEDALIERA S.G. MOSCATI DI AVELLINO

Monitoring of adverse reactions to biologics at the Hospital S.G. Moscati of Avellino

Luana De Gruttola¹, Luciana Giannelli¹, Annalisa Capuano²

¹A.O.S.G Moscati, Avellino;

²Centro Regionale di Farmacovigilanza della Campania, Seconda Università degli Studi di Napoli, Dipartimento di Medicina Sperimentale

Keywords

Pharmacovigilance
Biological drug
Adverse drug reactions
Monoclonal antibodies
TNF- α antagonists

Abstract

Background Target therapy represents a new frontier not only for cancer treatment but also in the approach to inflammatory bowel disease (IBD) and autoimmune disease. Although clinical trials have shown a good safety profile of biological drugs, there are no reliable data on the safety profile of long-term. Therefore, the project of Pharmacovigilance on the use Biological Drugs was started at the A.O.S.G. Moscati-Avellino under the coordination of Campania Regional Centre for Pharmacovigilance and Pharmacoepidemiology.

Methods Only naïve patients afferent to departments identified by the project were selected. The monitoring data were collected using a questionnaire prepared for detecting personal data, drug therapy and related adverse events. The analysis of the collected data was carried out in order to define the characteristics of the population treated and to evaluate the incidence of adverse drug reactions (ADRs).

Results In 2014, 63% of 102 naïve patients recruited at U.O.C. (Complex Operative Unite) of Hematology where were largely (77%) patients diagnosed with non-Hodgkin lymphoma treated with infliximab (Mabthera). A more detailed analysis of the age range of the patients treated with a biologic drug showed a high prevalence of patients over 65 years at both the UOCs of Dermatology and Hematology, where they represented respectively to 57% and 58% of patients recruited in each of these departments. During the survey period (2014-2015) the total number of reported events was 262 and the results of this analysis showed a prevalence of known reactions of 74%, and 76% for not serious reactions. Of reported ADRs, 42% was unchanged, 31% showed an improvement of the reported event and 22% a complete resolution. In an analysis by System Organ Class (SOC), diseases of the skin and subcutaneous tissue disorders and gastrointestinal disorders were by far the most frequent, but were generally not serious.

Conclusion Our data show an acceptable tolerability profile, especially in view of the fact that most of the reported events was already known in the Summary of the Product and thus more easily manageable by the doctor. The implementation of the project "Pharmacovigilance on biologics" has undoubtedly been a major breakthrough in the management of the safety profile of these drugs.

Introduzione

Da più di 20 anni, la sperimentazione nell'ambito delle biotecnologie rappresenta una delle frontiere più promettenti della scienza contemporanea in grado di fornire nuove opportunità alla cura di patologie di rilievo clinico ed epidemiologico. La ricerca farmacologica e gli studi di farmacogenomica si sono concentrati sulla messa a punto

Corrispondenza: Luana De Gruttola. E-mail: luana-79@libero.it

di farmaci mirati che, grazie all'inibizione selettiva di specifiche molecole bersaglio, consentono di risparmiare le cellule sane migliorando il profilo di tollerabilità a tutto vantaggio della qualità di vita del paziente.

Sulla base del loro meccanismo d'azione, mirato al bersaglio molecolare, i farmaci biologici vengono anche definiti in senso più ampio come *Target Therapy*. Ottenuti a partire da una sostanza prodotta o estratta da una sorgente biologica, tali farmaci si caratterizzano per la complessa struttura proteica tridimensionale e il principio attivo è rappresentato da una sostanza (generalmente una proteina ad alto peso molecolare) prodotta naturalmente da un organismo vivente (microrganismi o cellule animali) oppure derivata da una sorgente biologica mediante l'impiego di tecniche di DNA ricombinante (es. anticorpi monoclonali). I farmaci biologici attualmente disponibili in commercio agiscono mediante un meccanismo d'azione che consente di intervenire modulando il sistema immunitario o di agire sul processo infiammatorio e la proliferazione cellulare. Di questa classe fanno parte anticorpi monoclonali, proteine di fusione e citochine. La messa a punto di antagonisti del TNF- α , indotta dalla dimostrazione del ruolo cruciale svolto da questa citochina nella genesi della flogosi e del danno articolare e dalla definizione della sua struttura e delle sue interazioni recettoriali [1], ha radicalmente modificato la gestione del paziente affetto da patologie di natura infiammatoria (artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, morbo di Crohn, colite ulcerativa). In campo onco-ematologico, l'introduzione nella pratica clinica di anticorpi monoclonali, di inibitori enzimatici e di fattori di crescita neo-angiogenetici rappresenta oggi un'alternativa terapeutica alla chemioterapia tradizionale e, mediante un'azione mirata alle cellule tumorali, offre una migliore capacità di gestione del profilo di tollerabilità e della qualità di vita del paziente.

Tuttavia, a differenza dei farmaci "tradizionali", quelli biologici sono proteine altamente immunogeniche ed il profilo di tollerabilità può essere fortemente influenzato dalle caratteristiche individuali della patologia per la quale vengono impiegati nonché dall'utilizzo di farmaci concomitanti. Pertanto, considerate le caratteristiche peculiari di tali farmaci, la classificazione tradizionale delle reazioni da ipersensibilità potrebbe non risultare adeguata alle reazioni avverse da farmaci (*adverse drug reaction*, ADR) biologici. Pichler [2] ha proposto una nuova classificazione suddividendo queste ADR in 5 sottotipi identificate mediante alfabeto greco:

- Le reazioni di tipo *alfa* sono il risultato di un aumento dei livelli di citochine sistemiche che, indotte sia da una somministrazione esogena (che generalmente induce una sindrome simil-influenzale) che da una meccanismo di attivazione cellulare endogena, provocano una varietà di sintomi noti come sindrome da rilascio di citochine. Il paziente manifesta febbre, affaticamento, mialgia, rash e sintomi gastrointestinali. Tali reazioni possono provocare, seppur raramente, un rilascio di citochine eccessivo (rilascio di citochine proinfiammatorie ed attivazione del complemento), che si traduce in una disfunzione multiorgano.
- Le reazioni di tipo *beta* sono reazioni di ipersensibilità nelle quali sono coinvolte IgE, IgG, cellule T o il complemento.
- Le reazioni di tipo *gamma* sono invece associate all'attività intrinseca del farmaco che, mediante un meccanismo di immunosoppressione, è responsabile dell'insorgenza di infezioni o tumori maligni. Per tale motivo, il maggiore rischio associato all'utilizzo di farmaci anti-TNF- α è rappresentato dalla possibilità di generare una riattivazione della tubercolosi o di altre patologie di natura infettiva.
- Le reazioni di tipo *delta* sono il risultato di una scarsa selettività d'azione del farmaco che, seppure diretto contro molecole over-esprese sulle cellule tumorali, deve fare i conti con la possibilità che molte di queste vengano espresse anche nelle cellule sane. Un esempio caratteristico è rappresentato dal fattore di crescita epidermico (EGFR) che, sovraespresso in molti carcinomi, rappresenta un recettore ampiamente distribuito sulla pelle e che pertanto è responsabile dell'insorgenza di rash acneiforme nell'89% circa dei pazienti in trattamento con cetuximab, panitumumab, o trastuzumab. Tale reazione compare generalmente nella prima settimana di trattamento e risolve al completamento della terapia farmacologica.
- Infine vengono classificate come di tipo *epsilon* tutte quelle reazioni nelle quali non risulta coinvolto il sistema immunitario. In alcuni casi, la trombosi e il peggioramen-

to dell'insufficienza cardiaca sono stati associati alla somministrazione di farmaci anti-TNF- α , e la retinopatia e i disturbi psichiatrici all'impiego di interferone α . Va inoltre notato che agli indiscutibili vantaggi associati alla terapia biologica si contrappone uno degli aspetti che incide in maniera significativa sul loro effettivo impiego nella pratica clinica, rappresentato da valutazioni di natura farmaco-economica. Infatti, le terapie derivanti dalle biotecnologie sono gravate da enormi sforzi ed investimenti in tutti gli stadi che ne caratterizzano lo sviluppo, dalle fasi di ricerca al sofisticato processo produttivo, fino all'accesso al mercato e alla dispensazione delle cure. In considerazione delle conoscenze tuttora limitate sul profilo di efficacia e sicurezza, l'impiego attuale dei farmaci biologici deve avvenire nell'ambito di programmi strutturati di valutazione della sicurezza. L'attuazione del progetto di "Farmacovigilanza Attiva sull'uso dei Farmaci Biologici" costituisce lo strumento attraverso il quale si è voluto:

- effettuare uno studio farmaco-epidemiologico allo scopo di definire le caratteristiche dei pazienti naïve che accedono alla terapia biologica presso la nostra Azienda Ospedaliera;
- definire l'incidenza delle reazioni avverse ai farmaci biologici allo scopo di valutare costantemente il profilo beneficio/rischio del farmaco e garantire la sicurezza dei pazienti;
- stimolare la collaborazione tra Farmacisti, Medici ed altri Operatori Sanitari al fine di incrementare il numero di segnalazioni della A.O.S.G. Moscati-Avellino;
- effettuare una valutazione farmacoeconomica che consenta di analizzare la spesa sanitaria correlata all'uso dei farmaci biologici, i quali incidono in maniera consistente sulla spesa farmaceutica delle Aziende Ospedaliere.

Metodi

Il progetto era articolato in quattro fasi:

1. Nella prima fase si è proceduto alla verifica dei farmaci biologici presenti nel Prontuario Terapeutico Ospedaliero (PTO) Aziendale dell'Azienda Ospedaliera San Giuseppe Moscati-Avellino e delle Unità Operative che ne facevano uso (**Tabella 1**).
2. Nella seconda fase, attraverso incontri programmati, sono state chiarite ai clinici le modalità, il percorso operativo e gli obiettivi del progetto.
3. Nella terza fase sono stati intercettati e selezionati i pazienti naïve afferenti ai reparti identificati dal progetto nel periodo 01 gen 2014 - 31 gen 2015 (13 mesi).
 - a. Procedure di arruolamento
Prima dell'inclusione, a tutti i pazienti sono stati delucidati gli obiettivi dello studio mediante un foglio informativo ed è stato chiesto loro di firmare il consenso informato e il consenso al trattamento dei dati personali.
 - b. Criteri di inclusione

Tabella 1 Suddivisione dei Farmaci Biologici nei cinque reparti individuati dal progetto

Gastroenterologia	Reumatologia	Dermatologia	Oncologia	Ematologia
Infliximab (Remicade®)	Infliximab (Remicade®)	Etanercept (Enbrel®)	Gefitinib (Iressa®)	Imatinib Mesilato (Glivec®)
Adalimumab (Humira®)	Adalimumab (Humira®)	Adalimumab (Humira®)	Erlotinib Acetato (Tarceva®)	Dasatinib (Sprycel®)
	Abatacept (Orencia®)	Golimumab (Simponi®)	Sunitinib (Sutent®)	Rituximab (Mabthera®)
	Tocilizumab (Roactemra®)	Ustekinumab (Stelara®)	Sorafenib Tosilato (Nexavar®)	Bortezomib (Velcade®)
	Rituximab (Mabthera®)		Lapatinib (Tyverb®)	Brentuximab (Adcetris®)
	Etanercept (Enbrel®)		Trastuzumab (Herceptin®)	
	Certolizumab Pegol (Cimzia®)		Panitumumab (Vectibix®)	
	Golimumab (Simponi®)		Bevacizumab (Avastin®)	
			Cetuximab (Erbix®)	

Sono stati inclusi i pazienti nuovi utilizzatori di farmaci biologici (pazienti naïve).

c. Raccolta delle informazioni

Per ciascun paziente arruolato, sono state compilate una scheda al momento dell'arruolamento ed una ad ogni successivo follow-up. I dati relativi al monitoraggio sono stati raccolti utilizzando un questionario predisposto *ad hoc* per la rilevazione degli eventi indesiderati (EI), che ha consentito di raccogliere sia i dati generali di ciascun paziente, relativi a età, sesso, peso e diagnosi, sia informazioni relative ai farmaci prescritti, quali il dosaggio, la via e la frequenza di somministrazione, la formulazione utilizzata, eventuali modifiche della terapia e i motivi di interruzione del trattamento farmacologico. La raccolta dei dati è stata completata dalla descrizione delle caratteristiche e dell'evoluzione dell'eventuale EI, dell'intervento richiesto per il trattamento dell'EI e dalle informazioni relative alla durata dell'ospedalizzazione. Tutte le sospette reazioni avverse gravi e non gravi, note e non note riconducibili al farmaco sono state segnalate al Responsabile di Farmacovigilanza Aziendale, il quale provvedeva all'inserimento delle segnalazioni nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF). Gli eventi indesiderati e le reazioni avverse da farmaci sono state definite in accordo alle definizioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

4. Nella quarta fase del progetto è stata effettuata l'analisi dei dati raccolti, allo scopo di:

- definire le caratteristiche della popolazione che ha avuto accesso al trattamento, mediante uno studio di tipo farmaco-epidemiologico;
- valutare l'incidenza delle reazioni avverse ai farmaci biologici.

Risultati

Valutazione farmaco-epidemiologica della popolazione oggetto dello studio

L'analisi del PTO Aziendale ha prodotto una lista di farmaci biologici in uso presso l'Azienda Ospedaliera nei 13 mesi di osservazione e che sono stati successivamente oggetto delle nostre valutazioni a seconda del reparto utilizzatore (**Tabella 1**). L'attivazione del progetto di farmacovigilanza attiva sull'uso dei farmaci biologici ha interessato 23 farmaci e coinvolto 26 clinici afferenti alle cinque Unità Operative oggetto dello studio.

A seguito dell'analisi dei dati contenuti nelle schede di arruolamento di ciascun paziente, è stato possibile identificare le caratteristiche della popolazione che intraprendeva il trattamento con un farmaco biologico e le reazioni avverse segnalate per ciascun farmaco oggetto dello studio. Nel periodo esaminato sono stati arruolati 102 pazienti naïve e di questi il 63% afferivano all'U.O.C. (Unità Operativa Complessa) di Ematologia (**Tabella 2**). Presso l'U.O.C. di Reumatologia, i pazienti naïve che hanno partecipato allo studio sono stati 15, 11 in quella di Oncologia e solo il 7% e il 5% di tutti i pazienti arruolati afferivano rispettivamente all'U.O.C. di Dermatologia e Gastroenterologia (**Figura 1**).

La valutazione della distribuzione per sesso ha evidenziato una lieve prevalenza dei maschi rispetto alle femmine (**Figura 2**) e più della metà dei pazienti arruolati (52%) superava i 65 anni (**Figura 3**). L'analisi più dettagliata del range d'età dei pazienti in terapia con un farmaco biologico evidenziava una netta prevalenza di pazienti con età superiore ai 65 anni sia presso l'U.O.C. di Dermatologia che di Ematologia,

Tabella 2 Pazienti naïve arruolati nel periodo analizzato (2014-2015) stratificati per Unità Operativa e per sesso

U.O.C.	N° pazienti naïve arruolati	Sesso	
		M	F
Gastroenterologia	5	3	2
Reumatologia	15	6	9
Dermatologia	7	1	6
Oncologia	11	6	5
Ematologia	64	36	28
TOTALE	102	52	50

Figura 1 Distribuzione dei pazienti naïve arruolati stratificati per U.O.C. di riferimento

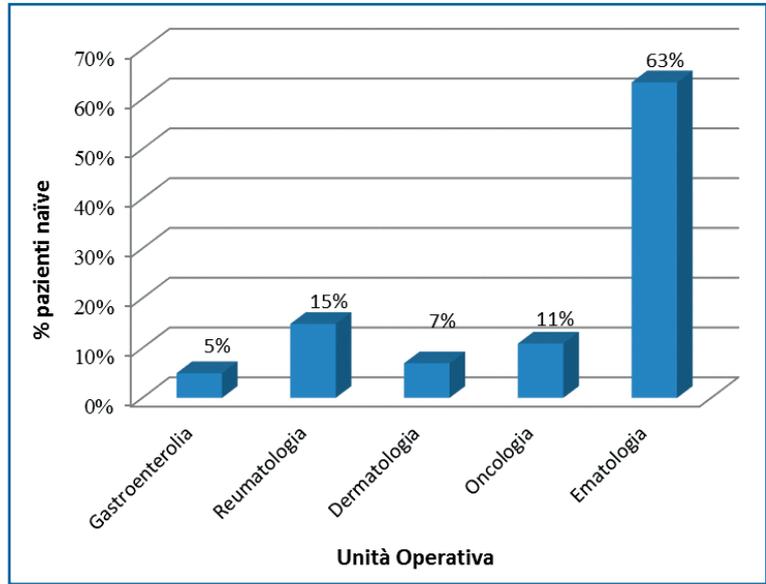


Figura 2 Distribuzione dei pazienti naïve arruolati stratificati per sesso

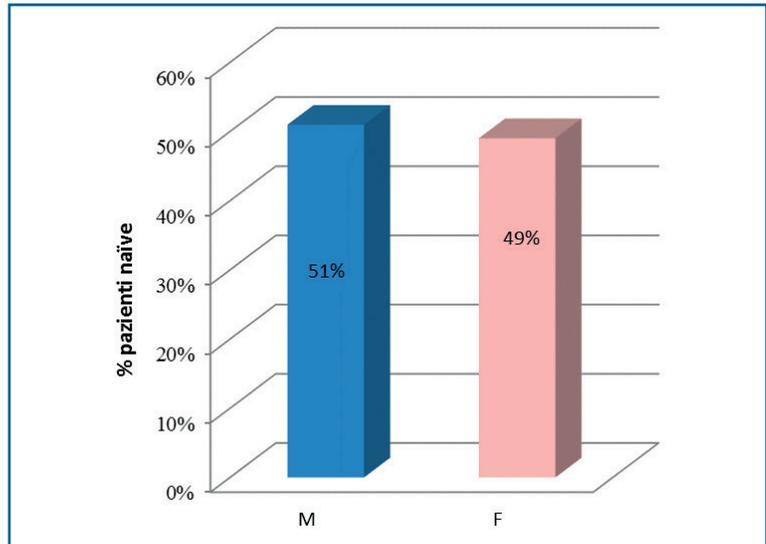


Figura 3 Distribuzione dei pazienti naïve arruolati stratificati per età

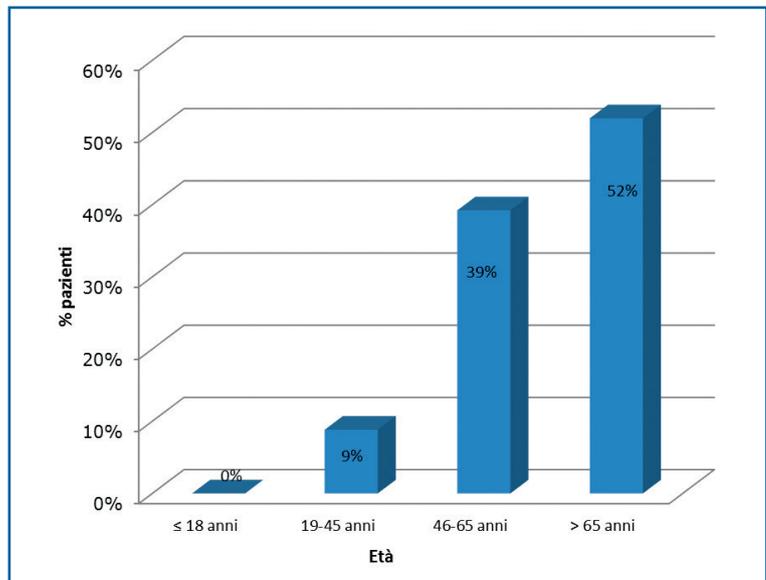
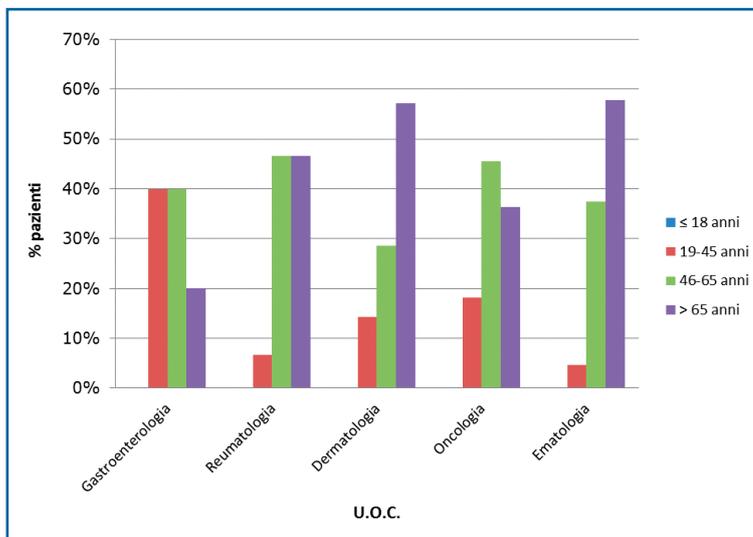


Figura 4 Distribuzione dei pazienti naïve arruolati stratificati per Unità Operativa e per età



rispettivamente il 57% e il 58% dei pazienti arruolati per ciascuno dei suddetti reparti. Al contrario, i pazienti affetti da patologie infiammatorie gastrointestinali avevano un'età compresa tra i 19 e i 65 anni, e i pazienti oncologici destinati a una terapia biologica avevano per lo più età compresa tra i 46 e 65 anni (pari al 45% dei pazienti totali arruolati presso l'U.O.C. di Oncologia) (**Figura 4**).

Giustificato dal numero maggiore di pazienti arruolati presso l'U.O.C. di Ematologia, rituximab (Mabthera®) rappresentava il farmaco prescritto con maggiore frequenza rispetto al numero totale dei pazienti arruolati (**Tabella 3**) e, nella cura delle patologie ematologiche, il suo utilizzo appariva preponderante per il trattamento del Linfoma non Hodgkin (**Tabella 4**). Infatti, i pazienti con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin corrispondevano al 77% dei naïve arruolati presso l'U.O.C. di Ematologia e il 57% di essi erano maschi. La Leucemia Linfatica Cronica (LLC) interessava il 9% dei pazienti ematologici, tutti con età superiore ai 65 anni. Per il trattamento delle patologie reumatiche e dermatologiche, più frequentemente la terapia scelta riguardava un anti TNF- α . Infatti, Enbrel® e Humira® corrispondevano rispettivamente all'11% e al 7% di tutti i farmaci analizzati nel corso del nostro studio (**Tabella 3**) e la scelta di utilizzare etanercept era destinata più frequentemente al trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica (**Tabella 4**).

Presso l'U.O.C. di Oncologia, la terapia biologica veniva impiegata in una più ampia gamma di patologie. Nel periodo analizzato il maggior numero di pazienti naïve erano stati trattati con cetuximab (Erbix®) che rappresentava il farmaco di prima scelta nel

Tabella 3 Pazienti con prescrizione di farmaci biologici stratificati per Unità Operativa

	Unità Operativa					Totale
	GT	RT	DM	OM	EM	
Abatacept (Orencia®)	-	2	-	-	-	2
Adalimumab (Humira®)	-	3	4	-	-	7
Bevacizumab (Avastin®)	-	-	-	3	-	3
Certolizumab Pegol (Cimzia®)	-	2	-	-	-	2
Cetuximab (Erbix®)	-	-	-	6	-	6
Etanercept (Enbrel®)	-	8	3	-	-	11
Infliximab (Remicade®)	5	-	-	-	-	5
Panitumumab (Vectibix®)	-	-	-	1	-	1
Rituximab (Mabthera®)	-	-	-	-	63	63
Eculizumab (Soliris®)	-	-	-	-	1	1
Trastuzumab (Herceptin®)	-	-	-	1	-	1
Totale	5	15	7	11	64	102

GT=Gastroenterologia; RT=Reumatologia; DM=Dermatologia; OM=Oncologia; EM=Ematologia

Tabella 4 Indicazioni d'uso dei farmaci analizzati stratificati per Unità operativa

U.O.C.	Farmaco	Diagnosi	N. pazienti
Gastroenterologia	Infliximab (Remicade®)	Colite ulcerativa	4
		Morbo di Crohn	1
Reumatologia	Adalimumab (Humira®)	Spondilite anchilosante	1
		Spondiloartrite	1
		Spondiloartrite psoriasica	1
	Etanercept (Enbrel®)	Artrite psoriasica	5
		Artrite reumatoide	1
		Poliartrite sieronegativa	1
Certolizumab Pegol (Cimzia®)	Spondiloartrite psoriasica	1	
Abatacept (Orencia®)	Artrite reumatoide	2	
Dermatologia	Adalimumab (Humira®)	Psoriasi	4
		Artrite psoriasica	1
	Etanercept (Enbrel®)	Psoriasi	2
Oncologia	Cetuximab (Erbix®)	Cancro colon	4
		Cancro laringeo	1
		Cancro retto	1
	Bevacizumab (Avastin®)	Cancro colon	2
		Cancro ovarico	1
	Panitumumab (Vectibix®)	Cancro colon	1
	Trastuzumab (Herceptin®)	Cancro mammella	1
Ematologia	Rituximab (Mabthera®)	Linfoma non-Hodgkin	49
		Leucemia linfatica cronica	6
		Porpora trombocitopenica	1
		Trombocitopenia	2
		Anemia emolitica	1
		Porpora	1
		Anemia Normocromocitica	1
		Anemia	1
		Linfoma Linfoplasmocitico	1
	Eculizumab (Soliris®)	Emoglobinuria parossistica notturna	1

trattamento del cancro del colon (**Tabella 4**). Degli 11 pazienti arruolati in Oncologia, 7 riportavano diagnosi di cancro al colon, equamente divisi tra maschi e femmine ed in gran parte con età superiore ai 65 anni. Presso l'Unità Operativa di Gastroenterologia, infliximab risultava l'unico approccio terapeutico al trattamento dei pazienti naïve affetti da malattie infiammatorie gastrointestinali. I pazienti con colite ulcerosa corrispondevano all'80% e il 75% erano maschi, mentre il solo caso di Morbo di Crohn era rappresentato da una femmina.

Analisi delle reazioni avverse associate ai farmaci biologici

Durante il periodo di osservazione sono stati segnalati un numero complessivo di 262 eventi, distribuiti tra le Unità Operative come segue: 142 presso l'U.O.C. di Ematologia (54%), 65 presso l'U.O.C. di Oncologia (25%), 32 presso l'U.O.C. di Gastroenterologia (12%), 17 in Reumatologia (6%) e 6 presso l'Unità Operativa di Dermatologia (2%) (**Figura 5**). L'analisi dei casi segnalati non evidenziava una differenza rilevante di sesso: 140 (53%) erano pazienti maschi e 122 (47%) erano femmine (**Figura 6**). L'analisi dei dati contenuti nella scheda di segnalazione, e successivamente inseriti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), è stata condotta valutando ogni singola ADR segnalata e verificandone notorietà, gravità ed esito degli eventi. I risultati di tale analisi evidenziavano una netta prevalenza di reazioni note (74%) e non gravi (76%) (**Figura 7**). Solo per l'1% delle segnalazioni la gravità dell'evento risultava non definita. Il 42% delle reazioni avverse risultavano non ancora guarite, nel 31% è stato riscontrato un miglioramento dell'evento e il 22% degli esiti risultavano associati ad una risoluzione completa. Nel 5% dei casi l'esito non era disponibile (**Figura 8**). Il farmacista ospedaliero, selezionato in qualità di monitor del progetto, ha identificato 62 (24%) reazioni avverse gravi; in 17 casi (27%) l'esito finale era rappresentato da un miglioramento, in 26 (42%) i pazienti risultavano non ancora guariti, in 11 (18%) si è avuta una risoluzione completa e in 8 (13%) l'esito non era disponibile.

Figura 5 Segnalazioni effettuate presso l'A.O.S.G. Moscati-Avellino nel periodo gen 2014-gen 2015, stratificate per Unità Operativa Complessa (U.O.C.)

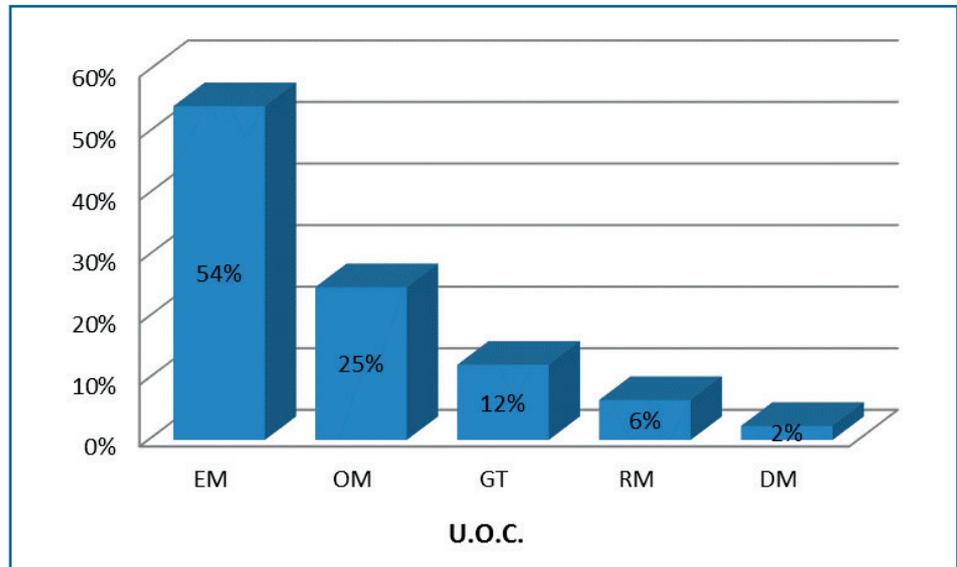


Figura 6 Segnalazioni effettuate presso l'A.O.S.G. Moscati-Avellino nel periodo gen 2014 - gen 2015, stratificate per sesso

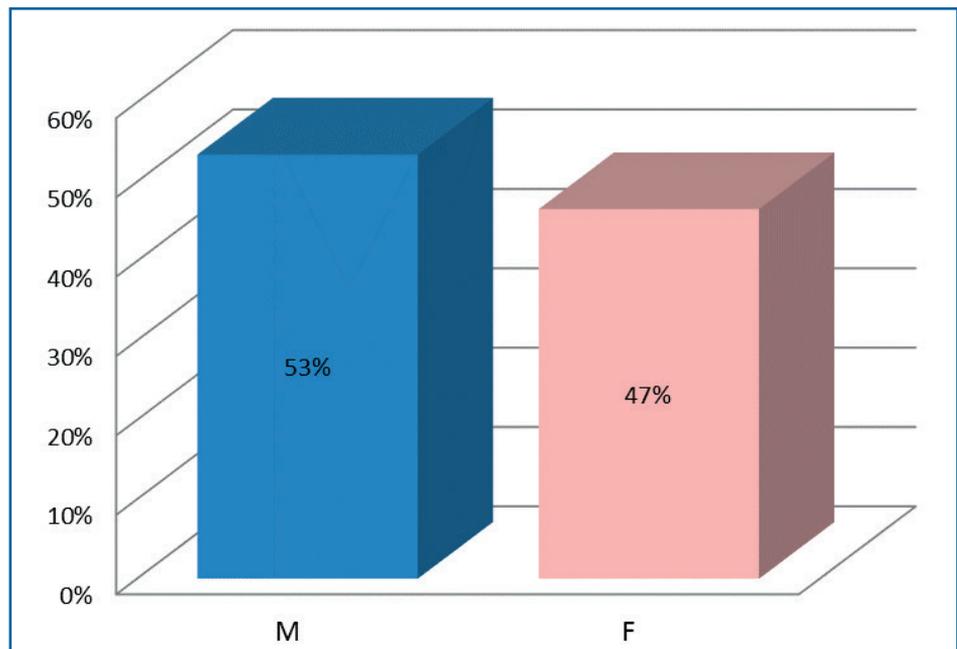
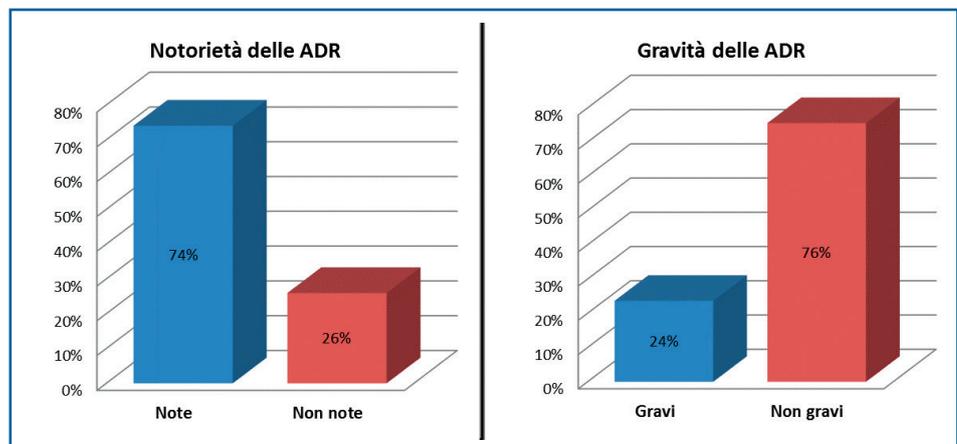


Figura 7 Notorietà e gravità delle reazioni avverse segnalate



Complessivamente, il farmaco per il quale risultavano effettuate il maggior numero di segnalazioni era il Mabthera® (53,82%) seguito da Remicade® (12,21%), Erbitux® (10,69%) ed Avastin® (9,16%) (Figura 9).

Ad eccezione di Remicade®, le reazioni avverse gravi sono state segnalate più frequentemente per farmaci impiegati nelle patologie onco-ematologiche (Mabthera®, Erbitux®, Avastin® e Vectibix®). Tra i casi segnalati come gravi, 9 (13%) corrispondevano a segnalazioni di mancata risposta terapeutica e 2 (5%) di progressione del tumore classificate come “grave-clinicamente rilevante”. L’inefficacia terapeutica è stata segnalata più frequentemente per Erbitux® ed Avastin®. Un dato interessante riguarda le 7 reazioni avverse segnalate per Vectibix® delle quali 6 (86%) classificate come gravi. Vectibix® era stato utilizzato per un solo paziente con diagnosi di cancro al colon costretto ad interrompere la terapia biologica per mancata risposta terapeutica e progressione di malattia. Le reazioni avverse segnalate in seguito all’utilizzo di rituximab erano le più numerose e il 17% dei 141 eventi sono stati classificati come gravi.

Figura 8 Esito delle reazioni avverse segnalate

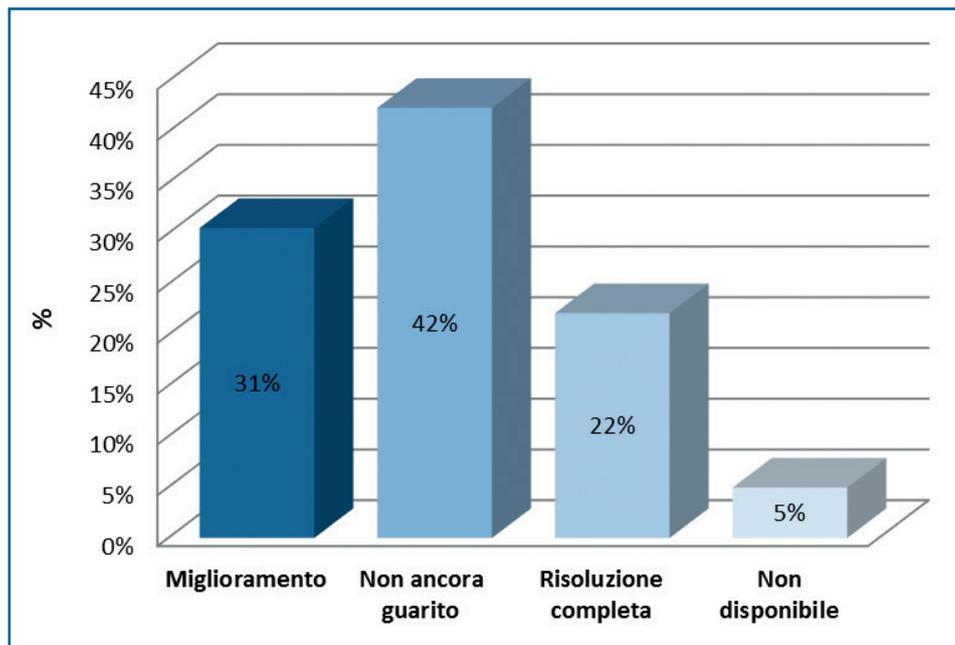
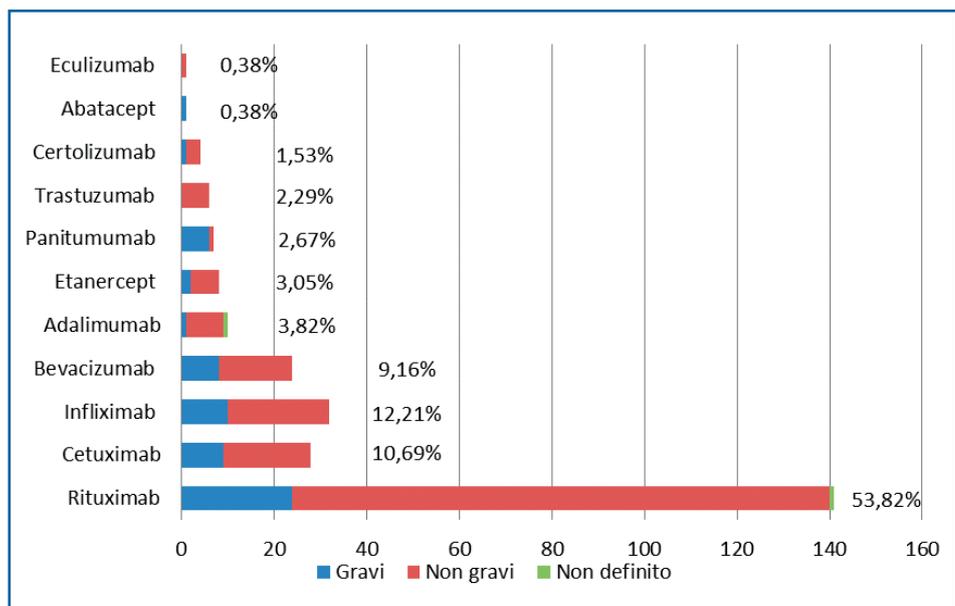


Figura 9 Analisi dei principi attivi oggetto delle segnalazioni stratificati per gravità



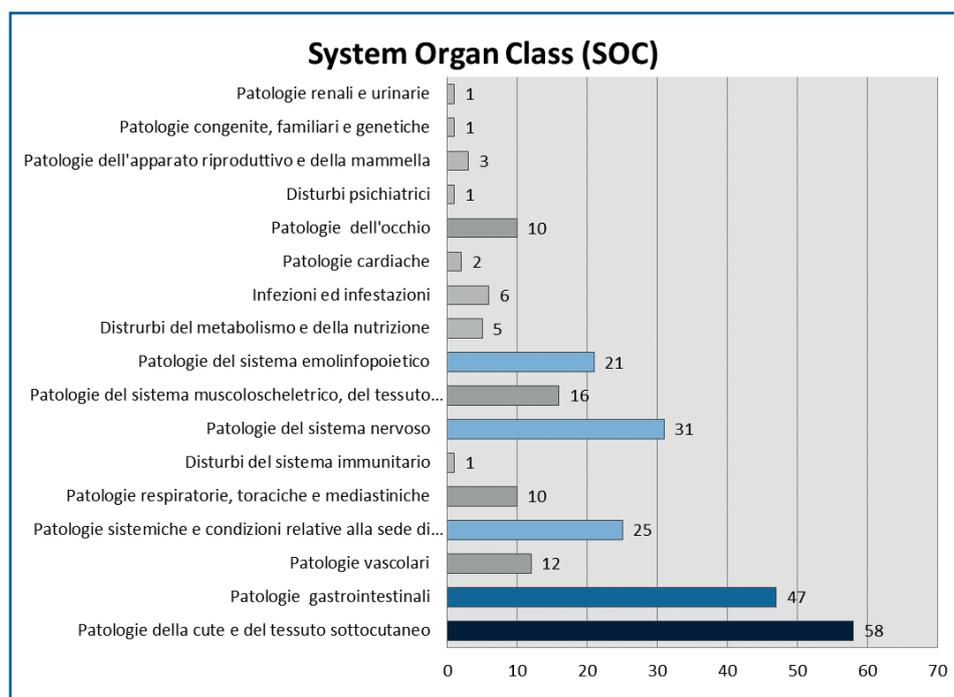
Delle 24 reazioni avverse gravi, il 41,6% si concludevano con un miglioramento, il 33,3% risultavano non ancora guarite e il 25% associate ad una risoluzione completa (**Figura 9**). Tra gli altri principi attivi oggetto delle segnalazioni più frequenti, cetuximab ed infliximab erano associati rispettivamente al 32,1% e al 31,3% delle reazioni avverse gravi rispetto al numero totale delle segnalazioni. Per il cetuximab, le reazioni avverse gravi erano associate prevalentemente ad un esito non disponibile (67%), mentre per infliximab il 50% degli eventi gravi si concludeva con una risoluzione completa. L'87,5% delle reazioni avverse gravi associate all'uso di bevacizumab risultavano non ancora guarite mentre per panitumumab che, come è stato riportato in precedenza, era associato a una maggiore frequenza di reazioni avverse gravi, 4 si concludevano con un miglioramento.

I risultati dell'analisi per *System Organ Class* (SOC) evidenziavano che le patologie riportate più frequentemente erano rappresentate da quelle a carico della cute e del tessuto sottocutaneo e da quelle dell'apparato gastrointestinale, raggiungendo rispettivamente il 22% (58 casi rilevati) e il 18% (47 casi) del numero totale di ADR segnalate (**Figura 10**). Sebbene riportate più frequentemente, le reazioni avverse che coinvolgevano la cute ed il tessuto sottocutaneo erano generalmente non gravi (solo il 7% sono stati classificati come gravi). I farmaci che hanno fatto registrare il numero più elevato di reazioni avverse a carico della cute erano Mabthera® (44,8%) ed Erbitux® (20,7%). Per Mabthera®, delle 26 reazioni avverse di natura cutanea 6 erano associate a prurito, 4 ad orticaria e 4 erano identificate come rash palmo-plantare. Inoltre, Erbitux® era associato a 12 segnalazioni di reazioni avverse che interessavano la cute e il tessuto sottocutaneo, di cui 5 venivano identificate come ragadi-fessure della cute e 4 erano casi di dermatite acneiforme.

Delle patologie gastrointestinali, frequentemente associate a Mabthera®, 7 erano gravi e risultavano associate a Mabthera® per il 71,4%. Infatti, per tale farmaco, sono stati segnalati 10 casi di diarrea, 8 di nausea e 5 casi di infiammazione del cavo orale (3 riportate in maniera più specifica come stomatite). Per Remicade®, invece, le 3 segnalazioni associate ai disturbi gastrointestinali, erano rappresentate da gonfiore e dolore addominale.

Le patologie del sistema nervoso e quelle sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione occupavano rispettivamente il terzo ed il quarto posto costituendo il 12% e il 9,5% delle reazioni avverse segnalate (**Figura 10**).

Figura 10 Tipologia di ADR classificate in accordo con il *System Organ Class (SOC)*



L'analisi per *Preferred Term* (PT) evidenziava che le segnalazioni relative al coinvolgimento del sistema nervoso erano principalmente riportate come parestesia (11 casi segnalati) e per il 63,6% erano associate all'uso di Mabthera®. Fra i casi classificati come parestesia, 8 venivano descritti dai pazienti come formicolio di mani e piedi. Un corposo numero di segnalazioni, anche in questo caso principalmente associate all'impiego di rituximab, riportavano disturbi relativi all'alterazione del gusto quali ageusia (6 casi) e disgeusia (6 casi).

Riguardo alle segnalazioni per le patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione, solo il 24% veniva classificata come grave, il 48% erano casi di astenia e frequentemente associate a Mabthera® (8 casi) ed Herceptin® (2 casi). Tra le altre segnalazioni più frequenti, associate ai disturbi di questa classe, vi erano 3 casi di ipertensione indotti da Mabthera® e 3 casi di irritazione in sede di iniezione associati all'uso Enbrel®.

Infine, particolare rilevanza numerica era associata alle patologie del sistema emolinfopoietico (8%) e quelle del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa (6%). Le patologie del sistema emolinfopoietico, delle quali il 38% gravi, erano frequentemente associate a Mabthera® ed Erbitux®, mentre le patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa erano generalmente reazioni non gravi.

Le patologie dell'occhio (circa il 4% di tutte le segnalazioni) risultavano associate per il 90% (9 di 10) all'utilizzo di Mabthera® e la lacrimazione rappresentava l'evento più segnalato.

Discussione

Gli ultimi 20 anni sono stati caratterizzati da grandi miglioramenti riguardo all'efficacia e alla tollerabilità delle terapie antitumorali. Gran parte di questi cambiamenti sono conseguenti all'introduzione di farmaci mirati che garantiscono maggiore selettività e minore tossicità. Alcuni farmaci biologici come citochine, anticorpi monoclonali e proteine di fusione, sono ampiamente utilizzati sia nella terapia antinfiammatoria che nel trattamento dei tumori. Sebbene siano particolarmente efficaci, essi sono al tempo stesso associati a numerosi effetti collaterali. Tali reazioni avverse dipendono dal bersaglio molecolare e questo potrebbe essere spiegato mediante meccanismi di attivazione o inibizione diretta. Le più importanti reazioni di ipersensibilità comprendono quelle di tipo alfa, le quali sono associate alla sindrome da rilascio di citochine, nonché reazioni di tipo beta responsabili della produzione di specifici anticorpi IgE e IgG associate frequentemente a reazioni immediate come orticaria e anafilassi.

A causa della complessità di tali meccanismi, si prospettano importanti cambiamenti nel prossimo futuro. La marcata variabilità e complessità delle reazioni di tipo gamma è associata ad un meccanismo immunosoppressorio responsabile non solo di infezioni, tumori e squilibri di natura immunitaria, ma altresì di una moltitudine di disturbi di natura fisiopatologica non ancora compresa nei dettagli. Pertanto la prosecuzione della terapia, nel caso di insorgenza di reazioni di tipo alfa e gamma, è possibile solo dopo una esauriente valutazione del rapporto rischio-beneficio [4]. D'altra parte, le reazioni locali, in seguito a somministrazione sottocutanea del farmaco biologico, sono piuttosto frequenti ma al tempo stesso prevenibili mediante un'adeguata gestione delle fase tecnica di iniezione. Pertanto, se l'esantema non risulta particolarmente diffuso, è possibile decidere di proseguire con la terapia [5].

Sulla base di informazioni ancora limitate circa la sicurezza e allo scopo di garantirne un uso sicuro, i farmaci biologici sono inclusi in un progetto promosso dall'EMA in materia di Farmacovigilanza. Infatti, l'Unione Europea (UE) ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono sottoposti ad un attento monitoraggio da parte delle autorità competenti. Questi medicinali vengono definiti "medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale" [6].

In considerazione delle conoscenze tuttora limitate sul profilo di efficacia e sicurezza dei farmaci biologici, la Regione Campania (D.D. n. 63 del 15/12/2012) ha ripartito, per ogni Azienda Sanitaria, il fondo AIFA previsto dall'art. 36, co 14, della legge 27 dicembre 1997 n. 449, da destinare a progetti di Farmacovigilanza attiva. Pertanto, coordinato dal Centro Regionale di Farmacovigilanza e Farmacoepidemiologia della

Regione Campania, presso l'Azienda Ospedaliera S.G. Moscati-Avellino è stato avviato il progetto di Farmacovigilanza Attiva sull'uso dei Farmaci Biologici. Lo studio ha consentito di delineare non solo le caratteristiche epidemiologiche della popolazione in terapia biologica, ma anche di verificare il profilo di sicurezza dei farmaci biologici. Il 63% dei 102 pazienti naïve arruolati afferiva all'U.O.C. di Ematologia, in gran parte (77%) pazienti con diagnosi di Linfoma non-Hodgkin in trattamento con infliximab (Mabthera®). La netta prevalenza di pazienti con patologie di natura ematologica potrebbe essere attribuibile in parte alla migliore collaborazione da parte dei medici e del personale infermieristico afferenti all'U.O.C. di Ematologia (il farmacista veniva puntualmente avvertito dell'arruolamento di un nuovo paziente al primo trattamento con un farmaco biologico) ed in parte al più facile accesso alla terapia biologica in quanto quest'ultima rappresenta spesso il primo approccio terapeutico al trattamento di tali patologie.

La Regione Campania ha analizzato i dati di consumo relativi al periodo 2009-2010, che hanno evidenziato un incremento del consumo di farmaci biologici pari al 14,26% e ha ritenuto necessario provvedere ad una razionalizzazione della spesa attraverso la definizione e/o aggiornamento dei percorsi diagnostici terapeutici relativi all'utilizzo di farmaci biologici impiegati nel trattamento di patologie reumatologiche, dermatologiche ed infiammatorie a carico del tratto gastrointestinale. Tale provvedimento legislativo limita l'impiego dei farmaci biologici nel trattamento delle patologie reumatiche, dermatologiche ed infiammatorie a carico del tratto gastrointestinale consentendone l'uso solo dopo fallimento o intolleranza alla terapia standard [7-11]. Se tali considerazioni potrebbero spiegare il numero limitato di pazienti arruolati per le suddette patologie, il numero ridotto di pazienti naïve afferenti all'Unità Operativa di Oncologia appare in contrasto col numero elevato di accessi per patologie oncologiche. In questo caso la difficoltà di arruolamento di pazienti oncologici potrebbe essere attribuita alla organizzazione interna del reparto.

Un dato sicuramente interessante riguarda la netta prevalenza di pazienti in terapia con un farmaco biologico con età superiore ai 65 anni. Infatti, nonostante gli studi clinici abbiano evidenziato un buon profilo di tollerabilità dei farmaci biologici, non è escluso che nel passaggio dalla sperimentazione alla pratica clinica si possa assistere ad una naturale estensione dell'uso a categorie di pazienti come ad esempio quella degli anziani per le quali le evidenze sperimentali potrebbero non essere del tutto esaustive in termini di tollerabilità.

Nel periodo analizzato sono stati segnalati 262 eventi avversi con una netta prevalenza di segnalazioni provenienti dalla Unità Operativa di Ematologia, che potrebbe essere giustificata dal numero maggiore di pazienti arruolati. Il 74% degli eventi era riportato in scheda tecnica (noto) e la percentuale di gravità delle ADR analizzate è stata del 24%. Nel complesso, il 42% degli eventi risultavano non ancora guariti e questo risultato era sovrapponibile anche per le reazioni avverse gravi.

Il miglior profilo di tollerabilità sembra associato ai farmaci anti TNF- α , che sono riportati agli ultimi posti dell'elenco dei farmaci associati alle segnalazioni di reazioni avverse. Sebbene rituximab e infliximab risultavano essere i principi attivi con il maggior numero di segnalazioni, la gravità delle ADR raggiungeva solo il 17% per rituximab e il 31% per infliximab. Inoltre circa il 50% delle reazioni avverse gravi segnalate per rituximab ed infliximab si concludeva rispettivamente con un miglioramento e con una risoluzione completa. Nell'analisi per SOC, le patologie delle cute e del tessuto sottocutaneo e i disturbi gastrointestinali sono stati di gran lunga i più frequenti, ma associati al vantaggio di essere eventi complessivamente non gravi.

I nostri dati mostrano pertanto un profilo di tollerabilità dei farmaci biologici accettabile, soprattutto in considerazione del fatto che il maggior numero di eventi segnalati era già noto in scheda tecnica e pertanto più facilmente gestibile dal medico.

Nonostante gli indiscussi vantaggi associati al costante monitoraggio dei farmaci biologici di cui i pazienti hanno potuto usufruire nel corso di quest'anno, lo studio è stato caratterizzato da alcuni limiti. Primo fra tutti, la scelta fatta di non arruolare pazienti che abbiano già utilizzato un farmaco biologico in passato ha permesso di esaminare un numero troppo limitato di soggetti rispetto al numero di pazienti in terapia biologica. Tale problematica si manifestava più frequentemente nell'arruolamento di pazienti

affetti da patologie reumatiche, dermatologiche e gastrointestinali per i quali la perdita di efficacia di un farmaco biologico si accompagna alla possibilità di passare (switch) ad un altro farmaco della stessa classe o con altro bersaglio molecolare. Pertanto, nel corso dell'anno oggetto dello studio, molti di questi pazienti avevano una storia pregressa di terapia biologica e solo pochi si affacciavano per la prima volta a tali farmaci. Inoltre, la durata troppo breve dello studio potrebbe rappresentare un limite alla possibilità di rilevare eventi avversi a lungo termine.

L'attuazione del progetto di "Farmacovigilanza attiva sui farmaci biologici" ha senza dubbio rappresentato un'importante svolta nella gestione del profilo di sicurezza di tali farmaci. Infatti, prima che il progetto prendesse corpo, le segnalazioni di reazioni avverse per i farmaci biologici erano pressoché inesistenti. La presenza costante del Farmacista nel reparto, ha inoltre consentito di instaurare un rapporto di fiducia con i pazienti arruolati ed ha contribuito a renderli consapevoli dell'importanza della segnalazione delle reazioni avverse.

Alla luce di quanto esposto, tenuto conto anche dei costi sostenuti per la terapia biologica, l'individuazione precoce delle reazioni avverse consentirebbe di intervenire tempestivamente allo scopo garantire una migliore gestione dei suddetti eventi e di contenere la spesa sanitaria.

Bibliografia

- [1] Trail L, Buoncompagni A, Ravelli A. Gli antagonisti del tumor necrosis factor nella terapia dell'artrite idiopatica giovanile. *Prospettive in Pediatria* 2003; 33: 51-7.
- [2] Corominas M, Gastaminza G, Lobera T. Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014; 24(4):212-25; quiz 1p following 225.
- [3] Pichler WJ. Adverse side effects to biological agents. *Allergy*. 2006; 61: 912-20.
- [4] Scherer K, Spoerl D, Bircher AJ. Adverse drug reactions to biologics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010; 8(6):411-26.
- [5] Vila AT, Puig L, Fernández-Figueras MT, et al. Adverse cutaneous reactions to anakinra in patients with rheumatoid arthritis: clinicopathological study of five patients. *Brit J Dermatol*. 2005; 153: 417-23.
- [6] Medicines under additional monitoring, EMA/244682/2013, 25 April 2013.
- [7] Smolen JS, Landeè R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying drug. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 964-75.
- [8] Caporali R, Conti F, Aliverini S, et al. Raccomandazioni per l'utilizzo di farmaci biologici nella gestione dei pazienti con artrite reumatoide. *Reumatismo*. 2012; 64: 7-16.
- [9] Gossec L, Smolen JS, Gajoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendation for the management of psoriasis arthritis with pharmacological therapy. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 4-12.
- [10] Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982; 6: 46-51.
- [11] CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. London, 18 November 2004 CHMP/EWP/2454/02.